

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Allgemeine Orthopädie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann-

**Extremitätenerhaltende Chirurgie, klinische und
onkologische Ergebnisse der Osteosarkomtherapie –
Erfahrungen der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Oliver Ramm

aus Paderborn

2003

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

Dekan:

Univ.- Prof. Dr. med. Jürgens

1. Berichterstatter:

Priv.- Doz. Dr. med. N. Lindner

2. Berichterstatter:

Priv.- Doz. Dr. med. J. Steinbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Allgemeine Orthopädie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Winkelmann-
Referent: Priv.- Doz. Dr. med. N. Lindner
Koreferent: Priv.- Doz. Dr. med. J. Steinbeck

Zusammenfassung

Extremitätenerhaltende Chirurgie, Klinische und Onkologische Ergebnisse der Osteosarkomtherapie – Erfahrungen der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Oliver Ramm

Die Entwicklung der Klassifikation der Osteosarkome bildet die Grundlage für das heutige Verständnis. Die neoadjuvante Chemotherapie und anschließende weite Resektion des Tumors stellt die heutige Therapie der Wahl dar.

Der Einfluß tumorbiologischer Parameter auf die eigenen Ergebnisse der orthopädischen onkologischen Therapie von Osteosarkomen wird in einer Verlaufsbeobachtung mit den wichtigsten prognostischen Faktoren und funktionellen Ergebnissen gemeinsam untersucht. 136 Patienten mit hochmalignen und extrakompartimentell gewachsenen Osteosarkomen des Skeletts im Zeitraum von 1985-1993 erfüllen die Einschlusskriterien. Alle Patienten mit einem hochmalignen Osteosarkom ohne Nachweis von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden von uns behandelt. Bei einer mittleren Verlaufskontrolle von 43 Monaten waren 81 Patienten frei von Rezidiven und Metastasen (59%), 3 lebten nach Lokalrezidiven (2%), 17 Patienten lebten nach aufgetretenen Metastasen (13%), 5 lebten mit Metastasen (4%) und 30 Patienten starben an ihrer Erkrankung (22%). Von den 11 Patienten mit Lokalrezidiven überlebten nur 3. Zwei überlebende Patienten entwickelten Lungenmetastasen und leben gegenwärtig 6 bzw. 3 Monate nach Metastasenresektion. Für das onkologische Ergebnis waren die Regressionsgrade nach Chemotherapie signifikant. Der Pearson Chi Square Test ergab $p=0.05$. Patienten mit einer Tumornekrose von Grad I oder II hatten eine gute Prognose, nicht an ihrer Erkrankung zu versterben (6 von 21 starben). Grad III der Tumornekrose war nicht mit einer besseren Prognose assoziiert als Grad IV und V ($p=0.219$). Das Tumolvolumen korreliert ebenso mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Versterben des Patienten. Obwohl die 4 Gruppen für das Tumolvolumen einen Pearson Chi Square Test von $p=0.034$ aufwiesen, zeigten nur die großen Tumoren (größer 400ml eine signifikant schlechtere Prognose ($p=0,004$) als die anderen Volumina. Es hat sich in dieser Studie gezeigt, daß bei der extremitätenerhaltenden Tumorchirurgie bei ausgedehnten Resektionen mit großen Komplikationen gerechnet werden muß. Die Komplikationsraten sind bei Extremitätenerhalt mit Endoprothesenimplantation und Fremdknochen transplantation vergleichbar hoch. Die Auswertungen ergaben bessere funktionelle Ergebnisse nach Rotationsplastik als nach Extremitätenerhaltung und Amputation.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	8
2. Grundlagen	10
2.1. Das Osteosarkom	10
2.2. Äthiologie	12
2.3. Klinik	14
2.4. Diagnostik	15
2.4.1. Röntgen	15
2.4.2. Szintigraphie	18
2.4.3. Magnetresonanztomographie und Computertomographie	18
2.4.4. Angiographie	21
2.4.5. Probebiopsie	21
2.5. Pathologie	22
2.6. Therapie	28
2.6.1. Sarkomchirurgie	28
2.6.2. Chemotherapie	38
2.7. Metastasen	40
2.8. Prognosen	41
2.9. Rehabilitation	43
3. Methodik	49
3.1. Das Krankengut	49
3.2. Erfassung der Patientendaten	50
3.3. Schwächen der Datenerfassung	60
3.4. Auswertung des Ennekingfragebogens	60
3.5. Statistische Auswertung	61
4. Ergebnisse	62

4.1. Alter, Geschlecht und anatomische Verteilung	62
4.2. Histopathologie	63
4.3. Resektionsweite und Response Grad	64
4.4. Operationsverfahren	65
4.5. Überlebensraten	66
4.6. Überlebensraten und Resektionsweite	67
4.7. Überlebensraten und Tumorresponse	69
4.8. Überlebensraten und Tumorzvolumen	70
4.9. Komplikationen	71
4.10. Funktionelle Ergebnisse	72
5. Diskussion	73
6. Zusammenfassung	79
7. Literaturverzeichnis	81
Danksagung	I
Lebenslauf	II

1. Einleitung

Die malignen Knochentumore, wie das Osteosarkom stellen in ihrer Gesamtheit ein Krankheitsbild dar, welches nur ein geringes Aufkommen aufweist. Hieraus ergeben sich Probleme:

1. in der Diagnostik
2. in der Therapie
3. in der Prognose und
4. in der Erhaltung der Lebensqualität

Um dem Abhilfe zu verschaffen, ist es notwendig, eine möglichst große Anzahl der verschiedenen Knochentumorentitäten zusammenzutragen. Dies sollte erklärtes Ziel großer Kliniken sein. Nur große Kliniken verfügen über ein entsprechendes Einzugsgebiet, um eine genügende Anzahl von Patientenfällen zusammenzustellen, auf deren Grundlage allgemeingültige Aussagen bezüglich der oben genannten Punkte getroffen werden können.

Die vorliegende Arbeit umfaßt eine Zusammenstellung sämtlicher Patienten, die an der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster von 1985-1993 an einem Osteosarkom behandelt worden sind.

Die Verbesserung der Diagnostik, die Weiterentwicklung der Operationstechniken und die Anwendung von neoadjuvanter Chemotherapie haben die Überlebensraten sowie die Anzahl extremitätenerhaltender Operationen in der Osteosarkomtherapie des muskuloskeletalen Systems erhöht (Bacci et al., 1993; Bacci et al., 1995; Carrasco et al., 1989; Glasser et al., 1992; Hudson et al., 1990; Picci et al., 1994; Ruggieri et al., 1993). Neuere Studien zeigen keinen negativen Einfluß von extremitätenerhaltenden Operationen auf die Überlebensraten, wenn Chemotherapie angewendet und eine weite Tumorresektion durchgeführt wurde (Ruggieri et al., 1993).

Es ist bekannt, daß der nekrotisierende Effekt der Chemotherapie eine hohe prognostische Aussagekraft für das Endergebnis der Gesamttherapie hat (Bacci et al., 1993; Bacci et al., 1995; Baldini et al., 1995; Carrasco et al., 1989). Die Beziehung der

durch Chemotherapie induzierten Nekrosen und der chirurgischen Resektionsweite zur Entstehung von Lokalrezidiven wurde beschrieben (Picci et al., 1994; Ruggieri et al., 1993).

Diese Dissertation soll an Hand der gefundenen Daten zeigen, welche Faktoren die Ergebnisse einer modernen Osteosarkomtherapie beeinflussen. Es sollen verschiedene Operationstechniken sowie deren Lokalrezidivraten und funktionellen Ergebnisse beschrieben werden.

2. Grundlagen

2.1. Das Osteosarkom

Das Osteosarkom ist der knochenbildende maligne Tumor, der im Inneren eines Knochens aus zur Knochengewebsbildung fähigen Mesenchymzellen entsteht. Der von James Ewing stammende Ausdruck „osteogenic sarcoma“ (Ewing, 1919), osteogenes Sarkom, wurde in der Folgezeit sowohl als „von Knochengewebezellen abstammendes“ als auch mit „knochenbildendes Sarkom“ interpretiert. Gemeint ist mit dem Begriff die Abstammung von zur Knochengewebsbildung fähigen Zellen und damit auch die Knochengewebsbildung durch die Tumorzellen. Auf die Erwähnung anderer Termini wird bewußt verzichtet, um die Übersichtlichkeit zu bewahren, da sie keinem histogenetischen Einteilungsprinzip entsprechen.

Das Osteosarkom ist neben dem Plasmazytom der häufigste maligne Tumor (Dahlin, 1986; Huvos, 1991). Nahezu 20% aller an der Mayo Clinic beobachteten Sarkome waren Osteosarkome (Dahlin, 1986). In den Vereinigten Staaten werden annähernd 600-900 neue Fälle pro Jahr beobachtet, dies bedeutet eine Inzidenz von 1.7 Fälle auf 1 Million Menschen pro Jahr (Huvos, 1991; Goorin et al., 1985).

In der Alters- und Geschlechtsverteilung überwiegt die Erkrankungshäufigkeit der männlichen Patienten gegenüber der weiblichen mit 60 zu 40%.

Die höchste Inzidenz liegt in der zweiten Lebensdekade (50-56%), gefolgt von der ersten und zweiten Dekade (Dahlin, 1986; Huvos, 1991). Um die 10% aller Osteosarkome entstehen in der Patientengruppe über 60 Jahre. Als Ursache wird die steigende Anzahl der Paget-Krankheit und Postbestrahlungs-Osteosarkomen in dieser Altersgruppe diskutiert (Huvos, 1986; Uribe-Botero, 1977).

Osteosarkome sind in allen Knochen des menschlichen Skeletts zu beobachten. Sie finden sich in den langen Röhrenknochen mit 81.2% am häufigsten. Am distalen Femur sowie an der proximalen Tibia und Fibula, also am Kniegelenk, liegen bis zu 56,1% der Tumore (Price, 1958). Die Häufung um das Kniegelenk, die auch bei zahlreichen

anderen Knochentumorarten evident ist, bedarf hier einer besonderen Erwähnung. Sie hat ihre Ursache in dem Umstand, daß von dieser Region der größte Anteil am Längenwachstum geleistet wird. Die in dieser Region intensiven Regenerations- und Umbauvorgänge lassen mit größerer Wahrscheinlichkeit Fehlregenerate, Mutationen und kosekutiv Geschwülste entstehen (Price, 1958). Die Häufung der Tumoren in der Knieregion und das vermehrte Auftreten in der zweiten Lebensdekade korreliert mit der Phase des größten Längenwachstums. Nach dem Schluss der Epiphysenfuge sind Lang- und Flachknochen häufiger betroffen. So wie Tjalma 1966 nachweisen konnte, daß zwischen größeren Exemplaren einer Hunderrasse und der Osteosarkomrate bei dieser Rasse signifikant positive Relationen bestehen (Tjalma, 1966), gelang Fraumeni 1967 ein diesbezüglicher statistischer Nachweis beim Menschen (Fraumeni, 1967). Dieser Ansicht hat sich auch Solowjem 1969 angeschlossen (Solowjew, 1969).

Die Entwicklung der chirurgischen Stadieneinteilung durch die Musculoskeletal Tumor Society (Enneking, 1986; Heare, 1989) brachte erstmals Richtlinien, um sie auf eine rationale Basis zu heben. Ausgehend von klinischem Verhalten wie Aggressivität, Tendenz zur Metastasierung und histologischen Kriterien, Zelltypen, Mitoseraten, Gewebedifferenzierung und Weichteilinvasion, teilt die Stadienklassifikation die Sarkome in drei Stadien ein; Stadium IA Tumoren sind niedriggradige intrakompartmentale Läsionen, Stadium IB sind niedriggradige, doch extrakompartimental gewachsene Läsionen; Stadium IIA sind hochgradige intrakompartimentale Läsionen; Stadium IIB hochgradige extrakompartimentale Läsionen; Stadium III sind Läsionen mit entweder Skip, regionalen oder systemischen Metastasen. Diese Klassifikation wird in Abbildung 2.1 dargestellt:

Stage		Grade	Site	Metastases
I	A	low (G1)	intracomp. (T1)	none (M0)
	B	low (G2)	extracomp. (T1)	none (M0)
II	A	high (G2)	intracomp. (T1)	none (M0)
	B	high (G2)	extracomp. (T2)	none (M0)
III	A	low (G1)	intra or extra	regional (M1) or
	B	high (G2)	intra or extra	distant (M2)

Abbildung 2.1: Staging nach Enneking (1986)

2.2. Äthiologie

Die kausale Pathogenese der Osteosarkome ist letztendlich unklar. Hier werden die bekannten Theorien der Tumorentstehung ebenso angeführt wie bei der Karzinogenese.

Dabei kommen den radiogenen Entstehungsursachen eine besondere Bedeutung zu. Als erstes haben wohl Beck und Marsch auf die Sarkomentstehung nach Röntgentherapie aufmerksam gemacht (Marsch, 1922). In der Ära der Röntgentherapie der Tuberkulose wurde über zahlreiche derartige strahleninduzierte Sarkome berichtet (Becker, 1936). Mit der Weiterentwicklung der Strahlentherapie stieg auch die Zahl der Strahlensarkome (Cahan et al., 1948; Sabans et al., 1956). Folgende Kriterien müssen zur Annerkennung eines strahleninduzierten Osteosarkoms erfüllt sein (Cruz et al., 1971):

1. Sarkomentstehung im ehemaligen Bestrahlungsfeld
2. entsprechend langes symptomfreies Intervall
3. histologische Bestätigung des sekundären Sarkoms

Durch Arlen und Mitaut waren rund 6% von 552 Osteosarkomen strahleninduziert und entwickelten sich in einem Zeitraum von 4 – 30 Jahren, im Durchschnitt 9 Jahren nach einer Strahlentherapie (Arlen et al., 1971). Die Strahlendosis lag zwischen 1.200rd, die innerhalb einiger Wochen und 24.000rd, die insgesamt in 2 Jahren gegeben wurde.

Das Durchschnittsalter von 27 Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnose des strahleninduzierten Sarkoms 42,3 Jahre.

Den experimentellen Beweis für die sarkomatöse Wirkung radioaktiver Substanzen erbrachten bereits 1935 Schürch und Uehlinger (Schürch, Uehlinger, 1935).

Finkel et al. isolierten 1966 das FBJ-Virus, ein aus einem Mäuseknochentumor gewonnenes onkogenes Agens. 1968 überprüften sie Extrakte menschlicher Osteosarkome in Goldhamsterexperimenten, wobei in 6 Fällen von 461 Tieren Osteosarkome auftraten. Elektronenoptisch beobachteten sie in 5 untersuchten Sarkomen Partikel ähnlich denen, die bei der Mäuseleukämie gesehen werden oder Typ-C-Viruspartikel (Finkel et al., 1966). Morton und Malmgren berichteten 1968 über Antikörperfunde im Serum von Patienten mit Osteosarkomen und ihren Angehörigen (Morton, Malmgren, 1968).

In den letzten Jahren wurden einige Fortschritte zum Verständnis der Genetik und der Biologie der Osteosarkome gemacht. Diese Entdeckungen haben einen wichtigen Einfluß auf die Festlegung der Prognose und der Therapie.

Fluß-Zytometrie-Studien von Sarkomzellen zeigen eine hohe Anzahl von Aneuploidien. Der Inhalt von Tumorzell-DNS läßt, wie in der Fluß-Zytometrie beschrieben, eine Aussage über die Prognose des Patienten zu. Mankin et al. beschrieben in ihrer Arbeit eine Verbesserung des Nekroseprozentsatzes der Tumorzellen sowie eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit durch Umwandlung von Aneuploidie zu Euploidie mit neoadjuvanter Chemotherapie (Look et al., 1988; Mankin et al., 1991).

Das unkontrollierte Wachstum und die Onkogenese der Osteosarkome wurde mit der Inaktivierung von Antionkogenen oder Tumorsuppressorgenen in Verbindung gebracht. Auf Chromosom 13 wurde das Retinoblastom Antionkogen RB1 isoliert und geklont. Dieses Gen wurde ursprünglich aufgrund eines Zusammenhangs von familiären Retinoblastomen und Osteosarkomen entdeckt. Patienten mit einem beidseitigen Retinoblastom haben eine 12%ige Wahrscheinlichkeit ein Osteosarkom zu entwickeln, ein tausendmal höheres Risiko als für die restliche Bevölkerung. Die Inaktivierung kann vor oder nach der Transkription geschehen. Mehr als 70% aller Osteosarkome haben ein

inaktives RB 1 Gen. Die Tatsache, daß nur 12% der Patienten mit beidseitigem Retinoblastom ein Osteosarkom entwickeln, legt nahe, daß ein zusätzlicher Faktor für die Osteosarkomentstehung eintreten muß. Dieser Faktor kann die Inaktivierung eines weiteren Antionkogenes sein, dem p53 Gen, lokalisiert auf Chromosom 17, welches ebenfalls mit Osteosarkomen in Verbindung gebracht wurde. Die Signifikans des RB 1 Genes zeigten die Versuche von Huang et al., in denen sie genetisch hergestellte RB 1 Gene in kultivierte Osteosarkomzellen mit inaktiven RB 1 einbrachten. So veränderte Osteosarkomzellen wandelten sich zu nicht transformierten Phenotypen und lassen auf eine genetische Therapie in der Zukunft hoffen (Hansen, 1991; Araki et al., 1991; Huang et al., 1988).

2.3. Klinik

Es existieren keine klinischen Kardinalsymptome. Schmerzen können gering und wechselhaft sein. Vor allem bei jüngeren Patienten wird häufig ein Bagatelltrauma als vermeintliche Ursache angeschuldigt.

Das richtungweisende Röntgenbild wird häufig nicht durchgeführt und eine therapieverzögernde konservative Therapie eingeleitet. Innerhalb weniger Wochen wird der Schmerz stärker und konstanter, die bereits vorliegende Schwellung nimmt zu. Überwärmung und Druckschmerz, verstärkte Venenzeichnung und eine pathologische Fraktur können auftreten.

Das Allgemeinbefinden ist in dieser Phase nicht reduziert. Wenn Gewichtverlust und Anämie auftreten, sind meist Lungenmetastasen vorhanden. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und alkalische Phosphatase können erhöht sein.

In den Spätphasen zeigt sich in der Regel eine Erwärmung, wenn nicht gar Rötung am Tumorort. Die Gelenkbeweglichkeit ist oder wird eingeschränkt. Die Patienten klagen über ein echtes Krankheitsgefühl.

Die Dauer der Symptomatik bis zum Aufsuchen des Arztes liegt zwischen einigen Wochen und einigen Monaten. Kürzere und längere Zeitintervalle über ein Jahr sind bei Osteosarkomen selten. Eine sehr kurzzeitige Symptomatik spricht eher für ein

metastatisches, eine längere Dauer der Krankheitszeichen für ein anderes malignes Geschehen im Knochen. Hier ist an ein Chondrosarkom oder ein Fibrosarkom zu denken. Werden vorhandene klinische Verdachtsmomente auf die Existenz eines Osteosarkoms röntgenologisch unterstützt, ist eine Thoraxaufnahme in zwei Ebenen wegen eventuell bereits vorhandener Metastasen anzufertigen (Schajowicz, 1981; Valaska et al., 1994).

2.4. Diagnostik

Die Evaluation eines neu aufgetretenen Knochentumors beginnt mit der Krankengeschichte, der klinischen Untersuchung und der Kontrolle laborchemischer Parameter, gefolgt von Röntgenaufnahmen, Skelettszintigraphie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Gegebenenfalls ist eine Angiographie indiziert. Am Ende steht die Diagnosesicherung durch eine Probebiopsie.

2.4.1. Röntgen

Das röntgenologische Bild der Osteosarkome ist sehr variabel. Die sofortige Erkennung der Osteosarkome ist abhängig von der Evidenz der Kortikaliszerstörung und einer subperiostalen Ausbreitung als Malignitätszeichen des Prozesses. Das Ausmaß der Verkalkung oder der Mineralisation des produzierten Osteoids und der Tumorknochengewebsbildung ist als Zeichen des osteogenen Charakters zu deuten.

Dominieren im Geschwulstgewebe fibröse, chondromatöse und weniger oder gar nicht Kalksalze enthaltendes Osteoid, so ergeben sich röntgenologisch die „lytischen“ Formen.

Steht die Knochengewebsbildung im Vordergrund, spricht man von „sklerosierenden“ Typen.

Die Destruktion kann auf den Markraum beschränkt sein, erfaßt aber gewöhnlich die Kortikalis. Zur Erfassung der Kortikaliszerstörung ist die Computertomographie sehr wichtig. Ist die Kortikalis einmal durchbrochen entwickelt sich fast immer eine lebhaft

periostale Reaktion. Dabei kann es sich um geschwulstiges Knochengewebe mit subperiostaler Ausbreitung handeln. Röntgenologisch sieht man in diesen Fällen milchig getrübe oder wolkig verwaschene Strukturen ohne scharfe Abgrenzung zu den Weichteilen. Reaktiv neugebildetes Knochengewebe wird in parallel zur Kortikalis angeordneten Schichten abgelagert und werden zwiebelschalenartige“ Periostreaktion genannt. Probeentnahmen aus subperiostalen Schichten sollten daher nicht erfolgen. Die sogenannte Spiculabildung, senkrecht zur Kortikalis verlaufende strahlige subperiostale Knochenbildung, ist typisch, aber keineswegs pathogonomisch für das Osteosarkom. Diese Veränderungen sieht man auch bei Metastasen, beim Ewing-Sarkom, bei einer Periostitis tuberculosa oder bei unspezifischen periostalen Reaktionen.

In fortgeschrittenen Stadien werden mehr oder weniger große Weichteilinfiltrate beobachtet, deren feinwolkige, schleierartige, zur Peripherie an Intensität abnehmende Verschattung an eine „Sonneneruption“ erinnern kann. Sehr charakteristisch ist die Ausbildung eines Codmannschen Dreiecks bei Sitz in der distalen Femurdiaphyse (Codman, 1926). Auf der seitlichen Aufnahme stellt sich eine dreieckige periostale Reaktion dar, das Planum popliteum. Dieser neugebildete Knochen ist reaktiver und meist nicht neoplastischer Natur, so daß er sich daher nicht für eine Probeentnahme eignet.

Schließlich existiert noch eine weitere größere Gruppe periostaler Reaktionen, die durch sehr röntgendichte periostale und kortikale reaktive Knochengewebsbildung charakterisiert sind und besonders bei osteoblastischen Metastasen vorkommen.

Nach Norman und Ulin weisen Osteosarkome in 91% periostale Reaktionen auf (Norman,Ulin, 1969). Zum Vergleich geben diese Autoren für primäre Knochensarkome bei Ewing- und Fibrosarkome 100%, für Chondrosarkome 51%, für Retikulumzellsarkome 85% und für Knochenmetastasen 37% an. Diese Zahlen sollten aber nicht überbewertet werden, da sie mehr vom Stadium der Erkrankung als vom Sarkomtyp abhängig sind. Die Osteosarkome sitzen in den langen Röhrenknochen größtenteils metaphysär, viel seltener in der Diaphyse. Sie brechen sehr selten direkt in das Gelenk ein. Sehr selten sind Osteosarkome rein periostalen Ursprungs und periostaler Ausdehnung (Enneking et al., 1980).



Abbildung 2.2: Osteosarkom rechte proximale Tibia eines 16 Jahre alten Jungen

2.4.2. Szintigraphie

Die Ausdehnung des Tumors, vorwiegend im Markraum, ist immer weiter als die röntgenologisch faßbaren knöchernen- und vasographischen Veränderungen.

Deshalb wird die Szintigraphie empfohlen. Die erhöhte Anreicherung der Radioaktivität reicht meist 10-15cm über den Tumorbezirk nach distal und proximal hinaus.

Die Ganzkörperskelettszintigraphie ist wichtig zum Auffinden möglicher Skelettmetastasen (Goldstein, 1980). Eine quantitative Knochenszintigraphie erlaubt ebenfalls die Metastasensuche und kann die Ansprache des Osteosarkoms auf die praeoperative Chemotherapie dokumentieren (Malawer et al., 1992).

Die Szintigraphie ermöglicht eine bessere Darstellung dieser Tumorkomponente und wird daher empfohlen.

2.4.3. Magnetresonanztomographie und Computertomographie

In der Untersuchung mit der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich im Gegensatz zur Computertomographie (CT) extra- und intraossale Ausbreitung, Gelenkeinbrüche sowie Skipmetastasen besser darstellen (Hudson et al., 1985; Zimmer et al., 1985; Petterson et al., 1987; Bleom et al., 1988). Weiterhin lassen sich Tumorausdehnungen durch geöffnete Epiphysenfugen nachweisen (Enneking et al., 1978). T1 gewichtete MRTs in coronaren und sagitalen Schnittebenen erlauben eine Unterscheidung zwischen abnormalem Knochen und reaktivem Knochen. Dies erleichtert die Planung der Tumorresektion bei extremitätenerhaltenden Operationen (Sundaram et al., 1986). Ebenso lassen sich in MRT-Bildern die Weichteilinfiltrationen eines Knochentumors deutlicher darstellen als in der CT. Dies gilt auch für die Abgrenzung des Tumors von Gefäßen, Nerven, Muskeln und Fettgewebe. Axiale MRT-Schnitte ersetzen die konventionellen Angiographien bei der Beurteilung der anatomischen Verhältnisse von Gefäßen zum Tumor.

Computertomographien zeigen Mineralisationen, die das MRT nicht darstellen kann, und sind hierdurch deutlich dem MRT beim Nachweis von Kortikalispenetrationen, pathologischen Frakturen sowie von Kalzifikationen und Ossifikationen überlegen.

Insgesamt ist das MRT dem CT überlegen, wenn es darum geht, die Ausbreitung eines bösartigen Knochentumors darzustellen.

Kontrast-Subtraktions-MRT's eignen sich dazu, Nekrosegrade nach praeoperativer Chemotherapie zu beurteilen. Diese Technik kann das Ansprechen eines Osteosarkoms auf eine Chemotherapie zeigen, sowie Tumorreste oder Rezidive nach Operation und Chemotherapie aufzeigen (deBaere et al., 1992).

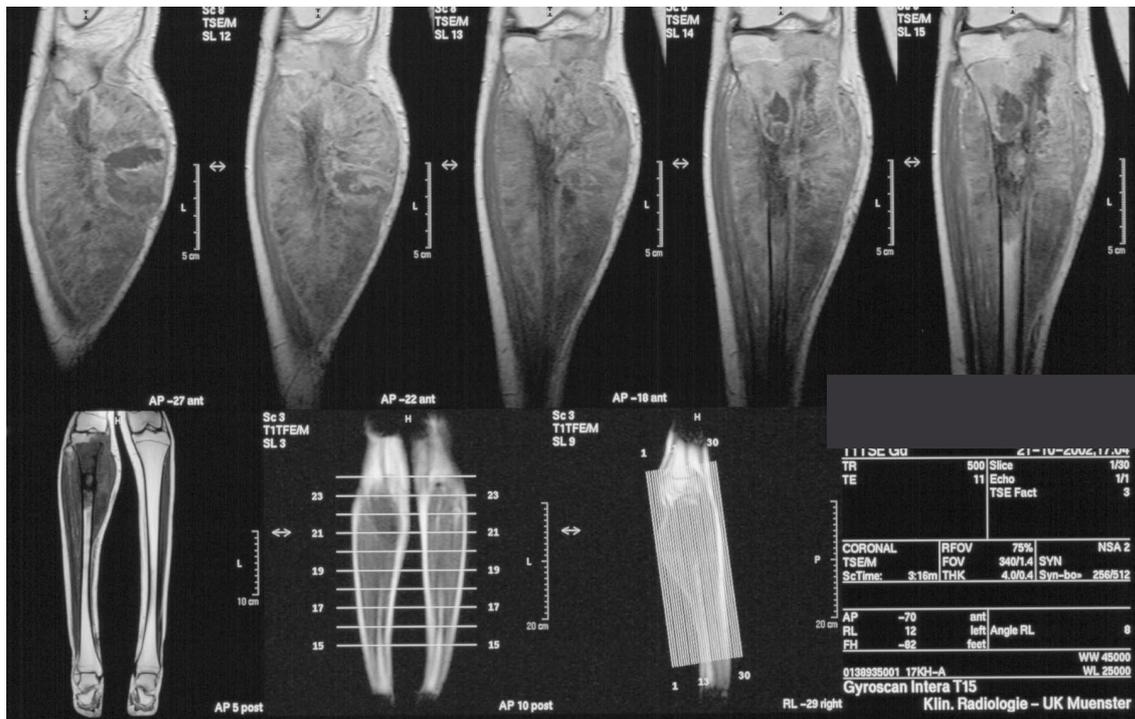


Abbildung 2.3a: Magnetresonanztomographie coronar eines Osteosarkoms rechte proximale Tibia bei einem 16 Jahre alten Jungen

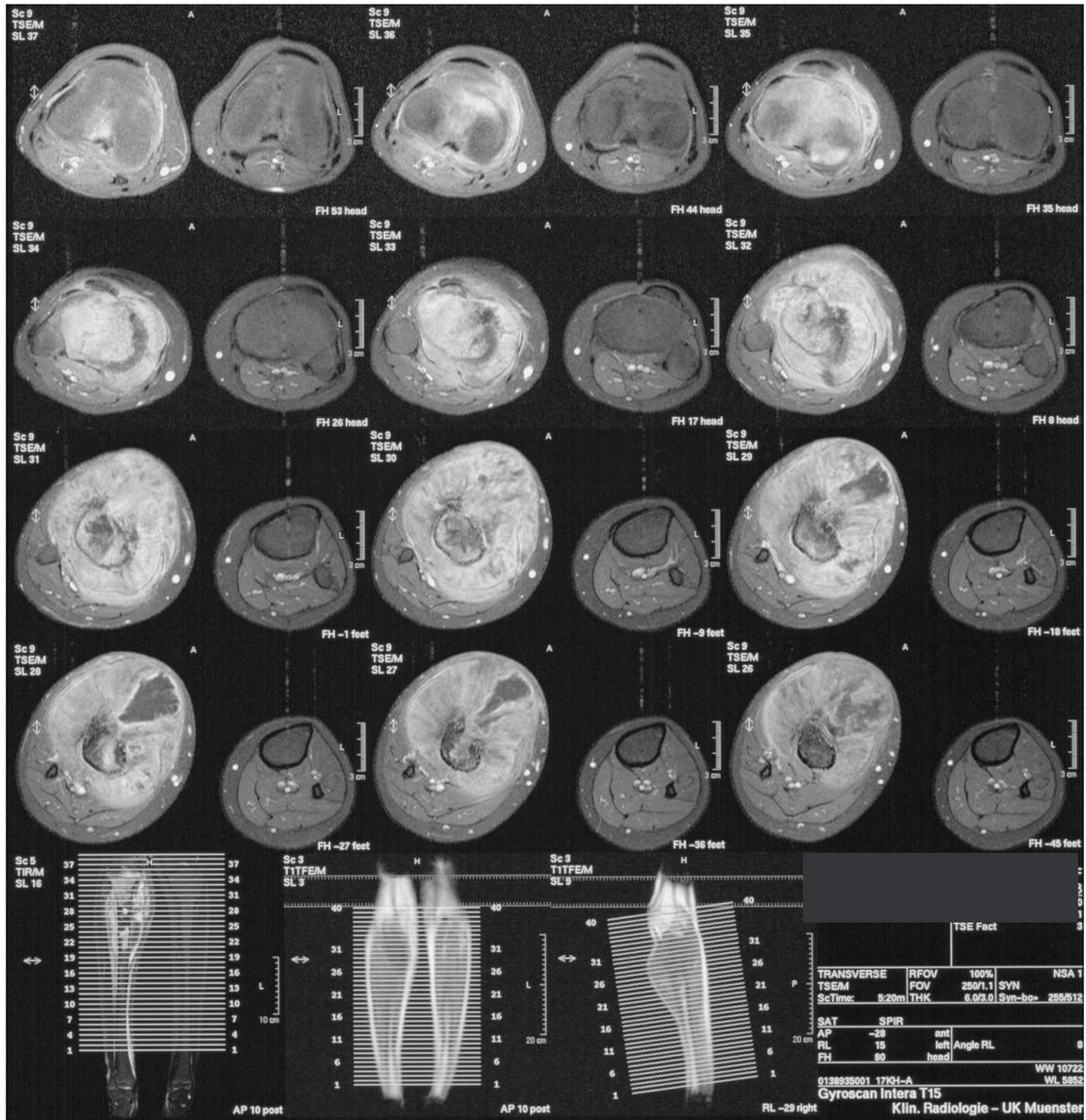


Abbildung 2.3b: Magnetresonanztomographie axial eines Osteosarkoms rechte proximale Tibia bei einem 16 Jahre alten Jungen

2.4.4. Angiographie

Das angiographische Bild zeigt die hypertrophe Hauptarterie des Tumors mit eventuell zirkulärem Verlauf. Ebenso werden eine Vielzahl neugebildeter, irregulär verlaufender Gefäße, Diffusionserscheinungen des Kontrastmittels und ein vorzeitiger Abfluß in die Venen, sowie Blutseen dargestellt.

Damit sind die Malignitätszeichen der Angiographie erfüllt. Chondroblastische und fibroblastische Osteosarkome sind wesentlich gefäßärmer als die übrigen histologischen Subtypen der Sarkome.

Die Probebiopsie sollte in gefäßarmen Tumoren vom gefäßreichsten Areal erfolgen (Manking et al., 1982).

Zum Ausschluß von Lymphmetastasen wird eine Lymphangiographie mit radioaktiven Substanzen präoperativ empfohlen. (Freyschmidt, 1998)

2.4.5. Probebiopsie

Nach den vorangegangenen Untersuchungen schließt sich obligat eine Probebiopsie an, um die Diagnose zu sichern und den Tumor histologisch einzuordnen. Die bildgebende Diagnostik sollte der Biopsie vorangehen, da das Trauma der Probenentnahme die bildgebenden Verfahren beeinträchtigt.

Manking et al. zeigte, daß der Operateur, der die endgültige Tumorresektion vornimmt, ebenfalls die Probenentnahme durchführen sollte, da biopsieinduzierte Komplikationen fünfmal häufiger auftreten, wenn die Entnahme in einer einweisenden Klinik erfolgte und nicht im Behandlungszentrum. Diese Arbeit beschrieb weiterhin 4,5% vermeidbare Amputationen und ein schlechteres Endergebnis durch inadäquate Probeentnahmen bei 8,5% der Patienten (Manking et al., 1982).

Richtlinien für Probeentnahmen beinhalten longitudinale Schnitte durch ein einzelnes Kompartiment, welches bei der endgültigen Versorgung geopfert werden kann (Heare et al., 1989; Manking et al., 1982; Simon et al., 1982).

Muß die Knochenkortikalis durchbrochen werden, so sollte dies in einem runden oder rechteckigen Fenster geschehen. Dies reduziert das Risiko von Frakturen.

Besitzt der Tumor eine Weichteilausdehnung, sollte kein Knochen biopsiert werden. Neurovaskuläre Strukturen werden nicht entnommen.

Einer Kontamination des umliegenden Gewebes durch ein Hämatom kann durch Verschluss aller Knochenlöcher minimiert werden, die Drainage liegt nahe der Entnahmestelle und in einer Linie mit dem Hautschnitt. Der Biopsie- und Drainagekanal muß bei der Folgeoperation, aufgrund einer möglichen Kontamination, ausgeschnitten werden.

Es ist hilfreich einen erfahrenen Pathologen zu Rate zu ziehen, um die Entnahme von repräsentativem Gewebe sicherzustellen.

2.5. Pathologie

Das makroskopische Bild ist von der geweblichen Zusammensetzung des Osteosarkoms abhängig. Histologisch unterscheidet man osteoblastische, chondroblastische und fibroblastische Osteosarkome. Zwischen diesen Typen zeigt sich kein signifikanter prognostischer Unterschied.

Teleangiektatische Osteosarkome sind rar (5-6%) und von besonders hohem Blutgefäßgehalt (Dahlin et al., 1986; Huvos, 1991; Glasser et al., 1991; Pignatti et al., 1991; Mervak et al., 1991). Diese Tumore sind flächenhaft erweicht und hämorrhagisch-nekrotisch.

Das makroskopische Bild der anderen Typen wird von der Prävalenz der jeweiligen Komponente bestimmt. Dabei ist der zentrale Teil oft am stärksten verknöchert, während im Markraum ein mehrere Zentimeter langer Geschwulstbezirk ohne wesentliche radiologisch erkennbare Knochenbildung vorhanden sein kann. Dies ist ein Umstand, der bei der Festlegung der Operationsgrenze Berücksichtigung finden muß.

Eine seltene Variante stellt das kleinzellige Osteosarkom dar. Es zeigt sich histologisch in kleinen runden Zellen, ähnlich dem Ewing Sarkom und hat eine schlechtere Prognose als das klassische Osteosarkom (Sim et al., 1979).

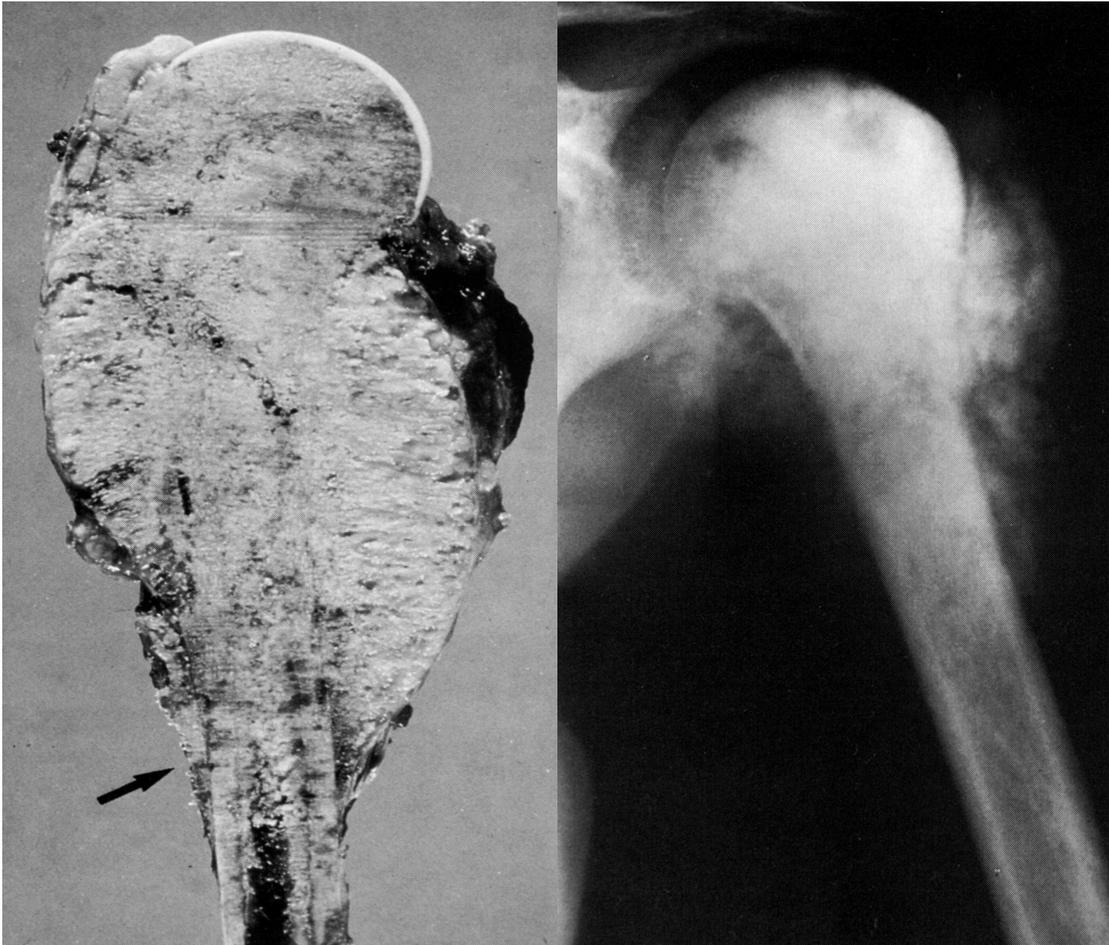


Abbildung 2.4: Fortgeschrittenes Osteosarkom des Humerus bei einem 16jährigen Jungen. **Röntgenbild rechts:** Es zeigt sich ein sklerotischer Tumor mit Einbruch in die Weichteile. Dort werden Spikulae deutlich. Im distalen Bereich außerdem zwiebelschalenartige Veränderungen im Periost und ein Codman-Dreieck. **Exartikulationspräparat links:** Es zeigt sich ein sklerotischer Tumor, der die ganze Metaphyse umwachsen hat, jedoch noch den subartikulären Humeruskopf und die Gelenkhöhle ausspart. Die distale Ausdehnung des Tumors entspricht sowohl intra- als auch extraossär dem Röntgenbefund. Die reaktive Knochenneubildung des Periost wird als Codman-Dreieck deutlich (*Pfeil*). (Freyschmidt et al., 1998)

Drei Osteosarkomtypen haben einen niedrigmalignen histologischen Grad, metastasieren selten in späten Krankheitsphasen und werden ohne Chemotherapie weit reseziert.

Das parossale Osteosarkom ist in der Regel ein niedrigmaligner Tumor. Es lässt sich radiologisch als dichte an der Oberfläche des Knochens angrenzende Masse darstellen, häufig an der hinteren Seite des distalen Femurs (Campanacci et al., 1984; Enneking et al., 1985). Zeigt sich eine extensive intramedulläre Ausbreitung des Tumors in der CT, kann dies ein Zeichen für ein hochmalignes undifferenziertes parossales Osteosarkom sein. Es kommt in 20-25% der Fälle vor (Campanacci et al., 1984; Bertoni et al., 1985). Diese hochmalignen undifferenzierten Tumoren werden mit praeoperativer Chemotherapie behandelt und tragen ein hohes Risiko für Metastasen als auch Rezidive. Im Gegensatz dazu haben parossale Osteosarkome vom Grad I ein geringes Risiko auf Rezidive und werden weit ausgeschnitten (Enneking et al., 1985).

Zentrale niedrigmaligne Osteosarkome sind intraossale Läsionen und gleichen histologisch einer fibrösen Dysplasie. Hier ist ebenfalls lediglich eine weite Resektion notwendig (Bertoni et al., 1971).

Eine weitere Variante ist das juxtakortikale und knorpelig mäßig differenzierte periostale Osteosarkom. Es hat eine bessere Prognose als die konventionellen Osteosarkome, jedoch eine schlechtere als das parossale Osteosarkom (Unni et al., 1976).

Sekundäre Osteosarkome entwickeln sich aus einer vorbestehenden Läsion, am häufigsten aus dem Morbus Paget. Die bösartige Entartung des Morbus Paget tritt bei weniger als 1% der Patienten mit dieser Erkrankung auf (Hadjipavlou et al., 1992; Frassica et al., 1991). Die Prognose der Patienten mit Paget-Osteosarkomen ist mit einer Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 11-15% schlecht (Frassica et al., 1991). Osteosarkome nach Bestrahlungstherapie sind ein weiterer Fall von sekundären Osteosarkomen. Rund 50% aller strahleninduzierten Sarkome sind Osteosarkome. Ihre Prognose ist mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 10-15% ebenfalls schlecht (Enneking et al., 1980; Frassica et al., 1991).

Hauptkriterien zur Diagnosestellung eines Osteosarkoms sind das Vorhandensein eines hinreichend sarkomatösen Stromas und die direkte Tumorosteoid- und Tumorknochenbildung durch dieses maligne Stützgewebe.

Mikroskopisch findet man sehr zeldichte Areale mittelgroßer, großer und sehr großer Zellen mit mehr oder weniger ausgeprägter Zell- und Zellkernpolymorphie und Zellkernhyperchromasie. Regelmäßige und pathologische Mitosen sind überall zu beobachten. Ausgesprochen spindelige und kleine runde Tumorzellareale stellen seltenere Befunde dar. Der Anteil an Riesenzellen schwankt von fehlend bis häufig. Dabei sind nur einzelne Riesenzellen so groß und vielkernig wie in den Riesenzelltumoren der Knochen. Der überwiegende Teil erscheint kleiner und nicht so kernreich. Die Tumorzellen bilden regellos Osteoid, dessen Verkalkungs- bzw. Mineralisationsgrad stark schwankt oder unreifes Knochengewebe (Peterson, 1930; Kneze, 1956). Reifes Knochengewebe wird nur selten gebildet.

Chondroblastische Bezirke bauen sich aus unreifem und hyalinem Knorpelgewebe auf, die fibroblastischen aus Spindelzellen, die kollagene Fasern bilden. Dabei zeigen diese geweblichen Differenzierungskomponenten ebenfalls alle zellulären Kriterien der Bösartigkeit und entsprechendes infiltrierendes und destruierendes Wachstum.

Etwa die Hälfte der Osteosarkome ist vom osteoblastischen Typ, also von osteoblastischem Gewebe dominiert. Andersartige Gewebebilder sind jedoch, wenn auch in kleineren Arealen, vorhanden. Das Knorpelgewebe kann verkalken als auch sekundär Knochengewebe bilden. Ebenso ist eine Osteoidbildung in fibroblastischen Arealen möglich.

Die teleangiektatischen Osteosarkome weisen große mit geronnenem Blut angefüllte zystische Räume auf. Als Begrenzung findet man anaplastische Spindelzellen und gutartig aussehende Riesenzellen. Das Osteoid wird in einer Art Spitzenmuster abgelagert. Stellenweise sind die Tumoren wenig zellreich, wobei besonders wenig maligne Zellen die Diagnose erschweren.

In frühen Studien vor Anwendung von Chemotherapie hatten teleangiektatische Osteosarkome eine deutlich schlechtere Prognose. Aktuellere Studien zeigen die gleiche Prognose wie für das konventionelle Osteosarkom mit ebenfalls möglichem Extremitätenerhalt (Glasser et al., 1991; Pignatti et al., 1991; Mervak et al., 1991).

Die Osteoblasten der Osteosarkome sind elektronenmikroskopisch durch das gut ausgeprägte rauhe endoplasmatische Retikulum gekennzeichnet, in dem oft Zisternen und Dilatationen vorkommen. Die Grundsubstanz enthält kollagene Fasern, deren Anzahl und Verteilung stark wechselt (Kay, 1957). Außerdem werden Osteozyten, chondroblastische und fibroblastische Zellen sowie Typen mehrkerniger Riesenzellen beobachtet, osteoblastenartige und Riesenzellen mit anaplastischen und degenerativen Veränderungen.

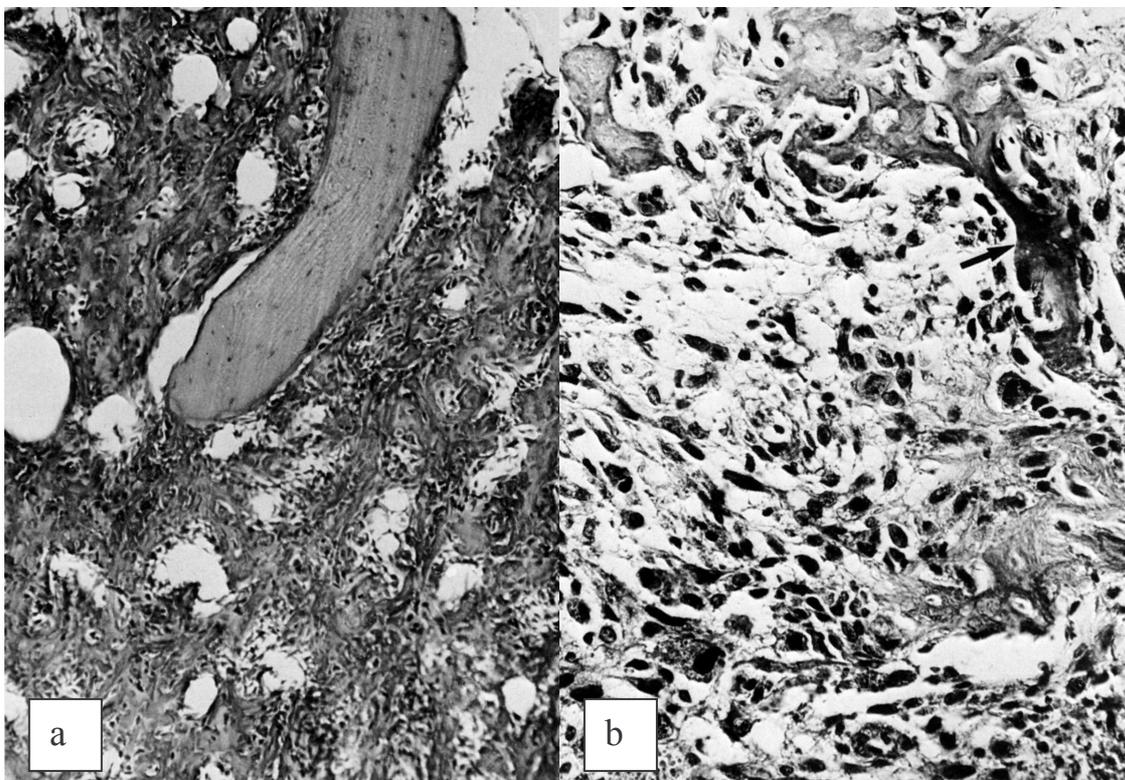


Abbildung 2.5: *a* Invasiv wachsendes osteoblastisches Osteosarkom, das ein stehengebliebenes Knochenbälkchen ummantelt und eine ausgeprägte Osteoidbildung aufweist, welche sich als graue Substanz zwischen den Tumorzellen darstellt. *b* Bei stärkerer Vergrößerung wird deutlich, daß die atypischen Zellen unmittelbar das Osteoid bilden, ohne knorpelige Zwischenstufe. Der histologische Nachweis dieses Merkmals ist definitionsgemäß Voraussetzung für die Diagnose eines Osteosarkoms. (Freyschmidt et al., 1998)

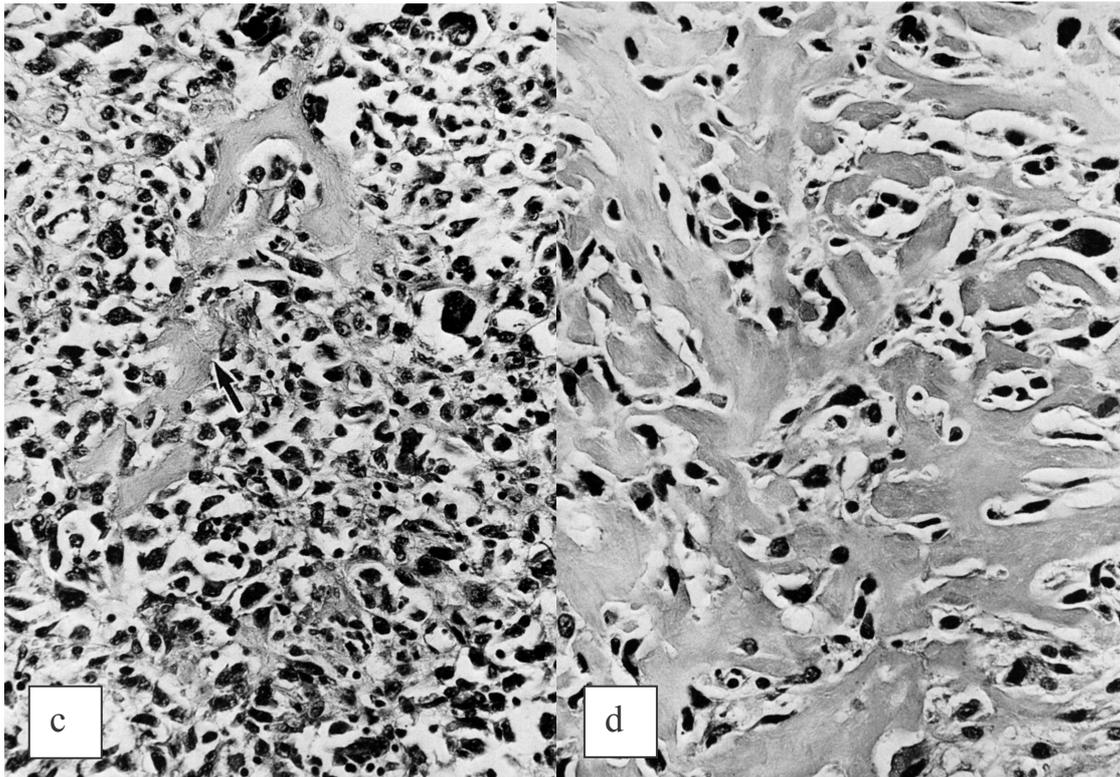


Abbildung 2.6: *c,d* Zellreiches Osteosarkom mit ausgeprägter Anaplasie der Tumorzellen, die direkt Osteoid (als dunkles Material in *c* dargestellt, *Pfeil*) oder knöcherne Grundsubstanz (als dunkles Material in *d* dargestellt, *Pfeil*) jeweils in Form unregelmäßiger Bälkchen bilden. (Freyschmidt et al., 1998)

2.6. Therapie

2.6.1. Sarkomchirurgie

Bis Mitte des 19. Jahrhunderts war die lokale Ausräumung die einzige primäre Behandlung für osteogene Sarkome des Bewegungsapparates, bis Samuel Gros 1879 seinen Seminarbeitrag über die Notwendigkeit zur radikalen Amputation zur Vermeidung des ansonsten regelmäßigen Eintretens von Lokalrezidiven, Metastasen und Versterben veröffentlichte (Gros, 1879). Seine Studie basierte auf der Beobachtung von 165 Patienten, bei denen er die frühzeitige Amputation, trotz einer hohen perioperativen Mortalität von fast 30%, favorisierte. Extremitätenerhaltende Verfahren führten seiner Meinung nach unvermeidlich zu Lokalrezidiven, Metastasen und dem Versterben der Patienten. Trotz dieses aggressiven Ansatzes zur Behandlung von Knochentumoren, der nach dieser Publikation erfolgte, verbesserte sich die schlechte Überlebensprognose nicht signifikant.

Bereits 1908 beschrieb Lexer die Verwendung von homologen osteoartikulären allogenen Knochentransplantaten zur Rekonstruktion von Gelenken bei Defekten nach Tumorresektionen (Lexer, 1908). Im folgenden Jahr führte Tikoff erstmals die Resektion der Skapula und des proximalen Humerus bei einem malignen Knochentumor der Schulter als Alternative zur interthorakoskopulären Amputation durch. Dieses operative Vorgehen wurde durch Linberg weiter verfeinert (Linberg, 1999). 1922 beschrieb Sauerbruch die Umkipplastik, bei der die Tibia nach oben in den Defekt, nach Resektion des gesamten Femurs, gedreht wurde (Sauerbruch, 1922). Juvara stellte 1929 die Verwendung von massiven autogenen Spänen zur Wiederherstellung der Beinlänge der Extremitäten bei Resektionsarthrodese vor (Juvara, 1929).

Bis in die 40er Jahre blieb die Amputation Therapie der Wahl. Eingeleitet durch Phemister begann die selektierte extremitätenerhaltende Chirurgie in der Osteosarkomtherapie ihre Entwicklung.

Phemister folgerte bereits damals: „These experience warrent the conclusion that in carefully selected cases resection of bone sarcoma and repair of the defect with a bone

graft is a justifiable procedure which may save an extremity and carries only slightly more risk to life than does amputation.” (Phemister, 1940)

Die adäquate Extremitätenerhaltende Chirurgie muß, um für den Patienten erfolgversprechend zu sein, drei Ziele erreichen:

1. der Eingriff muß für den Patienten onkologisch risikoarm und somit vertretbar,
2. orthopädisch erfolgversprechend und
3. dem Anspruch des individuellen Patienten angepaßt sein.

Bis in die 70er Jahre hinein beruhte Extremitätenerhaltende Chirurgie der Osteosarkome auf einer zufälligen, meist sehr emotionalen Basis (Enneking, 2000). Die Entwicklung der chirurgischen Stadieneinteilung durch Enneking brachte erstmals Richtlinien, um sie auf eine mehr rationale Basis zu heben (Enneking et al, 1980). Ausgehend von klinischem Verhalten, radiologischen Kriterien, histologischen Graduierungen, anatomischer Ausdehnung und Vorliegen oder Fehlen von Metastasen teilt die Klassifikation die Sarkome wie beschrieben in drei Stadien ein.

Da nahezu ein Drittel aller Sarkome des Bewegungsapparates niedriggradige Läsionen sind und zwei Drittel an Stellen auftreten, die für eine lokale Resektion mit geringem Risiko prädestiniert sind, waren etwa die Hälfte aller Patienten mit einem Sarkom in den 80er Jahren onkologisch geeignete Kandidaten für Extremitätenerhaltende Verfahren.

Beim ersten internationalen Limb-Salvage-Treffen (ISOLS= International Society of Limb Salvage) 1981 lag die Lokalrezidivrate für den Extremitätenerhalt bei 10% für Stadium I und 20% für Stadium II Sarkome. Dies entsprach einer Gesamtrate von 15% für die 505 präsentierten Fälle. Mit der Entwicklung der hochwirksamen präoperativen neoadjuvanten Chemotherapie für Osteosarkome in den frühen 80er Jahren ergab sich ein außerordentliches Ansteigen der Anzahl Extremitätenerhaltender Eingriffe und eine beachtliche Reduktion der Rezidivrate. Die Anzahl der dargestellten Eingriffe betrug 1983 in Wien 643 mit einer 10%igen Lokalezidivrate, 1985 in Orlando 1309 Eingriffe

mit einer 5%igen Rezidivrate, 1987 in Kyoto 2316 Eingriffe mit einer 8%igen Rezidivrate und 1989 in Saint-Malo 2816 Eingriffe mit 9% Lokalrezidivrate.

Weitere Studien beschrieben keinen signifikanten Unterschied zwischen den krankheitsfreien Überlebensraten von Patienten mit Osteosarkomen der Extremitäten nach erhaltenden Eingriffen mit weiter Tumorsektion und denen nach Amputation (Rosen et al., 1982; Rosen et al., 1985; Simon et al., 1986; Springfield et al., 1988; Simon et al., 1988; Glasser et al., 1991; Eckhardt et al., 1991).

Lokalrezidivraten für extremitätenerhaltende Eingriffe mit weiter Resektion der Läsion ist mit 5-10% nahezu die gleiche wie für Amputationen über dem Knie (Simon et al., 1986; Glasser et al., 1991). Bei einer schlechten Prognose bei Lokalrezidiven mit Langzeitüberlebensraten von lediglich 10-15% sind weite Resektionsgrenzen bei der Operation einzuhalten.

Da das präoperative Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie in Verbund mit Fortschritten in CT und MRT Bildgebung, welche die anatomische Darstellung erheblich präzisierten, deutlich verbessert wurden, waren mit Beginn der 90er Jahre zwei Drittel der an Sarkomen erkrankten Patienten onkologisch geeignete Kandidaten für extremitätenerhaltende Eingriffe.

Jahr und ISOLS-ORT	Resektion und Lokalrezidive	Lokalrezidivrate
1981 Rochester	522 / 92	18%
1983 Wien	643 / 63	10%
1985 Orlando	1309 / 92	7%
1987 Kyoto	2316 / 182	8%
1989 St. Malo	2816 / 254	9%

Abbildung 2.7: Entwicklung der Anzahl der gliedmaßenerhaltenden Resektionen und Lokalrezidivraten während der ersten Treffen der International Society of Limb Salvage.

Somit wurden mehr Patienten aus onkologischen Gesichtspunkten Kandidaten für den Extremitätenerhalt, und damit einhergehend haben ausgereifere und bessere operative Rekonstruktionen diese Patienten auch zu orthopädisch erfolgversprechenden Kandidaten gemacht. Die extremitätenerhaltende Chirurgie ist jedoch nur eine bessere Alternative zur Amputation, wenn das onkologische Ergebnis nicht negativ beeinflusst und die Funktionalität besser als die nach einer Amputation ist.

In den 70er Jahren bestanden die Rekonstruktionen der aus dem Extremitätenerhalt resultierenden Defekte aus modifizierten Materialien und Instrumenten, die ursprünglich für traumatologische und degenerative Erkrankungen konzipiert worden waren. Mit dem Fortschritt der Technologie und der individuellen Anfertigung haben Endoprothesen sich enorm verbessert, während sich zur gleichen Zeit der Einsatz großer Fremdknochentransplantate (engl.: allografts) von der Rolle als klinisches Experiment zur anerkannten Rekonstruktionstechnik fortentwickelte.

Die rekonstruktiven Eingriffe können eingeteilt werden in jene für diaphysäre (intercalary) Defekte in den Röhrenknochen, jene für den Ersatz eines resezierten Gelenkes, jene die Knochen des wachsenden Kindes betreffend und jene die konventionellen Amputationstechniken modifizierende.

Alternativen zur Rekonstruktion von diaphysären Defekten sind konventionelle autogene Knochentransplantate, vaskularisierte autogene Transplantate und Fremdknochentransplantate (engl.: allografts).

Konventionelle autogene Knochentransplantate besitzen den Vorteil universaler Verfügbarkeit und relativ geringer Kosten. Sie besitzen den Nachteil häufig unzureichender Stützfunktion, die zu Streßfrakturen führt und benötigen ein gut vaskularisiertes Transplantatbett aus gesundem Gewebe.

Vaskularisierte autogene Transplantate besitzen den Vorteil früherer Knochenheilung, haben die Kapazität zur schnellen Hypertrophie und die Fähigkeit in einem kompromitierten, schlecht vaskularisierten Umfeld zu überleben. Ihre Nachteile sind die begrenzte Verfügbarkeit, lange Operationszeiten, relativ instabile Fixationstechnik, um die prekäre Durchblutung nicht zu gefährden und die hohen Kosten.



Abbildung 2.8: Zustand nach Resektion eines Osteosarkoms einer proximalen Tibia und Rekonstruktion mittels Spezialprothese (Münsteraner Universal Tumor und Revisions System)

Diametaphysäre Fremdknochen besitzen den Vorteil oft ausreichender Auswahl zur anatomischen Anpassung und den Nachteil der gelegentlichen immunologischen Abstoßung, langsamer Heilung und die fehlende Verfügbarkeit an Orten ohne Gewebebank.

Die Literaturübersicht zeigt, daß es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Methoden gibt. Die Langzeitergebnisse für Fremdknochen-Transplantate zeigen 77% zufriedenstellender Ergebnisse, konventionelle Eigenknochen haben 78% zufriedenstellende Ergebnisse und vaskularisierte autogene Transplantate zeigen zu 85% zufriedenstellende Resultate nach fünf Jahren.

Zu den Rekonstruktionsmethoden nach Gelenkresektion gehören die Arthrodesen, der Fremdknochen mit Gelenkfläche, individuell angefertigte oder modulare Prothesen, Fremdknochen-Prothesen Kombinationen (engl.: Composite) und Modifikationen der konventionellen Amputation. Die Arthrodesen mit konventionellen autogenen Knochen-Transplantaten oder Fremdknochen-Transplantaten besitzt den Vorteil der universalen Verfügbarkeit und bei Eintreten der ossären Fusion, einer funktional dauerhaft belastbaren Rekonstruktion. Die Nachteile liegen in der Behinderung durch Versteifung des Gelenkes und in der Schwierigkeit, eine stabile Fusion zu erzielen.

Gelenkflächentragende Fremdknochen haben den Vorteil der bewahrten Gelenkbeweglichkeit und des biologischen Aufbaus, der das Anwachsen von Muskeln ermöglicht. Der Nachteil sind die geringe Verfügbarkeit passgenauer Knochen, frühes Einsetzen von Gelenkverschleiß und relative Gelenkinstabilität, die zu funktionellen Einbußen führt. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von gelenkflächentragenden Fremdknochen wird derzeit mit 60% eingeschätzt (Hornicek et al., 1998; Muscolo et al., 2000).

Einzel angefertigte und modulare Endoprothesen besitzen den Vorteil der Verfügbarkeit "von der Stange", anatomisch korrekten Ersatzes und der schnellen Rehabilitation. Sie haben den Nachteil der fehlenden Anheilung von Muskeln, der mechanischen Lockerung und des Materialverschleißes.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Tumorendoprothesen beträgt ebenfalls etwa 60% (Ham et al., 1998; Renard et al., 2000).

Die Kombinationen von Fremdknochen mit einer Prothese haben den zweifachen Vorteil des Muskelanwachsens an den Fremdknochen und der beständigeren Gelenkfläche der Prothese. Die derzeitige Fünf-Jahres-Überlebensrate dieser Kombinationen, primär im Bereich Hüfte und Knie, liegt bei 70% (Anract et al., 2000).

Ein unreifes Skelettsystem und eine erwartete Beinlängendifferenz nach Resektion der Wachstumsfuge kann eine relative Kontraindikation für extremitätenerhaltende Chirurgie sein. Gelegentlich kann eine weite Resektionsgrenze mit einer intercalary Resektion erreicht werden, ohne die Wachstumsfuge zu verletzen. Wenn eine Beinlängendifferenz von unter 5cm erwartet wird, sollte eine kontralaterale Epiphyseodese durchgeführt werden. Bei 5-10cm erwartetem Unterschied wird ein wenigstens 2cm längerer Allograft implantiert und eine Epiphyseodese an der Gegenseite durchgeführt (Harries et al., 1990). Wird eine Beinlängendifferenz von mehr als 10-12cm erwartet, kann eine Umkehrplastik angeraten werden.

Eine Modifikation der konventionellen Amputation stellt die Rotations- oder Umkehrplastik für Läsionen im Knie- und Hüftbereich dar. Die anfänglichen psychologischen Probleme werden um Vielfaches aufgewogen durch die Rehabilitation mit spezial angefertigten Exoprothesen, die die funktionellen Möglichkeiten für diese Patienten erheblich gebessert haben (Winkelmann, 1996; Hillmann et al., 1999). Die Funktion nach Umkehrplastik zeigt einen sehr guten Langzeitverlauf und ermöglicht dem Patienten einen aktiven Lebensstil zu halten. Rotationsplastiken haben den weiteren Vorteil, daß sie die Resektion der Gefäße erlauben, wenn diese durch den Tumor tangiert werden und die Nervenbahnen nicht betroffen sind.

Die Implantation von verlängerbaren Endoprothesen ist mit vielen Komplikationen verbunden und verlangt von den Patienten einen zurückhaltenden Lebensstil (McClenaghan et al, 1989).

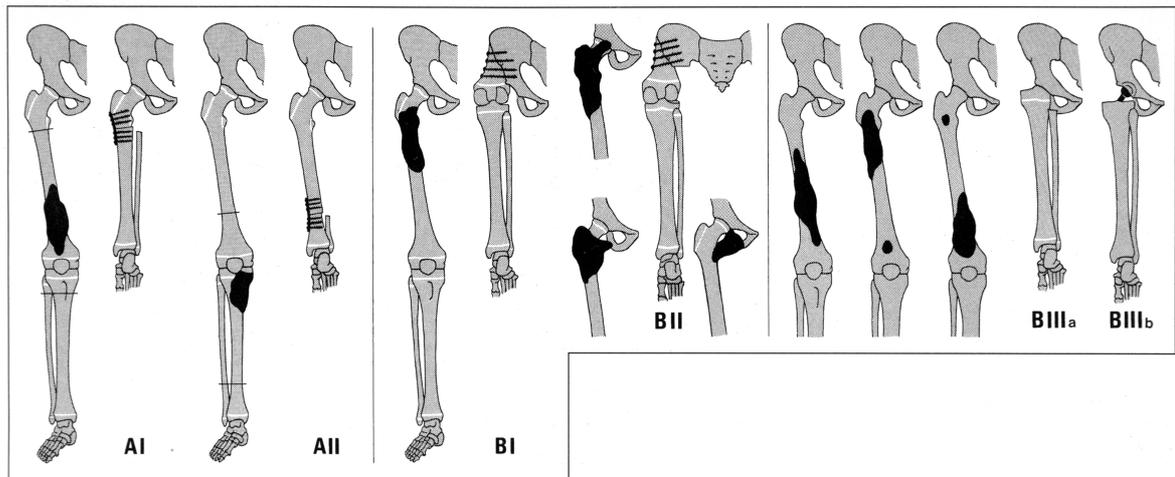


Abbildung 2.9: Klassifikation der Umdrehplastik (Winkelmann, 1993)

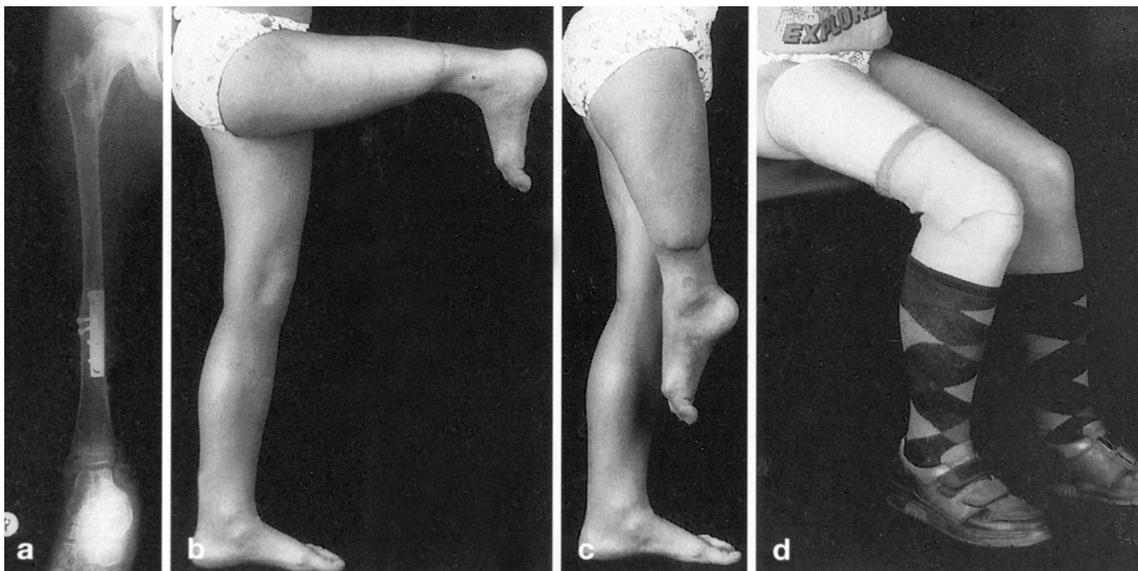


Abbildung 2.10: Umdrehplastik Typ A II. *a* Röntgenbild eines 10jährigen Patienten 2½ Jahre postoperativ. *b-d* Funktionsbilder vom gleichen Patienten. (Winkelmann, 1993)

Die Häufigkeit von Komplikationen, die zur Amputation führten, lag für diese komplexen Rekonstruktionsverfahren während ihrer Entwicklung in den 80er Jahren bei 20% für die ersten 50 Rekonstruktionen. Der Großteil dieser Komplikationen trat bei den Patienten mit aggressiven Stadium II Läsionen auf, die eine postoperative Chemotherapie benötigten (McClenaghan et al, 1989).

Frühe Komplikationsraten für die extremitätenerhaltende Chirurgie lagen bei 20-30%, ein Drittel der Patienten mußte zusätzlich operiert werden. Die regelmäßig Verwendung von Gastrocnemisschwenklappen bei Operationen im Bereich des Knies vermindert das Risiko von Hautnekrosen und Infektionen (Dubousset et al., 1991). Resultate der frühen endoprothetischen Knieversorgung sind gut (Eckhardt et al., 1991), mechanische Fehler entwickelten sich mit der Zeit. Komplikationsraten sinken bei Allograft-Rekonstruktionen nach 3 Jahren, die Funktion läßt jedoch nach (Gebhardt et al., 1991). Frakturen werden als Komplikation bei 16% der Allografen gesehen, die Mehrheit (70%) in den ersten 3 Jahren nach Implantation. Die Verwendung von intramedullären Nägeln kann die Frakturrate im Vergleich zur Fixation durch Platten und Schrauben senken (Berry et al., 1990).

Mit dem rapiden Anstieg der Anzahl der extremitätenerhaltenden Eingriffe verbesserte sich auch die chirurgische Technik dieser Rekonstruktionen. 1990 war die Häufigkeit von Komplikationen extremitätenerhaltender Eingriffe, die zur Amputation führten, auf 6% gefallen. Dennoch ist zu beobachten, daß mit Anstieg der extremitätenerhaltenden Eingriffe in den 90er Jahren ein begleitender Anstieg sowohl von Lokalrezidiven als auch rekonstruktionsbedingter Komplikationen zu verzeichnen ist.

Die Lokalrezidivrate der 3045 in Florenz 1995 dargestellten Eingriffe ist auf 12% angestiegen. Die Komplikationsrate ist ebenso angestiegen, auch wenn diese nicht nur jene umfaßten, die zur Amputation führten, sondern auch jene, die zu erheblichen Einschränkungen des Endergebnisses führten. Komplikationsraten für Fremdknochen waren 36%, für Prothesen 42% und für autogene Rekonstruktionen 39%. Die Komplikationen waren für Kinder mit offener Wachstumsfuge doppelt so hoch wie für Erwachsene. Die Komplikationsraten waren am niedrigsten für Umdrehplastiken und konventionelle autogene Transplantate und am höchsten für diaphysäre Prothesen und Wachstumsprothesen.

Zum ersten Mal waren 1995 die funktionellen Ergebnisse der verschiedenen Rekonstruktionstechniken, ausgedrückt als Anteil zufriedenstellender Ergebnisse, zur Auswertung verfügbar. Die Gesamtrate betrug 66% zufriedenstellender Ergebnisse und schwankte von 61% für Prothesen bis 71% für autogene Transplantate. Fremdknochen hatten eine Rate von zufriedenstellenden Ergebnissen von 66%.

Die Wahl der Rekonstruktionstechnik muß individuell auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten werden. Die Indikation der einzelnen Rekonstruktionstypen wird noch immer untersucht. In Bezug auf Sauerstoffverbrauch und Energieaufwand der Patienten können die Rekonstruktionen in abfallender Reihenfolge aufgelistet werden: beweglicher Knieersatz, Umkehrplastik, Arthrodesen und Amputation über dem Knie (Otis et al., 1985; Simon et al., 1986; McClenaghan, 1989; Harries et al., 1990). Die Unterschiede sind nicht groß, obwohl Patienten mit einer Gelenkrekonstruktion mehr Einschränkungen in ihrem Leben haben, hingegen Patienten mit Arthrodesen schwerer körperlicher Arbeit und anspruchsvollen Freizeitbeschäftigungen nachgehen können. Extremitätenerhaltende Techniken bieten einen funktionellen Vorteil gegenüber den Amputationen über dem Knie durch geringere Energieanforderungen. Bei intraartikulärer Resektion am Knie werden Allografts oder Allografts mit Gelenkersatz bevorzugt (Gebhardt et al., 1991; Gitelis et al., 1991), wenn nicht der Patient auf schwere Arbeit und belastende Freizeitgestaltung verzichtet. In diesen Fällen wird eine Allograftarthrodesen gewählt (Weiner et al., 1992). Bei extraartikulärer Resektion und mangelnder Funktion des Musculus Quadrizesps werden Allograft-Arthrodesen bevorzugt.

Von Interesse ist auch der Wandel von Rekonstruktionsarten in den letzten zwei Jahrzehnten. In den 70ern bildeten autogene Transplantate den Großteil der Rekonstruktionsoperationen, in den 80ern ermöglichten Endoprothesen die größte Anzahl der Rekonstruktionen, während in den 90ern Prothesen in 50% der geschilderten Fälle, Fremdknochen in 40% und autogene Rekonstruktionen in 10% zur Anwendung kamen.

Wie im Einzelfall die Entscheidung zwischen Extremitätenerhalt oder Amputation beim Patienten mit Osteosarkom zu treffen ist, hat bisher nicht die Bedeutung der

onkologischen und speziellen rekonstruktiven Fragen erlangt. Dennoch haben Publikationen gezeigt, daß mehr als drei Viertel aller amputierten Tumorpatienten einen zufriedenstellenden Lebenswandel haben (Wedding et al, 1985; Potma et al, 1992).

Der derzeitige Weltrekord für den 100 Meter Spurt für einen Amputierten mit Prothese liegt nur 2 Sekunden über dem für nicht behinderte Sportler. Amputierte laufen Marathon und partizipieren an nahezu jeder Art von Freizeitsport. Es liegt auf der Hand, daß der individuelle Lebenswandel und die Lebensqualität wichtige Faktoren bei der Entscheidung zwischen Amputation und Extremitätenerhalt darstellen. Es ist ebenso klar erkennbar, daß auf Grund des Anstiegs von Rezidivraten und Komplikationsraten, vielleicht mehr Extremitätenerhalt versucht wird als empfehlenswert ist, wenn man die geringen funktionellen Unterschiede zwischen beiden Gruppen betrachtet.

2.6.2. Chemotherapie

Historisch gesehen überlebten weniger als 20% der Patienten mit einem nicht metastasierten konventionellen Osteosarkom nach alleiniger chirurgischen Resektion des Primärtumors 5 Jahre (Goorin et al., 1985; Bacci et al., 1991; Marcove et al., 1970). Mehr als 80% der Patienten ohne klinischen Anhalt auf Metastasen hatten bei Diagnosestellung bereits mikroskopisch sichtbare Metastasen.

In den siebziger Jahren verbesserte die adjuvante Chemotherapie unter histologischer Kontrolle die Überlebensraten.

Zwei randomisiert kontrollierte Studien von adjuvanter Polychemotherapie in den achtziger-Jahren bestätigten den Vorteil durch angewandte Chemotherapie auf das Überleben (Link et al., 1986; Eilber et al., 1987). In beiden Arbeiten lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei weniger als 20% für die Gruppe der nur durch Tumorsektion behandelten Patienten. Dagegen zeigte sich eine Fünf-Jahres Überlebensrate der adjuvant polychemotherapierten Patienten von über 60% (Link et al., 1986). Die effektivsten Chemotherapeutika zu dieser Zeit waren in hoher Dosis Methotrexate mit Leucovorin, Doxorubicin, Cisplatin, Isofamid und Etoposid. Eine Reduktion der Dosen der Chemotherapeutiker waren mit einer abnehmenden

Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (Bacci et al., 1991; Winkeler et al., 1988). Der sogenannte Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ist ein rekombiniertes menschliches Cytokin Glucoprotein und wird momentan angewandt, um engmaschige Chemotherapiezyklen durch eine Knochenmarkstimulierung nach den einzelnen Zyklen zu ermöglichen.

Praeoperative (neoadjuvante) Chemotherapie wurde ursprünglich genutzt um Tumoren zu behandeln, während spezialgefertigte Prothesenimplantate zum Extremitätenerhalt angefertigt wurden. Die Chemotherapie wurde postoperativ beendet. Diese neoadjuvanten Chemotherapieprotokolle führten zu einer besseren Fünf-Jahres-Überlebensrate mit 70-80% (Glasser et al., 1991; Bacci et al., 1991; Rosen et al., 1982; Rosen., 1985) als die der adjuvanten Protokolle mit bis zu 66% (Link et al., 1986).

Neoadjuvante Chemotherapie erlaubt zusätzlich eine Aussage über die Tumornekrose nach Ansprechen des Osteosarkoms auf die Chemotherapie. Ein Tumornekrosegrad von über 90% wird in 40-50% der Patienten gesehen und zeigt sich als wichtigster Prognosefaktor. Gut auf die Chemotherapie ansprechende Tumoren (>90% Nekrose) führen zu einer Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80-90% im Gegensatz zu weniger als 60% Überlebensrate bei schlecht ansprechenden Osteosarkomen (<90% Nekrose). Rosen et al. berichteten von einer Verbesserung der Prognose von schlecht auf Chemotherapie ansprechenden Osteosarkomen durch einen postoperativen Wechsel des Chemotherapieprotokoll zu einem „maßgeschneiderten“ Protokoll (Rosen et al., 1982; Rosen, 1985). Andere Arbeiten konnten dies nicht bestätigen (Glasser et al., 1991; Winkeler et al., 1988).

Zusätzlich zur Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit und Beurteilbarkeit des Ansprechens des Osteosarkoms auf die Chemotherapie erleichtert die neoadjuvante Chemotherapie die extremitätenerhaltende Chirurgie durch Abnahme perineoplastischer Gefäße, Oedeme sowie Tumorgröße und verbessert die radiologische Festlegung des Tumorausmaßes (Unni et al., 1976).

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt heute nach multimodaler Therapie etwa 70%. Nach Lungenmetastasenresektion überleben 30% der Patienten die Krankheit. Gutes

Anprechen auf die Chemotherapie spricht für eine gute Prognose und umgekehrt (Bielack et al., 1999).

2.6. Metastasen

Der häufigste Weg der Metastasierung ist die hämatogene Streuung in die Lunge und seltener in Knochen (Lane et al., 1986). Vor der Routineanwendung von Chemotherapie wurden Skelettmetastasen von Osteosarkomen selten vor Lungenmetastasen entdeckt, bei 1-2% der Patienten wurden nach Diagnosestellung des Primärtumors Skelettmetastasen gesehen (Goldstein et al., 1980).

Historisch gesehen hatten Patienten mit Lungenmetastasen ohne Chemotherapie und Resektion der Herde eine schlechte Prognose, eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von weniger als 20% (Burk et al., 1991; Snyder et al., 1991). Dies hat sich in den letzten Jahren erheblich verbessert.

Durch Resektion aller im CT nach Chemotherapie darstellbaren Lungenmetastasen stieg die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten auf 40% (Goorin et al., 1984; Burk et al., 1991; Snyder et al., 1991). Auch bei mehrfachen Thorakotomien liegt die Komplikationsrate mit weniger als 3% sehr niedrig (Goorin et al., 1984; Burk et al., 1991; Snyder et al., 1991). Es wurde in der Studie von Burk et al. noch von Lokalrezidiven nach 8 Jahren berichtet (Burk et al., 1991).

Der signifikanteste Faktor zur Steigerung der Prognose nach Thorakotomie ist die vollständige Entfernung aller nachweisbaren Lungenmetastasen (Goorin et al., 1984). 82% der Patienten mit vollständiger Lungenmetastasenresektion waren Langzeitüberlebende im Gegensatz zu 13% bei Patienten mit unvollständiger Resektion der Lungenmetastasen (Goorin et al., 1984). Voraussetzung zur Resektion von Lungenmetastasen sind die Kontrolle des Primärtumors, der Erhalt von ausreichend funktionellem Lungengewebe und der Ausschluß von extrapulomalen Metastasen (Snyder et al., 1991).

Uribe-Botero et al. analysierten in einer Studie mit 243 primären Osteosarkomen 54 Fälle postmortal auf Metastasenlokalisationen. Hierbei wurden Metastasen in folgenden

Organen mit abnehmender Häufigkeit nachgewiesen: Lunge 53 der Fälle (98%), Knochen 20 (37%), Pleura 18 (33.3%), Herz 11 (20,4%), Niere und Leber 9 / 11.1%) und andere Organe (<10%), inklusive Lymphknoten mit 4 Fällen (7,4%). In 32 der Fälle, in denen der Primärtumor im Femur lokalisiert war, entwickelten zu 100% Lungen- und zu 28,1% Knochenmetastasen (Uribe-Botero et al., 1977).

Enneking und Kagan beschrieben 1975 in einer Studie kleine metastatische Foki, Skip-Metastasen, bei 10 von 40 Patienten (25%) mit einem IIB Osteosarkom (Enneking, Kagan, 1975). Diese führten ohne Chemotherapie zu einer Verschlechterung der Prognose (Wuisman et al., 1990). Sie definierten eine Skip-Metastase als solitären separaten Fokus eines Osteosarkoms, der gleichzeitig am selben Knochen oder auf der gegenüberliegenden Seite eines Gelenkes auftritt, ohne tumoröse Brücke, Lungenmetastasen, Einfluß von toxischen Substanzen oder Morbus Paget. Diese Herde sind bei der Operationsplanung zu berücksichtigen (Enneking, Kagan, 1975).

2.8. Prognose

In der Literatur zeigt sich die Diskussion über den Einfluß von Alter und Geschlecht, sowie Lokalisation, Größe und histologische Varianz des Tumors auf die Prognose strittig.

Weder Alter noch Geschlecht zeigten einen signifikanten Effekt auf die Prognose in einer Studie der Mayo Clinic 1966 (Mc Kenna et al., 1966). Dagegen publizierte Uribe-Botero et al. 1977 eine Arbeit mit 243 Patienten des M. D. Anderson Hospital ein signifikant früheres Auftreten von Lungenmetastasen bei Patienten unter 26 Jahren als bei Patienten über diesem Alter (Uribe-Botero et al., 1977). Campanacci und Cervelletti hatten 1975 in einer Studie mit 345 Fällen, davon 240 Langzeitkontrollen, eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 10%, jedoch keine Überlebenden im Alter unter 15 Jahren (Uribe-Botero et al., 1977).

Die histologische Differenzierung des Osteosarkoms zeigt in den Arbeiten von Mc Kenna et al. sowie Uribe-Botero et al. einen gewissen Einfluß auf die Prognose. Die Überlebensrate bei fibroblastischen Osteosarkomen war im Gegensatz zu

chondroblastischen leicht erhöht. Patienten mit Tumoren vom osteoblastischen Typ hatten die schlechteste Prognose (Mc Kenna et al., 1966; Uribe-Botero et al, 1977).

Die Lokalisation des Primärtumors zeigt eine signifikant bessere Prognose für Läsionen mit distalem Sitz als in der Nähe des Körperstammes oder am proximalen Ende von Femur und Humerus.

Anatomische Strukturen, wie Kortikalis, Periost, Gelenkoberfläche, Gelenkkapsel und Faszien sind eine relative Barriere für die Tumorausbreitung. Rund 95% der klassischen hochgradigen Osteosarkome sind im Stadium II B einzuordnen (Lane et al., 1986; Springfield et al., 1988). In diesem Stadium führen die extrakompartimentellen Streuungen und das Maß der lokalen Ausdehnung zu einer Verschlechterung der Prognose. Bei Penetration eines IIB Tumors von zwei oder mehr Strukturen neben dem Knochen in Muskel, Bänder oder Sehnen besteht eine 5.6 mal höhere Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv oder eine Metastase als bei einem IIB Tumor mit geringerer lokaler Ausbreitung (Spanier et al., 1990).

Tumorgrößen von mehr als 200 ml zeigen ebenfalls bei verschiedenen Studiengruppen eine Verschlechterung der Prognose (Spanier et al., 1990; Uribe-Botero et al., 1977; Tayler et al., 1985; Jaffe et al., 1991; Petrelli et al., 1991).

In einem Rückblick auf 271 Osteosarkompatienten hatten jene mit einer humeralen Läsion die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit (84% nach 10 Jahren), gefolgt von denen mit einer tibialen Lokalisation (81%) und femoralen Läsion (67%) (Glasser et al., 1991). Osteosarkome des Beckens tragen eine sehr schlechte Prognose mit einer Lokalrezidivrate von mehr als 50% und einer Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit von 4% (Fahey et al., 1992) . Selten treten Osteosarkome in den Wirbeln auf. Sie haben ebenfalls eine schlechte Prognose. Von 27 Patienten mit dieser Lokalisation, behandelt an der Mayo Clinic vor der Zeit mit Routine Computertomographie und Chemotherapie, lebte nur ein Patient länger als 5 Jahre (Shives et al., 1986).

In den Jahren 1958 bis 1977 wurden Überlebensraten von 10-20.3% beschrieben (Uribe-Botero et al., 1977).

Große Fortschritte in der radiologischen Darstellung, Chemotherapie und chirurgischen Behandlung haben in den letzten Jahren die Überlebenswahrscheinlichkeit der Osteosarkompatienten auf 60-70% steigen lassen (Bielack et al., 1999).

2.9. Rehabilitation

Durch die Erfolge der systematischen Chemotherapie mit Überlebenswahrscheinlichkeiten von fast 70% beim Osteosarkom haben die meisten Tumorpatienten eine normale Lebenserwartung. Deshalb wird es zunehmend wichtiger, mit welchen Einbußen und Einschränkungen die Patienten im alltäglichen Leben zurecht kommen müssen. In diesem Zusammenhang sollten hier sowohl die funktionelle Rehabilitation von Patienten nach chirurgischer Lokaltherapie, wie Amputation, Rotationsplastik oder Extremitätenerhaltung als auch die Lebensqualität betrachtet werden.

Bei der Betrachtung der funktionellen Rehabilitation und beim Heranziehen durchgeführter Studien werden die Begriffe „exzellente“, „gute“ und „schlechte“ Ergebnisse erwähnt. Diese Kategorisierung ist an Anlehnung an das Enneking-Evaluations-System von den meisten Studien übernommen worden (Enneking, 1983).

Amputation und Rotationsplastik

Vor 15 Jahren war die Amputation als chirurgisches Mittel der Wahl bei der Behandlung eines malignen Knochentumors. Erst mit den Erfolgen der Chemotherapie konnte vermehrt extremitätenerhaltend operiert werden. Die Rehabilitation nach einer Amputation ist von zahlreichen Faktoren abhängig (Baumgartner, 1989):

- der Höhe der Amputation
- der Exartikulation
- der Qualität von Stumpf und Prothesenversorgung
- dem psychischen und körperlichen Allgemeinzustand
- der Motivation des Patienten und seiner Umwelt.

In diesem Sinn hat die Höhe der Amputation besonders im Bereich der unteren Extremitäten einen wichtigen Einfluß auf die spätere Funktion der Gliedmaße. Patienten mit einseitiger Unterschenkelamputation und somit intaktem Kniegelenk können mit einer guten prothetischen Versorgung durchaus ein normales Gangbild ohne Einschränkung der Gehstrecke entwickeln. Viele dieser Patienten gehen sogar sportlichen Aktivitäten nach (Baumgartner, 1989; Debrunner, 1994; Link et al., 1993).

Muß eine Knieexartikulation durchgeführt werden, so haben die Patienten zwar kein intaktes Kniegelenk mehr, aber einen voll belastbaren Stumpf und können aufgrund dessen einen sehr guten funktionellen Status hinsichtlich des Gangbildes und der Gehstrecke erreichen (Baumgartner, 1989).

Patienten mit einer Oberschenkelamputation und ohne eigene Kniefunktion werden trotz optimaler Prothese nicht den funktionellen Status der Patienten mit einer Unterschenkelamputation oder einer Knieexartikulation erreichen. Die künstliche Versorgung ist hier nur ein unzureichender Ersatz des eigenen Gelenkes. Bei der Oberschenkelamputation hat die Höhe der Amputation und die nicht volle Belastbarkeit des Stumpfes Einfluß auf die Führung der Prothese. Je höher amputiert werden mußte, desto schlechter wird die Prothesenführung und die Patienten nehmen weitere Unterstützungen wie Gehhilfen oder einen Rollstuhl in Anspruch (Baumgartner, 1989; Otis et al., 1989; Suzuki et al., 1989).

Patienten mit einer Tumorlokalisation im Beckenbereich, bei denen die Hemipelvektomie als chirurgische Therapie gewählt werden muß, werden mit einer Beckenkorbprothese versorgt, der sogenannten Kanada-Prothese. Diese Prothese kann die Funktionen des eigenen Hüft- und des Kniegelenkes nicht annähernd adäquat

ersetzen und die Patienten haben mit Einbußen im Gangbild und der Gehstrecke zu rechnen. Oftmals finden die Patienten die Prothese als sehr störend und ziehen es vor, sich mit Gehstützen fortzubewegen (Baumgartner, 1989).

Amputationen der oberen Extremitäten mit dem Verlust der Handfunktion sind trotz bester technischer Prothesen in keiner Weise zu ersetzen. Bei einseitiger Amputation werden Prothesen oftmals nur aus kosmetischen Gründen getragen. Für den funktionellen Ersatz ist noch immer der alte Greifhaken, der als Arbeitsgerät und nicht als Hand zu betrachten ist, die beste Alternative. Die myoelektrische Prothese, die durch die Muskelströme des Patienten gesteuert wird, erfordert viel Übung, Aufmerksamkeit und Sichtkontrolle des Patienten, da es keine Rückmeldung gibt (Baumgartner, 1983).

Somit ist bei Amputationen der oberen Extremitäten der funktionelle Status mit prothetischer Versorgung immer unzureichend. Die Extremität wird meistens nur als Unterstützung ohne eigene Funktion eingesetzt (Baumgartner, 1983).

Bei Amputationen im Schulterbereich ist die wichtigste Versorgung die passive Schulterklappe, damit die Kleider nicht wie „an einer Vogelscheuche“ herabhängen. Auch hier sind Bewegungsmöglichkeiten nach prothetischer Versorgung sehr gering (Baumgartner, 1983; Baumgartner, 1989).

Eine gesonderte Stellung nehmen die Patienten, bei denen eine Rotationsplastik operativ in Erwägung gezogen werden kann, ein. Sie weisen sehr häufig eine sehr gute funktionelle Rehabilitation auf. Durch den Erhalt des Fußgelenks, das die Funktion des Kniegelenks übernimmt, haben diese Patienten eine optimale Voraussetzung, ein normales Gangbild mit uneingeschränkter Gehstrecke zu erlangen. Viele dieser Patienten sind wie auch die Patienten mit einer Unterschenkelamputation sportlich aktiv und fühlen sich in ihrem alltäglichen Leben wenig eingeschränkt (Knahr et al., 1989; Hoffmann et al., 1995).

Betrachtet man die funktionelle Rehabilitation nach Amputation oder Rotationsplastik, so müssen selbstverständlich mögliche postoperative Komplikationen oder Probleme mit in die Bewertung eingehen. So sind Exostosen, Neurome, Phantomschmerzen,

Infektionen, Lymphabflussstörungen, Ödeme, Druckstellen, etc. immer ein wichtiger Faktor. Da die Prothese in diesen Fällen nur mit Schmerzen oder gar nicht zu tragen ist, bedeuten diese Probleme eine starke Einschränkung im täglichen Leben (Baumgartner, 1989; Hoffmann et al., 1995).

Extremitätenerhaltende Operationsverfahren

In den letzten Jahren bemühte man sich, zunehmend extremitätenerhaltend zu operieren. Für die Patienten ist der Erhalt der Extremität von großer Bedeutung. Wie oben erwähnt, ist keine noch so gute Prothese ein Ersatz für die natürliche Sensibilität der eigenen Extremität.

Dennoch müssen Patienten, die sich einer extremitätenerhaltenden Operation unterziehen, häufig mit mehreren Operation, längeren Krankenhausaufenthalten und einer größeren Inzidenz postoperativer Komplikationen, wie Infektionen, Hautnekrosen oder neurovaskulärer Schäden, Prothesenlockerungen oder -brüchen, rechnen. Extremitätenerhalt bedeutet nicht automatisch eine optimale Funktion der Extremität. Je nach Operationsart kann es mehr oder weniger zu einer Bewegungseinschränkung oder zu einer vermehrten Instabilität kommen (Brien et al., 1994; Kagen, 1976; Postma et al., 1992; Weddington et al., 1985).

Verallgemeinernd kann der funktionelle Status der Patienten, die sich einer Form der extremitätenerhaltenden Operation bei einer Tumorlokalisation der unteren Extremität unterzieht, nicht beurteilt werden. So liegen die funktionellen Ergebnisse in den durchgeführten Studien zwischen excellent und schlecht (Brien et al., 1994; Mnaymneh et al., 1994; Suzuki et al., 1989; Zatselin et al., 1994).

Patienten mit Tumorlokalisationen des distalen Femurs und der proximalen Tibia können, wie oben dargestellt, entweder mit einer Endoprothese oder einem Autograft/Allograft mit oder ohne Arthrolyse behandelt werden. Die funktionellen Ergebnisse dieser Operationsart sind im Prinzip gleich. Die meisten Patienten erreichen ein gutes funktionelles Ergebnis, das eine geringfügig eingeschränkte Beweglichkeit beinhaltet. Die schlechteren funktionellen Ergebnisse stehen oftmals in Zusammenhang

mit postoperativen Komplikationen, wie Infektionen, Prothesenlockerungen oder -brüchen (Brien et al., 1994; Mnaymneh et al., 1994; Capanna et al., 1989; Zatselin et al., 1994).

Eine Endoprothese oder ein Knochentransplantat kann für einen Patienten mit sportlichen Aktivitäten limitierend sein. So kann nicht jeder Freizeitgestaltung nachgegangen werden, da die Gefahr der Lockerung, der Luxation oder des Prothesenbruchs den Patienten in seiner Aktivität einschränkt (Postma et al., 1992).

Sicherlich nimmt hier die Motivation des Patienten an seiner Umwelt teilzunehmen, wie seine physische und psychische Verfassung, einen wichtigen Stellenwert beim Umgang mit der Operation ein (Kagen, 1976).

Bei Tumorlokalisationen im Bereich des Beckens sind die zu erwartenden funktionellen Ergebnisse je nach Lokalisation (obere Hüftregion, periacetabuläre und untere Hüftregion) sehr unterschiedlich. Wichtig für eine akzeptable funktionelle Rehabilitation ist die vorhandene Beckenstabilität und der Erhalt des Acetabulums (O'Conner et al., 1989). Dann können die Patienten verhältnismäßig gute Ergebnisse erreichen. Durch den Einsatz der Endoprothesen oder der Knochentransplantate mit oder ohne Arthrodesis steht dem Patienten zwar eine sehr gute Alternative zur Hemipelvektomie zur Verfügung (O'Conner et al., 1989; Veth et al., 1989), aber dennoch sind die funktionellen Ergebnisse der Patienten mit einem Tumor im Beckenbereich schlecht.

Patienten mit Tumorlokalisationen im Bereich der oberen Extremität weisen häufig nach extremitätenerhaltender Operation zwar Defizite im Bewegungsausmaß des Schultergelenks, aber eine nicht unbedeutende intakte Handfunktion auf. Viele der Patienten haben postoperativ mit einer Verkürzung der Extremität und einer Bewegungseinschränkung des Schultergelenks zu rechnen. Dadurch sind sie in vielen alltäglichen Dingen, wie z.B. beim Haare kämmen, beim Waschen, Essen, Anziehen etc. eingeschränkt. Dennoch ist die Handfunktion mit der Möglichkeit, Greifen und Fühlen zu können, ein unwiederbringliches Element (Kumar et al., 1994). Die funktionellen Ergebnisse sind auch hier sowohl vom Ausmaß der Resektion abhängig

wie auch von der Rekonstruktionsart, der Endoprothese oder des Allografts. So können durchaus exzellente und gute Ergebnisse bei kleinen Resektionen mit endoprothetischer Versorgung erzielt werden. Dagegen sind die funktionellen Ergebnisse nach einer Tikhoff-Linberg-Resektion eher selten gut (Capanna et al., 1989; Kumar et al., 1994). Doch auch bei einer Tikhoff-Linberg-Resektion verbleibt dem Patienten die Handfunktion, was auf jeden Fall im Vergleich zur Amputation die bessere Alternative ist.

3. Methodik

3.1. Krankengut

Das Patientengut setzt sich in in ihrer Gesamtheit wie folgt zusammen:

1. aus Patienten, die von Fachärzten direkt an die Orthopädische Klinik überwiesen worden sind,
2. aus Patienten, die den direkten Weg in die Klinik genommen haben oder die von anderen Krankenhäusern zur weiteren Diagnostik und Therapie geschickt worden sind,
3. aus Patienten, die aus konsiliarischen Gründen von anderen Kliniken überwiesen worden sind.

Es handelt sich bei der Zusammenstellung um Patienten, die 1985-1993 an einem Osteosarkom Grad II, des Skeletts an der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster behandelt worden sind. Alle Patienten, die mit einem highgrade Osteosarkom, ohne Nachweis einer Primärmetastase an unserer Klinik behandelt wurden, gingen in die Studie ein. Alle Patienten mit einer histopathologisch gesicherten Diagnose eines highgrade Osteosarkoms wurden multidisziplinär, inclusive intravenöser neoadjuvanter Chemotherapie nach dem COSS- Schema behandelt und extremitätenerhaltend oder amputativ behandelt. Alle Patienten erhielten ein Staging durch Röntgenaufnahmen, ^{99m}Tc Szintigraphie und MRT und/oder CT.

3.2. Erfassung der Patientendaten

Da in dieser Arbeit auf Grund der Patientenzahl nicht sämtliche Daten der Patienten berücksichtigt worden sind, folgt im Sinne der Übersichtlichkeit eine Zusammenstellung primär wichtiger Daten:

- Name
- Vorname
- Geburtstag
- Wohnort

▪ Geschlecht:	- männlich
	- weiblich

- Diagnosedatum
- Operationsdatum
- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung

▪ Tod:	- Ja
	- Nein
	- nicht erfaßt

- Sterbedatum

Die zur Diagnosestellung durchgeführten Biopsien wurden in Zusammenhang mit der Bildgebung und der klinischen Symptomatik in der Knochentumorkonferenz des Knochentumorregisters Westfalen von Pathologen, Radiologen, Onkologen und Orthopäden der Universität Münster beurteilt.

▪ Histologie:	- osteoblastisch
	- chondroblastisch
	- fibroblastisch
	- teleangiotaktisch
	- anaplastisch
	- nicht weiter klassifiziert

Das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie erfolgte nach histomorphologischer Bestimmung und Zuordnung (Picci et al., 1985).

Tumornekrosen wurden in die von Salzer-Kuntschik et al. 1983 beschriebenen fünf Grade eingeteilt. Grad I zeigt keine überlebenden Tumorzellen, Grad II vereinzelte vitale Zellen oder einen Tumorzellhaufen, Grad III einen vitalen Tumoranteil von 10%, Grad IV zwischen 10% und 50% und Grad V einen Anteil von vitalem Tumorgewebe von über 50% (Salzer-Kuntschik et al., 1983).

▪ Regressionsgrad:	- Grad I
	- Grad II
	- Grad III
	- Grad IV
	- Grad V
	- nicht erfaßt

▪ Lokalisation:	- Schädel
	- Humerus
	- Unterarm
	- Rippe
	- Xiphoid
	- Becken
	- Femur
	- Tibia
	- Fibula
	- Fuß

▪ Knochenlokalisation:	proximal epiphysär
	proximal metaphysär
	distal epiphysär
	distal metaphysär
	diaphysär
	ganzer Knochen
	nicht erfaßt

▪ Seite:	- rechts
	- links
	- nicht erfaßt

▪ Tumolvolumen:	- < 100 ml
	- 100-250 ml
	- 251-400 ml
	- >400 ml
	- nicht erfaßt

▪ Metastasen:	- pulmonal
	- abdominal
	- ossär
	- lokal
	- keine

▪ Datum der Metastasenerstdiagnose:

▪ Operationstechnik:	- Amputation
	- Arthrodese
	- Gelenkersatz
	- Intercallery
	- Rotationsplastik Typ A
	- Rotationsplastik Typ B
	- Defektauffüllung
	- Defektbelassung
	- andere
	- nicht erfaßt

▪ Rekonstruktionsmaterial:	- Autograft Spongiosa
	- Autograft Knochen
	- Autograft gefäßgestielt
	- Allograft Spongiosa
	- Allograft Knochen
	- Composite Allograft
	- Pallacos/Metallersatz
	- keine Rekonstruktion
	- andere
	- nicht erfaßt

▪ Resektionsweite:	- intraläsional
	- marginal
	- weit
	- entfällt
	- nicht erfaßt

Peri- und postoperative Komplikationen wurden als minor (Grad I = ohne weitere chirurgische Intervention mit fristgerechter Entlassung und Grad II = ohne weitere chirurgische Intervention mit verlängerter stationärer Behandlung) und major (Grad III = operative Intervention ohne Entfernung oder Austausch des implantierten Materials, Grad IV = operative Intervention mit Entfernung und Austausch des implantierten Materials, Grad V = Amputation) klassifiziert, wie von Ruggieri et al. publiziert (Ruggieri et al., 1993).

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Komplikationen: 	<ul style="list-style-type: none"> - keine - Gelenkmobilisation - Wundrandnekrose - Hämatomausräumung - Implantatreparatur - Infektrevision/Ketteneinlage - Laufbuchsenwechsel - Metallentfernung - Pseudoarthrosenanfrischung - Wundinfektrevision - andere - nicht erfaßt
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implantatlage: 	<ul style="list-style-type: none"> - lagegerecht - Implantatlockerung - Implantatbruch - Knochenfraktur - Plattenbruch - kein Implantat - andere - nicht erfaßt

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Belastung: 	<ul style="list-style-type: none"> - Immobilisation - Übungsstabilität - Teilbelastung 10 kg - Teilbelastung > 10 kg - Vollbelastung - nicht erfaßt
--	--

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lokalrezidiv: 	<ul style="list-style-type: none"> - ja - nein
---	--

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheitsstatus 	<ul style="list-style-type: none"> - metastasenfrei - Metastase
--	---

Die funktionellen Ergebnisse wurden gemäß den Beurteilungskriterien der Amerikanischen Muskuloskeletalen Tumor Society (AMSTS) eingestuft (Enneking et al., 1993).

Die Evaluationsmethode besteht aus sechs Kriterien. Drei der Items sind für alle Tumorlokalisationen identisch. Die anderen drei Items sind jeweils auf die obere oder untere Extremität zugeschnitten.

Die drei „allgemeinen“ Items sind Schmerz, Beschäftigungsfähigkeit und subjektive Zufriedenheit mit der Tumoroperation. Das Item Beschäftigungsfähigkeit entspricht im Original dem Item Funktion, das die Auswirkung der körperlichen Behinderung auf die Aktivität (restrictions in activitis) des Patienten erhebt. Die Aktivität wird im Original mit „the degree of occupational disability“ quantifiziert, weshalb wir die „restrictions in activities“ mit der Einstufung der Beschäftigungsfähigkeit übersetzt haben.

Die anderen drei Items erfassen hinsichtlich der unteren Extremität Unterstützung (Prothesen/Orthesen), Gehstrecke und Gangbild. Bei den Fragen zur oberen Extremität werden die Positionierung der Hand bzw. der Elevationsgrad des Arms, die Sensibilität der Hand und die Möglichkeit, die Hand zu heben, erfaßt.

Jedes dieser Kriterien wird auf einer Skala von 0-5 Punkten eingeteilt, wobei 0 Punkte eine sehr schlechte und 5 Punkte eine sehr gute funktionelle Rehabilitation bedeuten.

▪ subjektive Zufriedenheit:	- sehr gut	(5)
	- gut	(4)
	- befriedigend	(3)
	- ausreichend	(2)
	- mangelhaft	(1)
	- sehr schlecht	(0)
	- nicht erfaßt	

▪ Schmerzen, Schmerzmittel:	- keine Schmerzen / keine Schmerzmittel	(5)
	- dazwischenliegend	(4)
	- leichte Schmerzen/ NSA Schmerzmittel	(3)
	- dazwischenliegend	(2)
	- mittelstarke Schmerzen/ zeitweise BTM	(1)
	- starke Schmerzen/ ständig BTM	(0)
	- nicht erfaßt	

▪ Beschäftigungsfähigkeit, Behinderung:	- Vollbeschäftigung, keine Einschränkung	(5)
	- dazwischenliegend	(4)
	- voll nach Umschulung, Einschränkung	(3)
	- dazwischenliegend	(2)
	- Teilzeit nach OP, starke Behinderung	(1)
	- Erwebsunfähigkeit, totale Behinderung	(0)
	- nicht erfaßt	

Obere Extremität:

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Handpositionierung: 	<ul style="list-style-type: none"> - voll, 180 Grad Elevation (5) - dazwischenliegend, über 90 Grad (4) - Schulterniveau, 90 Grad Elevation (3) - dazwischenliegend über 30 Grad (2) - nicht über die Hüfte (1) - keine, 0 Grad Elevation (0) - nicht erfaßt 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Handfunktion, Gefühl: 	<ul style="list-style-type: none"> - voll, normales Gefühl (5) - dazwischenliegend (4) - keine Feinmotorik, kein Knöpfen (3) - dazwischenliegend (2) - kein Spitzengriff (1) - keine Greiffunktion (0) - nicht erfaßt 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hebemöglichkeiten: 	<ul style="list-style-type: none"> - normale Last (5) - dazwischenliegend (4) - limitiert, kleine Gewichte (3) - dazwischenliegend, gegen Schwerkraft (2) - nur als Hilfe, mit Schwerkraft (1) - nicht einsetzbar, keine Bewegung (0) - nicht erfaßt 	

Untere Extremität:

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterstützung 	<ul style="list-style-type: none"> - keine (5) - dazwischenliegend, manchmal Orthese (4) - Gips/ Brace/ Orthese, immer Orthese (3) - dazwischenliegend, manchmal Stock (2) - ein Stock/ Stütze, meist Stock (1) - zwei Stöcke/ Gehstützen, immer zwei Stöcke (0) - nicht erfaßt 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gehstrecke: 	<ul style="list-style-type: none"> - unbegrenzt, wie praeoperativ (5) - dazwischenliegend (4) - begrenzt, signifikant kürzer (3) - dazwischenliegend (2) - nur im Haus (1) - nicht unabhängig, Rollstuhl/ Hilfe (0) - nicht erfaßt 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gangbild, Hinken 	<ul style="list-style-type: none"> - normal, keine Veränderung (5) - dazwischenliegend (4) - leicht kosmetisch auffällig, nur kosmetisch (3) - dazwischenliegend (2) - stark kosmetisch auffällig, Funktionsverlust (1) - starkes Handikap, starker Funktionsverlust (0) - nicht erfaßt 	

Alle Daten sind retrospektiv durch Aktenauswertung erhoben worden. Bei auswärtig weiterbehandelten Patienten wurden die entsprechenden Ärzte in einem zugesandten Fragebogen zu ihrem Patienten um eine Stellungnahme gebeten.

Die Nachuntersuchungen erfolgten an der Abteilung für Orthopädie der Universität Münster oder in einigen Fällen durch niedergelassene Orthopäden und Onkologen in den Heimatorten der Patienten. In regelmäßigen Intervallen erhielten wir Informationen über die Ergebnisse der Nachuntersuchungen durch die behandelnden Ärzte oder durch an Patienten und deren Hausärzte verschickte Fragebögen.

Zudem sind im pathologischen Institut der Universität Münster die histologischen Befunde der Patienten überprüft worden, deren Befunde nicht gesichert aus den Akten hervorgingen. Im pathologischen Institut befindet sich das „Knochengeschwulstregister Westfalen“, welches histologisch gesicherte Fälle von Knochentumoren enthält.

Die COSS-Studiengruppe konnte Angaben zu aufgetretenden Rezidiven sowie Sterbefällen geben, wenn den Akten keine aktuellen Einträge zu entnehmen waren.

Die Operationsbücher und die Operationspläne der Jahrgänge 1985-1993 wurden überprüft, sowie das Wiedereinbestellungsbuch der von der Orthopädischen Klinik eingerichteten „Tumorsprechstunde“. Weitere Hinweise auf Patienten, die an die Klinik überwiesen worden sind, erhielt ich von Herrn PD Dr. N. Lindner.

Der Median der Verlaufskontrollen lag bei 43 Monaten nach Diagnosestellung.

3.3. Schwächen der Datenerfassung

Schwierigkeiten in der Datenerfassung liegen darin, daß:

1. seit Anfang 1986 das Zuordnungssystem im Zentralarchiv insofern umgestellt worden ist, daß jetzt eine Zuordnung nach dem Geburtstag der Patienten und nicht mehr wie vorher an Hand der Krankenblattnummern stattfindet,
2. ein Teil der Akten im Original vorliegt, der andere Teil mikroverfilmt ist, wobei Daten bei der Mikroverfilmung verlorengegangen sind,
3. vor allem ältere Akten nicht vollständig oder überhaupt nicht auffindbar sind,
4. nicht alle auswärtigen Ärzte den Fragebogen beantwortet zurücksandten,
5. einige Patienten sich der Nachbehandlung entzogen oder deren Aufenthalt unbekannt ist.

3.4. Auswertung des Enneking-Fragebogens

Die Auswertung der Angaben zur funktionellen Rehabilitation erfolgt durch Addition der Punktzahlen der einzelnen Items. Das Ergebnis wird als Score bzw. Enneking-Score bezeichnet. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Dieses Ergebnis entspricht einer funktionellen Rehabilitation von 100% und damit dem einer gesunden Person. Die funktionelle Einschränkung der Tumorpatienten zeigt sich durch den von 100% abweichenden Score (Enneking et al., 1993). Der Zusammenhang von Punkten und Score ist in Abbildung 3.1 dargestellt:

Punkte:	0-9	10-19	20-30
Prozent:	< 50%	50-75%	76-100%

Abbildung 3.1: Auswertung des Enneking-Fragebogens

3.5. Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von Excel 5.0 und SPSS 7.5 für Windows (SPSS Corporation, Chicago IL, USA) durchgeführt.

Um statistisch signifikante Aussagen treffen zu können, kam der Pearson-Chi-Square-Test zum Einsatz. Es wurde jeweils mit der Nullhypothese gearbeitet. Danach wurde die Abhängigkeit mittels des Pearson-Chi-Square-Test geprüft. War die Irrtumswahrscheinlichkeit α kleiner als 0,05, wurde die Nullhypothese abgelehnt. In diesen Fällen war damit eine statistisch signifikante Abhängigkeit dieser Merkmale nachgewiesen.

Kaplan Meier Kurven wurden verwendet um die Überlebensdaten darzustellen.

4. Ergebnisse

4.1. Alter, Geschlecht und anatomische Verteilung:

Es zeigte sich eine klassische Altersverteilung für Osteosarkompatienten. 62 weibliche und 74 männliche Patienten wurden behandelt. Abbildung 4.1 zeigt die anatomische Verteilung der Tumoren. Zusätzlich wurde je ein Osteosarkom an Fuß, Rippe und Xiphoid diagnostiziert.

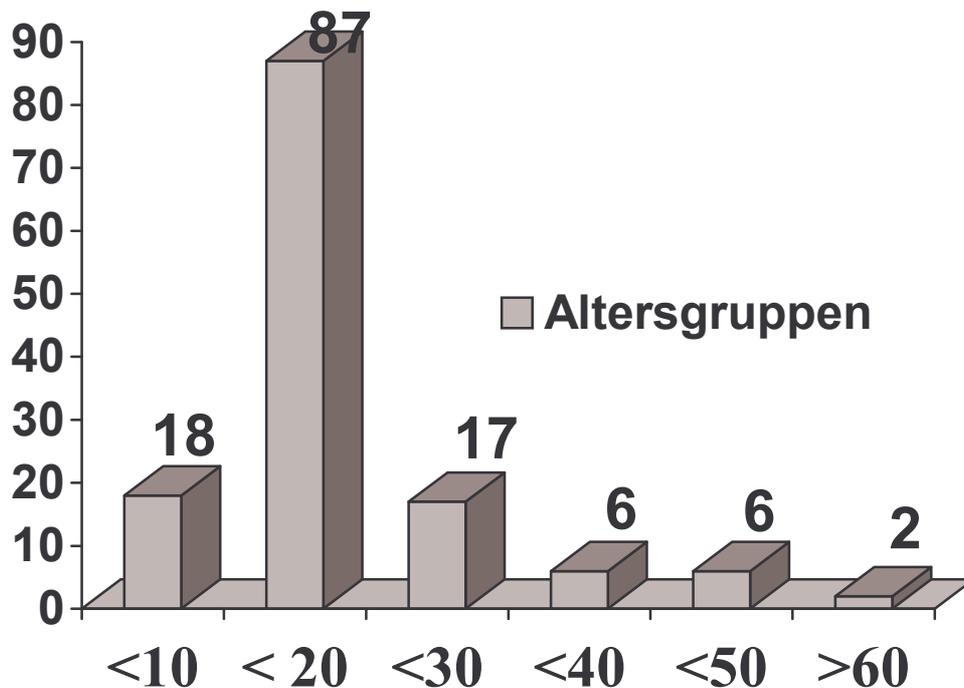


Abbildung 4.1: Altersverteilung bei Diagnosestellung in Dekaden bei 136 Osteosarkompatienten.

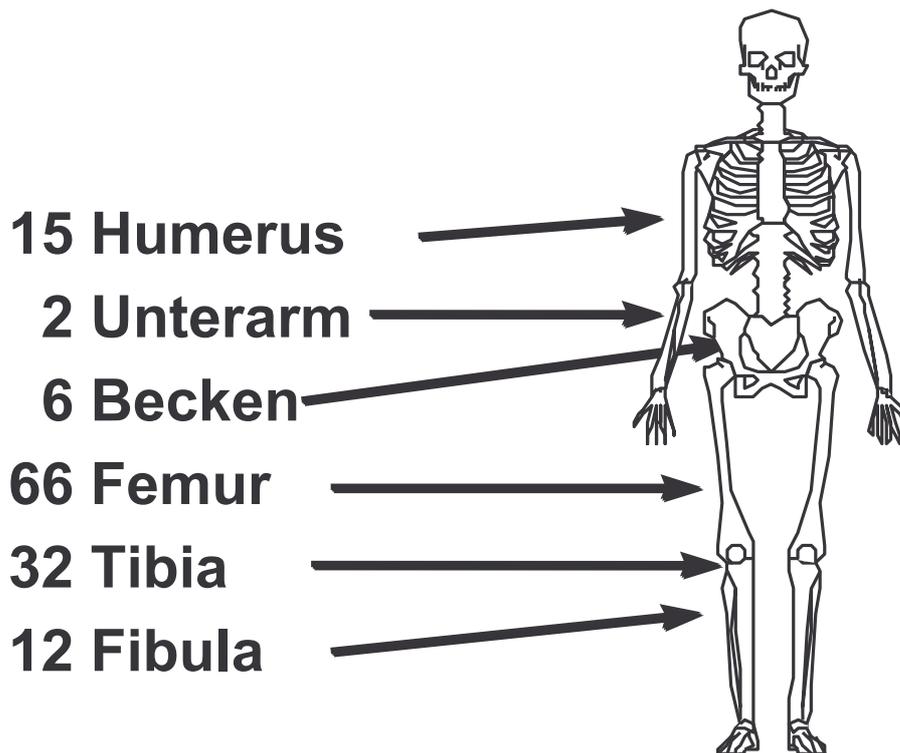


Abbildung 4.2: Anatomische Verteilung der Osteosarkome bei 133 Patienten. Zusätzlich war je ein Osteosarkom an einem Fuß, einer Rippe und an einem Xiphoid lokalisiert.

4.2. Histopathologie:

Die zur Diagnosestellung durchgeführten Biopsien wurden in Zusammenhang mit der Bildgebung und der klinischen Symptomatik in der Knochentumorkonferenz des Knochentumorregisters Westfalen von Pathologen, Radiologen, Onkologen und Orthopäden der Universität Münster beurteilt. 50 Tumoren zeigten ein osteoblastisches Wachstumsverhalten, 26 ein chondroblastisches, 10 ein fibroblastisches, 7 ein teleangiotaktisches und 36 konnten nicht weiter klassifiziert werden.

Die Sterblichkeit nach histologischer Differenzierung ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

Histologie	Patientenanzahl absolut	Patientenanzahl in %	verstorbene Patienten absolut / in %
osteoblastisch	50	50%	13(26,0%)
chondroblastisch	26	26%	7(26,9%)
fibroblastisch	10	10%	1(10,0%)
teleangiotaktisch	7	7%	2(28,6%)
anaplastisch	7	7%	3(42,9%)
unbekannt	36		4(11,2%)

Abbildung 4.3: Anzahl der histologischen Differenzierung von 136 Osteosarkomen, ihre protentuale Verteilung und Anzahl/Prozent der Verstorbenen.

4.3. Resektionsweite und Response Grad:

Die Resektionsweiten wurden in den wöchentlichen orthopädisch-pathologischen Konferenzen bestimmt und resultieren aus einer Untersuchung der frischen Präparate und des eingebetteten histologischen Probenmaterials. 92 der Sarkome waren weit reseziert (69%), 24 radikal (18%), 11 marginal (8%) und 6 intraläsional (4%). Von den 6 intraläsionalen resezierten Tumoren wurden drei innerhalb von 2 Wochen durch einen weiteren operativen Eingriff weit nachreseziert. Bei den übrigen drei handelte es sich um pelvine Tumorlokalisationen, die eine weite Resektion nicht ermöglichten.

Die Einteilung der Regressionsgrade nach Chemotherapie erfolgte durch histomorphologische Bestimmung und Zuordnung zu den Gruppen der Osteosarkomregressionsgrade (Picci et al., 1985).

Tumornekrosen wurden in fünf Grade eingeteilt, wie von Salzer-Kuntschik et al. beschrieben (Salzer-Kuntschik et al., 1983). Grad I zeigt keine überlebenden Tumorzellen, Grad II vereinzelte vitale Zellen oder einen Tumorzellcluster, Grad III einen vitalen Tumoranteil von 10%, Grad IV zwischen 10 und 50% und Grad V einen Anteil von vitalem Tumor von über 50%. 32 Patienten erreichten einen Response-Grad I nach Chemotherapie (24%), 29 Grad II (22%), 23 Grad III (17%) und 49 Grad IV und V (37%).

4.4. Operationsverfahren:

Die Anzahl der extremitätenerhaltenden Operationen konnte im Laufe der Jahre gesteigert werden. In den siebziger Jahren waren die meisten Operationen ablativ, während in den späten achtzigern und frühen neunziger Jahren weniger als 5% der Primäreingriffe amputativ waren. In der chirurgischen Behandlung von metastasenfremen Osteosarkompatienten wurden extremitätenerhaltende Techniken immer dann durchgeführt, wenn eine weite Resektion mit einer akzeptablen Rekonstruktion und im Gegensatz zur Amputation eine bessere Funktion erwartet werden konnte. Die Indikation zur Amputation wurde gestellt, wenn eine ausreichende Resektionsweite nicht mit einer extremitätenerhaltenden Versorgung vereinbar war oder ein schlechteres funktionelles Ergebnis nach Rekonstruktion zu erwarten war.

Dreiunddreißig Patienten erhielten eine Amputation, 21 eine Umkehrplastik und bei 79 wurde eine extremitätenerhaltende Technik gewählt. Zum Extremitätenerhalt wurde der entstandene Defekt 32mal mittels Endoprothesen, 39mal mit Fremdknochen-
transplantaten und 6mal durch Transplantation eines autologen Allograft wieder hergestellt. Zwei Defekte wurden durch verkürzende Verfahren rekonstruiert.

Drei Patienten verstarben während der präoperativen chemotherapeutischen Behandlung.

4.5. Überlebensraten:

Die Überlebenszeit wurde vom Tag der Erstdiagnose bis zum Tag der letzten Nachuntersuchung oder des Todes gezählt. Ebenso zählte das metastasenfreie Intervall von der Erstdiagnose bis zum Nachweis einer Metastase. Bei einer mittleren Verlaufskontrolle von 43 Monaten waren 81 Patienten nach Behandlung durchgehend krankheitsfrei (59%), 3 lebten nach Lokalrezidiven (2%), 17 Patienten lebten nach aufgetretenen Metastasen (13%), 5 lebten mit Metastasen (4%) und 30 Patienten starben an ihrer Erkrankung (22%). Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier wird in Abbildung 4.4 dargestellt.

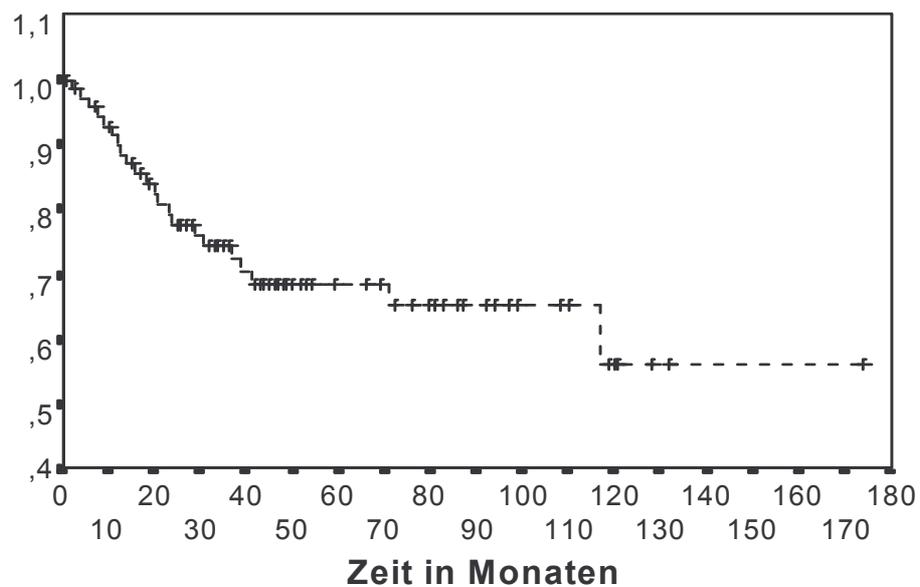


Abbildung 4.4: Kaplan-Meier Überlebenskurve für alle 136 Patienten.

Innerhalb der ersten 2 Jahre nach einer Operation wurden 83,1% der 64 aufgetretenen Metastasen nachgewiesen, wie in Abbildung 4.5 dargestellt wird. Die Patienten entwickelten 47 pulmonale (35%), 14 ossäre (10%) und 3 abdominale (2%) Metastasen, 2 lymphatische Streuungen und 8 Skip Metastasen (6%).

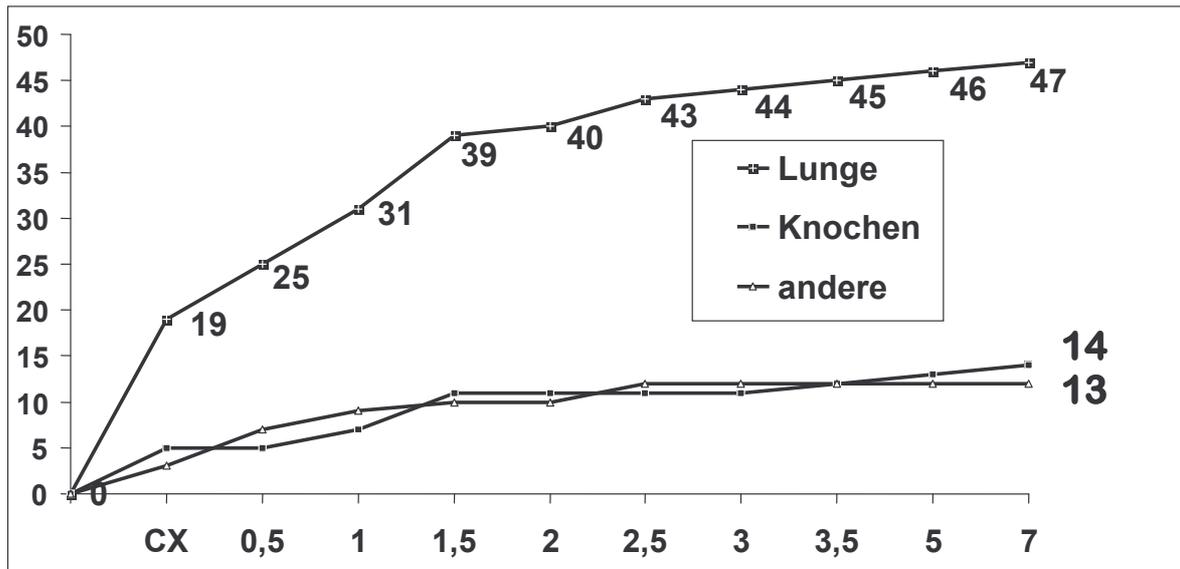


Abbildung 4.5: Zeit in Jahren bis zur Entdeckung von Lungen-, Knochen- und sonstigen Metastasen bei 136 Patienten mit Osteosarkom während der Nachuntersuchungszeit (CX= Beginn der Chemotherapie).

4.6. Überlebensrate und Resektionsweite:

Die Häufigkeit von Lokalrezidiven kann in Abbildung 4 abgelesen werden. Von den 11 Patienten, die Lokalrezidive entwickelten, überlebten nur 3 die Nachuntersuchungszeit. Zwei dieser Patienten entwickelten zusätzlich Lungenmetastasen und leben gegenwärtig 6 bzw. 3 Monate nach Metastasenresektion. Neun der 11 Patienten mit Lokalrezidiven (82%) entwickelten Metastasen. Nach 8 extremitätenerhaltenden Operationen erhielten 6 Patienten später eine Amputation, nachdem das Rezidiv durch eine Biopsie nachgewiesen wurden. Zwei pelvine Lokalrezidive konnten nicht weiter angegangen

werden. Die anderen 3 Fälle waren Amputationen, die weiter proximal reamputiert werden mußten. Die Lokalrezidivraten von 8/79 für extremitätenerhaltende Techniken und 3/33 für Amputationen sind vergleichbar.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das Überleben bei den verschiedenen histologischen Gruppen der Osteosarkome. Patienten mit anaplastischen Tumoren zeigten geringfügig schlechtere Ergebnisse als die der anderen Gruppen.

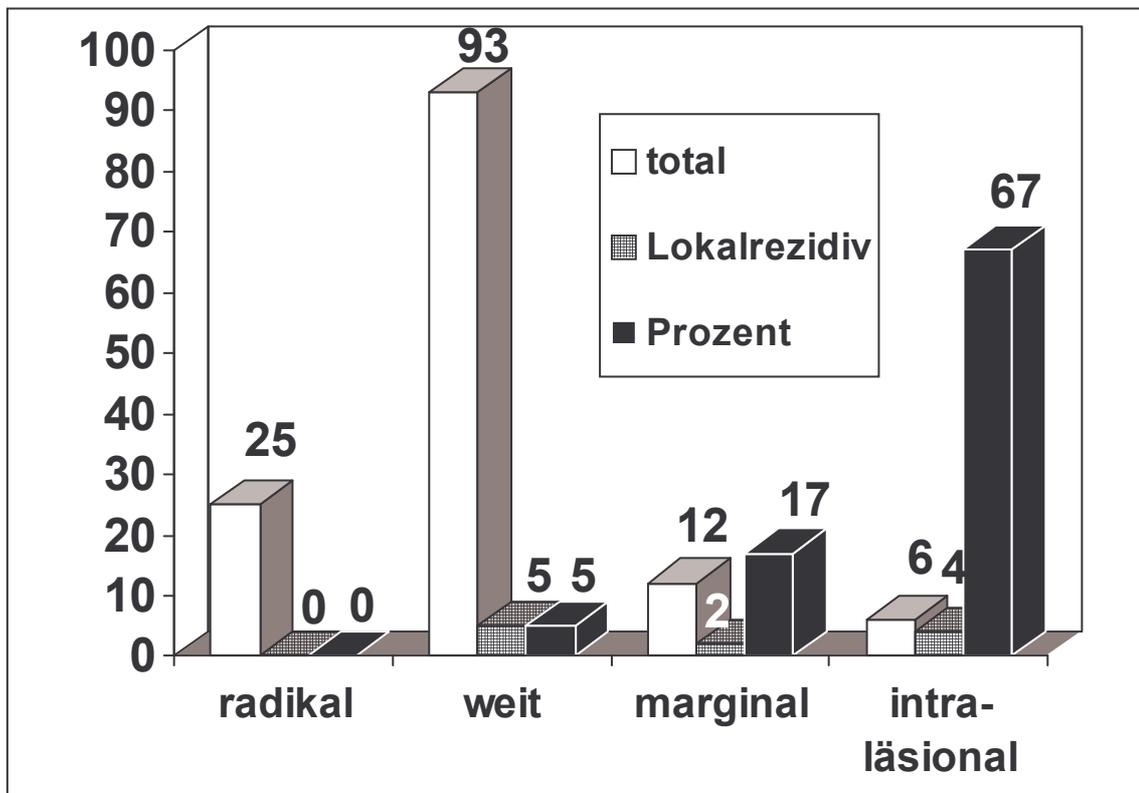


Abbildung 4.6: Zusammenhang der erzielten Resektionsränder mit der Gesamtzahl und den Prozentwerten der Lokalrezidive.

4.7. Überlebensraten und Tumorresponse:

Für das onkologische Ergebnis waren die sogenannten Regressionsgrade nach Chemotherapie signifikant aussagekräftig (Abbildung 4.7). Der Pearson Chi Square Test ergab $p=0.05$. Patienten mit einer Tumornekrose von Grad I oder II hatten eine gute Prognose nicht an ihrer Erkrankung zu versterben (6 von 61 Patienten starben). Grad III der Tumornekrose war nicht mit einer besseren Prognose assoziiert als Grad IV und V, statistisch ($p=0.219$).

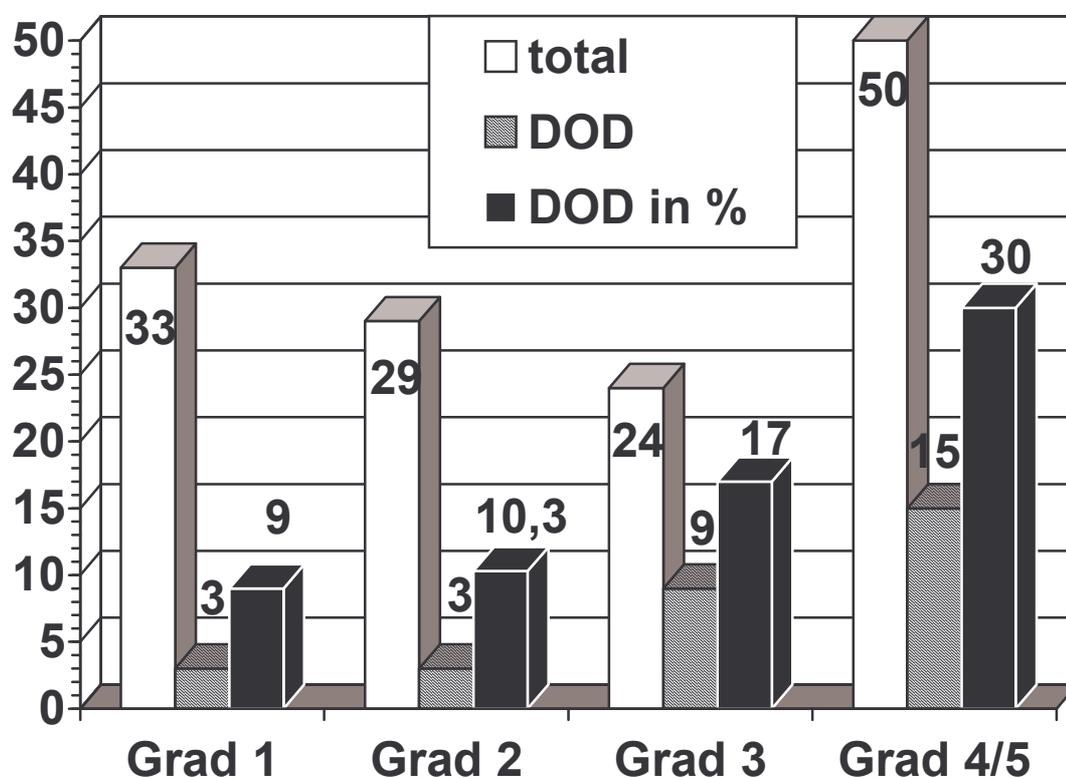


Abbildung 4.7: Zusammenhang des Tumoransprechens auf die Chemotherapie (Grad 1 = bestes und Grad 5 = schlechtes Ansprechen) bei 136 Patienten mit einem Osteosarkom. DOD = died of disease = an der Krankheit verstorben.

4.8. Überlebensrate und Tumorvolumen:

Ein vergrößertes Tumorvolumen erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen, wie in Abbildung 4.8 zu sehen.

Das Tumorvolumen korreliert ebenso mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Versterben der Patienten. Obwohl die 4 Kategorien für Tumorvolumen einen Pearson Chi Square Test von $p=0.034$ aufwiesen, zeigten nur die großen Tumoren (größer 400cc) eine signifikant schlechtere Prognose ($p=0,004$). Es gab statistisch keinen Unterschied zwischen den anderen drei Gruppen.

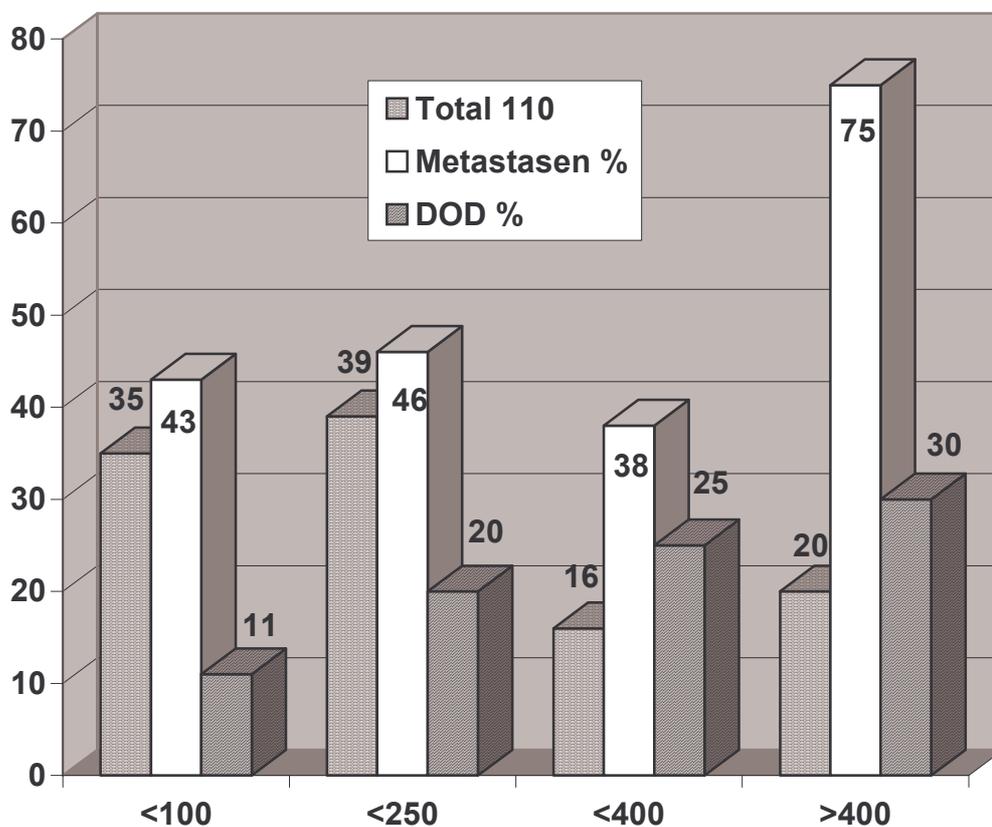


Abbildung 4.8: Tumorvolumina bei 110 Patienten in Millilitern und assoziierte Metastasen und Sterberaten in Prozent. DOD = died of disease = an der Krankheit verstorben.

4.9. Komplikationen

Peri- und postoperative Komplikationen wurden als minor (Grad 1 und 2, ohne weitere chirurgische Intervention) und major (Grad 3-5, erfordern weitere Chirurgie) klassifiziert, wie von Ruggieri et al. publiziert (Ruggieri et al., 1993).

Komplikationen bei extremitätenerhaltenden Techniken (79 Patienten):

Grad 1 Komplikationen wurden in 3 Fällen beobachtet (4%). Grad 3 in 21 Fällen (27%). Letztere erforderten eine Revision bei Erhaltung der Rekonstruktion. In 13 Fällen (16%) erforderten Grad 4 Komplikationen eine Entfernung und den Ersatz der Rekonstruktion. Sekundäre Amputationen (Grad 5) wurden in 7 Fällen (3%) durchgeführt.

Bei 32 endoprothetischen Rekonstruktionen wurden major Komplikationen (Grad 3-5) in 20 Fällen beobachtet, von denen 6 komplett entfernt und amputiert werden mußten. Die 39 Allograftrekonstruktionen zeigten eine major Komplikation in 20 Fällen; 6 wurden entfernt, 5 frakturierten, 3 infizierten und 6 bildeten Pseudoarthrosen. Ein Patient mußte amputiert werden. Nur eine Versorgung mit Eigenknochen erforderte weitere chirurgische Maßnahmen.

Komplikationen bei Umkehrplastiken und Amputationen:

Bei 21 Umkehrplastiken zeigten 2 minor Komplikationen Grad 1. Es wurden major Komplikationen von Grad 3 in 9 Fällen und Grad 4 bei einem Verlauf beobachtet. Keiner der Patienten mußte amputiert werden. Major Komplikationen bestanden aus 2 Frakturen, 5 Infektionen, 2 Hämatomen und einer Prothesenlockerung einer Typ B III B Rotationsplastik.

Die 33 Amputationen hatten minor Komplikationen in 2 Fällen (Grad 1). Weitere operative Eingriffe wurde in 8 Fällen notwendig, 3 erhielten eine Reamputation.

Von den 103 Patienten, bei denen die Extremität rekonstruiert wurde, besitzen 68 noch ihre primäre Rekonstruktion (66%), 23 ihre zweite (22%), 9 die dritte und einer die vierte Rekonstruktion.

4.10. Funktionelle Ergebnisse:

Bei 89 Patienten war nach einem Mindestabstand von 6 Monaten nach der Operation ein MSTS Function Score (Enneking et al., 1993) zu ermitteln; von 57 Patienten nach Extremitätenerhaltung, 9 nach Umkehrplastik und 23 nach Amputationen. Abbildung 4.9 zeigt die Zahlen prozentual im Vergleich.

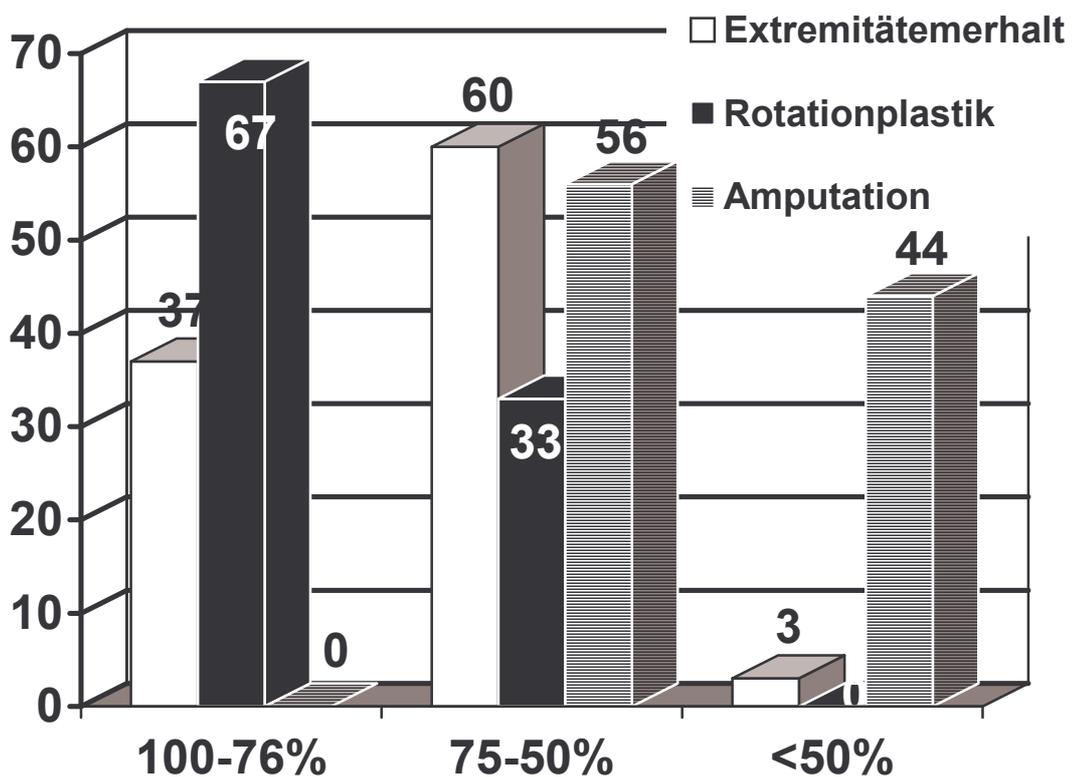


Abbildung 4.9: Prozentuale Verteilung der erzielten MSTS Funktionsscores für 89 operativ mittels Extremitätenerhalt (n = 57), Umdrehplastik (n = 9) und Amputation (n = 23) behandelten Patienten. 100-76% bedeutet ein excellentes oder gutes, 75-50% ein akzeptables und unter 50% ein schlechtes funktionelles Ergebnis.

5. Diskussion

Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit Osteosarkomen in dieser Studie entspricht mit 62 (45,6%) weiblichen und 74 (54,4%) männlichen Patienten den Zahlen in der Literatur. Hier wird ein Überwiegen der Erkrankungshäufigkeit der männlichen Patienten gegenüber der weiblichen mit 60 zu 40% angegeben (Goorin et al.,1985; Huvos,1991).

In dieser Untersuchung erkrankten 63,9% (87 Patienten) in der zweiten Lebensdekade. Dieses Ergebnis bestätigt im Vergleich zu den Zahlen von Dahlin und Huvos mit 50-56% für diesen Lebensabschnitt noch deutlicher das Erkrankungsrisiko im Alter vom 10. - 20. Lebensjahr (Dahlin, 1986; Huvos, 1991).

Nach Price sind Osteosarkome zu 81.2% in den langen Röhrenknochen lokalisiert, im Bereich des Kniegelenkes treten 56,1% der Tumore auf (Price, 1958). Eine ebenso deutliches Verteilungsmuster fand sich in dieser Studie. Hier waren 93,4% der Tumore in langen Röhrenknochen angesiedelt, 57,4% wurden im Bereich der Kniegelenke diagnostiziert.

Die Häufung um das Kniegelenk, die auch bei zahlreichen anderen Knochentumorarten evident ist, hat ihre Ursache in dem Umstand, daß von dieser Region der größte Anteil am Längenwachstum geleistet wird. Die in dieser Region intensiven Regenerations- und Umbauvorgänge lassen mit größerer Wahrscheinlichkeit Fehlregenerate, Mutationen und konsekutive Geschwülste entstehen (Price, 1958). Die Häufung der Tumoren in der Knieregion und das vermehrte Auftreten in der zweiten Lebensdekade korreliert mit der Phase des größten Längenwachstums. Nach dem Schluß der Epiphysenfuge sind Lang- und Flachknochen häufiger betroffen (Tjalma, 1966; Fraumeni, 1967; Solowjew, 1969).

Histologisch fanden sich in unserem Krankengut 36,8% Patienten mit osteoblastischen Osteosarkomen. Diese Anzahl liegt deutlich unter den Angaben der Literatur mit 50% der Läsionen (Peterson, 1930; Kneeeze, 1956). Dieser Unterschied mag durch eine recht hohe Anzahl von nicht klassifizierten Osteosarkomen zu erklären sein, unter denen eine

Vielzahl von osteoblastischen Osteosarkomen zu vermuten sind. Das seltene Auftreten von teleangiektatischen Osteosarkomen von 5-6% findet sich ebenfalls in dieser Studie mit 5,1% der Tumore wieder (Dahlin et al., 1986; Huvos, 1991; Glasser et al., 1991; Pignatti et al., 1991; Mervak et al., 1991).

Die histologische Differenzierung des Osteosarkoms zeigt in den Arbeiten von Mc Kenna et al. sowie Uribe-Botero et al. einen gewissen Einfluß auf die Prognose. Die Überlebensrate bei fibroblastischen Osteosarkomen war im Gegensatz zu chondroblastischen leicht erhöht. Patienten mit Tumoren vom osteoblastischen Typ hatten die schlechteste Prognose (Mc Kenna et al., 1966; Uribe-Botero et al., 1977).

Einen solchen Einfluß der histologischen Differenzierung auf die Prognose konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Eine auffällig hohe Sterblichkeit bei anaplastischen Osteosarkomen von 42 % ist bei lediglich 7 Patienten nicht repräsentativ.

Bei einer mittleren Verlaufskontrolle von 43 Monaten waren 81 Patienten nach Behandlung durchgehend krankheitsfrei (59%), 3 lebten nach Lokalrezidiven (2%), 17 Patienten lebten nach aufgetretenen Metastasen (13%), 5 lebten mit Metastasen (4%) und 30 Patienten starben an ihrer Erkrankung (22%). Mit einer Fünf-Jahres Überlebenszeit von nahezu 70% entspricht unser Ergebnis der der aktuellen Literatur (Bielack et al., 1999).

Die Lokalrezidivrate lag bei 8,1% (11Fälle), 6 dieser Patienten wurden marginal oder intraläsional voroperiert. Vergleichbare internationale Studien zeigten beim ISOLS 1995 insgesamt 12% Lokalrezidive.

Die Patienten der münsteraner Studie mit einer Tumornekrose von Grad I oder II hatten eine gute Prognose nicht an ihrer Erkrankung zu versterben (6 von 61 Patienten starben). Grad III der Tumornekrose war nicht mit einer besseren Prognose assoziiert als Grad IV und V, statistisch ($p=0.219$).

Diese Ergebnisse korrelieren mit denen der Veröffentlichungen. Ein Tumornekrosegrad von über 90% zeigt sich als wichtigster Prognosefaktor. Gut auf die Chemotherapie ansprechende Tumoren (>90% Nekrose) führen zu einer Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80-90% im Gegensatz zu weniger als 60%

Überlebensrate bei schlecht ansprechenden Osteosarkomen (<90% Nekrose) (Rosen et al., 1982; Rosen, 1985).

Ein vergrößertes Tumolvolumen erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen bis zu 75% bei einem Tumolvolumen von > 400ml.

Nur diese großen Tumoren zeigten eine signifikant schlechtere Prognose (p=0,004). Es gab statistisch keinen Unterschied zwischen den anderen drei Gruppen.

Tumorgrößen von mehr als 200ml zeigen ebenfalls bei verschiedenen Studiengruppen eine Verschlechterung der Prognose (Spanier et al., 1990; Uribe-Botero et al., 1977; Tayler et al., 1985; Jaffe et al., 1991; Petrelli et al., 1991).

Die insgesamt hohen Komplikationsraten im münsteraner Patientenkollektiv liegen noch über den beim ISOLS 1995 vorgestellten Zahlen. Hier lagen die Komplikationsraten für Fremdknochen bei 36%, für Prothesen bei 42% und für autogene Rekonstruktionen bei 39%.

Bei 32 endoprothetischen Rekonstruktionen in dieser Untersuchung wurden major Komplikationen (Grad 3-5) in 20 Fällen (62,5%) beobachtet. In 6 Fällen mußte das Implantat entfernt werden und eine Amputation durchgeführt werden. Die 39 Allograftrekonstruktionen zeigten eine major Komplikation in 20 Fällen (51,3%); 6 wurden entfernt, 5 frakturierten, 3 infizierten und 6 bildeten Pseudoarthrosen. Ein Patient mußte amputiert werden. Nur eine Versorgung mit Eigenknochen erforderte weitere chirurgische Maßnahmen.

Die deutlich höher liegenden Komplikationsraten in dieser Untersuchung resultieren sehr wahrscheinlich aus dem sehr jungen Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien. ISOLS 1995 in Florenz beschrieb die Komplikationsraten für Kinder mit offener Wachstumsfuge als doppelt so hoch wie für Erwachsene.

Bei 89 Patienten konnte nach einem Mindestabstand von 6 Monaten zur Operation ein MSTs Function Score (Enneking et al., 1993) ermittelt werden. 37% der Extremitätenerhaltend Operierten, 67% der mit einer Umdrehplastik versorgten Patienten und kein amputierter Patient hatte einen Function Score größer 75%.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den zum ersten Mal 1995 vorgestellten funktionellen Ergebnissen der verschiedenen Rekonstruktionstechniken, ausgedrückt als Anteil zufriedenstellender Ergebnisse. Die Gesamtrate betrug 66% zufriedenstellender Ergebnisse und schwankte von 61% für Prothesen bis 71% für autogene Transplantate. Fremdknochen hatten eine Rate von zufriedenstellenden Ergebnissen von 66% (ISOLS, Florenz, 1995)

Wie im Einzelfall die Entscheidung zwischen Extremitätenerhalt oder Amputation beim Patienten mit Osteosarkom zu treffen ist, hat bisher nicht die Bedeutung der onkologischen und speziellen rekonstruktiven Fragen erlangt. Dennoch haben Publikationen gezeigt, daß mehr als drei Viertel aller amputierten Tumorpatienten einen zufriedenstellenden Lebenswandel haben (Wedding et al, 1985; Potma et al, 1992).

Die praeoperative neoadjuvante Chemotherapie ist ein unerläßlicher Bestandteil in der Behandlung von Osteosarkomen. Der wichtigste prognostische Faktor ist die Ausdehnung und das Ausmaß der Nekrose im Tumorgewebe. Diese kann jedoch erst nach der erfolgten Resektion ermittelt werden und hilft wenig bei der operativen Therapieentscheidung (Picci et al., 1985; Carrasco et al., 1989; Bacci et al., 1993; Bjornsson et al., 1993; Edeline et al., 1993; Hanna et al., 1993; Davis et al., 1994; Bacci et al., 1995; van der Woude et al., 1995; Holscher et al., 1996).

Vielversprechende MRT Studien zeigen, daß es möglich ist, praeoperativ das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie zu bestimmen (Lawrence et al., 1993; Hayashi, 1994; Wellings et al., 1994; Reddick et al., 1995, van der Woude et al., 1995, Lang et al., 1996).

Ein weiterer prognostischer Faktor ist die Resektionsweite. Lokalrezidive zeigen sehr schlechte Ergebnisse und sind mit allen Mitteln zu vermeiden (Hermann et al., 1987; Rehan et al., 1993; Picci et al., 1994; Bielack et al., 1999). Sehr große Tumoren über 400ml sind unabhängig von der Tumornekrose ein negativer prognostischer Faktor (Rehan et al., 1993). Geringe Tumornekrose und großes Tumolvolumen sind mit einem signifikant erhöhten Risiko zu versterben assoziiert (Herman et al., 1987; Rehan et al., 1993; Baldini et al., 1995).

Das chirurgische Vorgehen muß auf die Bedürfnisse des Patienten und die praeoperativ messbaren biologischen Charakteristika des Tumors individuell zugeschnitten werden. In jedem einzelnen Fall muß eine rationale operative Strategie für ein optimales funktionelles Ergebnis mit möglichst geringem onkologischen Risiko für ein Lokalrezidiv gefunden werden.

Die häufigere Anwendung von extremitätenerhaltenden Techniken und verbesserten Langzeitüberlebensraten der Patienten mit nicht metastasierten Osteosarkomen führt zu einer erhöhten Anzahl von frühen und späteren Komplikationen. Es hat sich in dieser Studie gezeigt, daß bei der extremitätenerhaltenden Tumorchirurgie Komplikationen mit eingeplant werden müssen, insbesondere wenn größere Resektionen vorgesehen sind (Ruggieri et al., 1993). Bei Operationen mit Erhalt der Extremitäten sind die Komplikationsraten für Endoprothesen- und Fremdknochen transplantationen vergleichbar hoch. Unsere Auswertungen ergaben bessere funktionelle Ergebnisse nach Rotationsplastiken als nach Extremitätenerhaltung und Amputationen.

Die aggressive Resektion von Lungenmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Grunderkrankung kontrolliert wurde, keine Anzeichen für weitere extrapulmonale Metastasen bestehen und ein adäquates Lungenvolumen postoperativ erhalten bleibt (Snyder et al., 1991). In den ersten 2 Jahren traten in dieser Studie 83,1% der Metastasen vor allem in der Lunge auf. Somit sind lokale Nachsorgeuntersuchungen inklusive gründlichem Metastasenscreening in dieser Zeit besonders wichtig, um gegebenenfalls die Behandlung des Patienten zu intensivieren und die Überlebenschancen zu vergrößern.

In den letzten 20 Jahren wurden erhebliche Fortschritte in der Behandlung des Osteosarkoms gemacht. Aggressive Chemotherapie hat die Langzeit-Überlebensrate verdreifacht. Neoadjuvante Chemotherapie und verbesserte radiologische Diagnostik erlauben eine routinierte Durchführung von extremitätenerhaltenden Operationstechniken.

Es konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden, welche Rekonstruktionstechnik die geringste Morbidität und die besten funktionellen Langzeitergebnisse zeigt. In der Zukunft müssten institutsübergreifende Studien die Indikationen zu den entsprechenden

Operationstechniken erarbeiten, sowie die Behandlung der dieser Technik assoziierten Komplikationen. Die Behandlung von Allograftfrakturen und spätem mechanischem Verschleiß, Lockerung und Infektionen von großen Endoprothesen wird in Zukunft an Bedeutung gewinnen.

Weiter muß gezeigt werden, welche biologischen, humangenetischen oder anderen Faktoren die 20% der Osteosarkompatienten definiert, die keine Mikrometastasen entwickeln und daher keine aggressive Chemotherapie benötigen. Eine Identifizierung der 30% der Osteosarkompatienten, die nicht auf die gängigen neoadjuvanten Chemotherapieprotokolle ansprechen, erlaubte eine Limitierung der toxischen Einflüsse auf die Patienten.

In weiterer Zukunft mag eine molekulargenetische Manipulation die Ergebnisse in der Behandlung von malignen Knochentumoren erheblich verbessern.

Alle Patienten mit Verdacht auf einen nicht gutartigen Tumor sollten vor einer Probebiopsie in ein hierauf eingestelltes Behandlungszentrum verlegt werden.

Die Probebiopsie und endgültige Behandlung an Zentren mit entsprechender Erfahrung und überdisziplinärer Zusammenarbeit kann das Endergebnis der Behandlung erheblich verbessern.

6. Zusammenfassung

Die Entwicklung der Klassifikation der Osteosarkome bildet die Grundlage für das heutige Verständnis. Die neoadjuvante Chemotherapie und anschließende weite Resektion des Tumors stellt heute die Therapie der Wahl dar.

Den Einfluß tumorbiologischer Parameter auf die eigenen Ergebnisse der orthopädischen onkologischen Therapie von Osteosarkomen wird in einer Verlaufsbeobachtung mit den wichtigsten prognostischen Faktoren und funktionellen Ergebnissen gemeinsam untersucht. 136 Patienten mit hochmalignen und extrakompartmentell gewachsenen Osteosarkomen des Skeletts im Zeitraum von 1985-1993 erfüllen die Einschlußkriterien. Alle Patienten mit einem hochmalignen Osteosarkom ohne Nachweis von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, wurden von uns behandelt. Bei einer mittleren Verlaufskontrolle von 43 Monaten, waren 81 Patienten frei von Rezidiven und Metastasen (59%), 3 lebten nach Lokalrezidiven (2%), 17 Patienten lebten nach aufgetretenen Metastasen (13%), 5 lebten mit Metastasen (4%) und 30 Patienten starben an ihrer Erkrankung (22%). Von den 11 Patienten mit Lokalrezidiven überlebten nur 3. Zwei überlebende Patienten entwickelten Lungenmetastasen und leben gegenwärtig 6 bzw. 3 Monate nach Metastasenresektion. Für das onkologische Ergebnis waren die Regressionsgrade nach Chemotherapie signifikant. Der Pearson Chi Square Test ergab $p=0.05$. Patienten mit einer Tumornekrose von Grad I oder II hatten eine gute Prognose, nicht an ihrer Erkrankung zu versterben (6 von 21 starben). Grad III der Tumornekrose war nicht mit einer besseren Prognose assoziiert als Grad IV und V ($p=0.219$). Das Tumolvolumen korreliert ebenso mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Versterben des Patienten. Obwohl die 4 Gruppen für das Tumolvolumen einen Pearson Chi Square Test von $p=0.034$ aufwiesen, zeigten nur die großen Tumoren (größer 400ml) eine signifikant schlechtere Prognose ($p=0,004$) als die anderen Volumina. Es hat sich in dieser Studie gezeigt, daß bei der extremitätenerhaltenden Tumorchirurgie bei ausgedehnten Resektionen mit großen Komplikationen gerechnet werden muß. Die Komplikationsraten sind bei Extremitätenerhalt mit Endoprothesenimplantation und Fremdknochen transplantation vergleichbar hoch. Die Auswertungen ergaben bessere

funktionelle Ergebnisse nach Rotationsplastik als nach Extremitätenerhaltung und Amputation.

7. Literaturverzeichnis

1. Anract P, Coste J, Vastel L, Jeanrot C, Mascard E, Tomeno B (2000) Proximal femoral reconstruction with megaprosthesis versus allograft prosthesis composite. A comparative study of functional results, complications and longevity in 41 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 86:278-288
2. Araki N, Atsumasa U, Kimuru T, et al. (1991) Involvement of the retinoblastoma gene in primary osteosarcomas and other bone and soft-tissue tumors. *Clin Orthop* 270:271-277
3. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC (1971) Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer* 28:1087
4. Bacci G, Picci P, Pignatti G et al. (1991) Neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. *Clin Orthop* 270:87-98
5. Bacci G, Picci P, Ferrari S, Avella M, Prever BA, Ruggieri P, Casadei R, Lari S, Monti C, Cazzola A et al. (1993) Neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities: the recent experience at the Rizzoli Institute. *Cancer Treat Res* 62: 299-308
6. Bacci G, Picci P, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, Bertoni F, Brach del Prever A, Tienghi A, Mancini A, Comandone A et al. (1995) Neoadjuvant chemotherapy for the treatment of osteosarcoma of the extremities: excellent response of the primary tumor to preoperative treatment with methotrexate, cisplatin, adriamycin, and ifosfamide. Preliminary results. *Chir Organ Mov* Jan-Mar; 80(1):1-10
7. Baldini N, Scotlandi K, Barbanti Brodano G, Manara MC, Maurici D, Bacci G, Bertoni F, Picci P, Sottili S, Campanacci M et al. (1995) Expression of P-glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. *N-Engl-J-Med* Nov 23; 333(21): 1380-1385

8. Baumgartner R (1989) Amputation und Prothesenversorgung an der oberen Extremität. Ther. Umsch. 40:61-71
9. Baumgartner R (1989) Wiedereingliederung nach Amputationen. Therp. Umsch. 46: 441-448
10. Baumgartner R, Botta P (1989) Amputationen und Prothesenversorgung der unteren Extremität. Enke, Stuttgart
11. Becker F (1936) Kniegelenksarkom nach Röntgenbestrahlung. Dtsch Z Chir 248:11
12. Berry BH Jr, Lord CF, Gebhardt MC et al (1990) Fractures of allografts: frequency, treatment and end result. J Bone Joint Surg Am 72:825-833
13. Bertoni F, Present D, Hudson T et al. (1985) The meaning of radiolucencies in parosteal osteosarcoma. J bone Joint Surg Am 67:909-910
14. Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N et al.(1985) Osteosarcoma, low-grade intraosseous-type, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia, and desmoplastic fibroma. Cancer 71:338-345
15. Bielack S, Kempf-Bielack B, Schwenger et al. (1999) Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the Cooperative osteosarcoma study group COSS of 925 patients. Klin Padiatr 211:260-270
16. Bjornsson J, Inwards CY, Wold LE, Sim FH, Taylor WF (1993) Prognostic significance of spontaneous tumour necrosis in osteosarcoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 423(3):195-199
17. Bleom JL, Taminiu AHM, Eulerink F et al. (1988) Radiologic staging of primary bone sarcoma: MRI imaging, scintigraphy, angiography and CT correlation with pathologic examination. Radiology 169:805-810

18. Brien EW, Terek RM, Healey JH, Lane JM (1994) Allograft reconstruction after proximal tibial resection for bone tumors. *Clin Orthop Rel Res* 303:116-127
19. Burk CD, Belasco JB, O'Neil JA et al. (1991) Pulmonary metastases and bone sarcomas: surgical removal of lesions appearing after adjuvant chemotherapy. *Clin Orthop* 262:88-92
20. Cahan WG, Woodard, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley (1948) Sarcoma arising in irradiated bone. *Cancer (NY)* 1:3
21. Cammina FP, Glasser DB, Otis JC, et al. (1990) The Vans Nes tibial rotationplasty- a functionally viable reconstructive procedure in children who have a tumor of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 72:1541-1547
22. Campanacci M, Picci P, Gherlinzoni et al. (1984) Parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 66:313-321
23. Capanna R, Giunti A et al. (1989) Modular endoprthesis for humerus and Tikhoff-Linberg-Resection. Yamamuro, T. (ed.): *New Developments for limb salvage in musculoskeletal tumors*. Springer, Tokyo Berlin Heidelberg New York London Paris 547-555
24. Capanna R, Leonessa C et al.(1989) Modular Kotz Prothesis. In: Yamamuro, T. (ed.): *New Developments for limb salvage in musculoskeletal tumors*. Springer, Tokyo Berlin Heidelberg New York London Paris 37-44
25. Carrasco CH, Charnsangavej C, Raymond AK, Richli WR, Wallace S, Chawla SP, Ayala AG, Murray JA, Benjamin RS (1989) Osteosarcoma: angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* Mar 170(3 Pt 1):839-42
26. Codman EA (1926) Registry of bone sarcoma. *Surg Gynec Obst.* 42

27. Cruz M, Coley BL, Stewart FW (1957) Postradiation bone sarcoma. *Cancer (Phil)* 10:72
28. Dahlin DC, Coventry MB (1967) Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases. *J Bone Joint Surg Am* Jan 49(1):101-110
29. Dahlin DC, Unni KK (1986) Osteosarcoma. *Bone Tumors*. Springfield, Ill, Charles C Thomas, 4th Ed, 269-320
30. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ (1994) Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* Feb 12(2):423-31
31. DeBaere T, Vanel D, Shapeero L, et al. (1992) Osteosarcoma after chemotherapy: evaluation with contrast material-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 185:587-592
33. Debrunner AM (1994) *Orthopädie, Orthopädische Chirurgie*. 3.Aufl., Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle
34. Dubousset J, Missenard G, Kalifa C (1991) Management of osteogenic sarcoma in children and adolescents. *Clin Orthop* 270:52-59
35. Eckhardt JJ, Eilber FR, Rosen G et al. (1991) Endoprothetic replacement for stage IIB osteosarcoma. *Clin Orthop* 270:202-213
36. Edeline V, Frouin F, Bazin JP, Di Paola M, Kalifa C, Contesso G, Parmentier C, Lumbroso J, Di Paola R (1993) Factor analysis as a means of determining response to chemotherapy in patients with osteogenic sarcoma. *Eur J Nucl Med* Dec 20(12):1175-1185
37. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J et al. (1987) Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: randomized prospective trial. *L Clin Oncol* 5:21-26

38. Enneking WF, Kagan A (1975) "Skip" metastasis in osteosarcoma. *Cancer* 36:2192-2205
39. Enneking WF, Kagan A (1978) Transepiphyseal extension of osteosarcoma: incidence, mechanism and implications. *Cancer* 41:1526-1537
40. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 62:1027-1030
41. Enneking WF, Springfield D, Gross M (1985) The surgical treatment of parosteal osteosarcoma in long bones. *J Bone Joint Surg Am* 67:125-135
42. Enneking WF (1986) A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop* 204:9-24
43. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ (1993) A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop* Jan 286:241-246
44. Enneking WF (2000) An abbreviated history of orthopaedic oncology in North America. *Clin Orthop*:106-120
45. Ewing J (1919) *Neoplastic Diseases*. WB Saunders Co
46. Fahey M, Spanier SS, Vander Griend RA (1992) Osteosarcoma of pelvis – a clinical and histopathological study of 25 patients. *J Bone Joint Surg Am* 74:321-330
- Frassica FJ, Sim FH, Frassica DA et al (1991) Survival and management consideration in postirradiation osteosarcoma. *Clin Orthop* 270:120-127
47. Finkel MP, Biskin BO, Jinkins PB (1966) Virus induction of osteosarcoma in mice. *Science* 151:618

48. Fraumeni JF (1967) Stature and malignant tumor of bone in childhood and adolescence. *Cancer* 20:967
49. Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G (1998) *Knochtumoren*, Springer, Berlin Heidelberg New York Toronto
50. Gebhardt MC, Flugstad DI, Springfield DS et al. (1991) The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma. *Clin Orthop* 270:181-196
51. Gitelis S, Piasecki P (1991) Allograft prosthetic composite arthroplasty for osteosarcoma and other aggressive bone tumors. *Clin Orthop* 270:197-201
52. Glasser DB, Lane JM (1991) Stage IIB osteogenic sarcoma. *Clin Orthop* 270:29-39
53. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G (1992) Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer* Feb 1 69(3):698-708
54. Goldstein H, McNeil BJ, Zufall E et al. (1980) Changing indications for bone scan scintigraphy in patients with osteosarcoma. *Radiology* 135:177-180
55. Goorin AM, Delorey MJ, Lack EE et al. (1984) Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: analysis of 32 patients. *J Clin Oncol* 2:425-431
56. Goorin AM, Abelson HT, Frei E (1985) Osteosarcoma: fifteen years later. *N Engl J Med* 313:1937
57. Gottsauner Wolf F, Kotz R, Knahr K et al. (1991) Rotationplasty for limb salvage in treatment of malignant tumor at the knee- a follow-up study of 70 patients. *J Bone Joint Surg Am* 73:1365-1375

58. Gros S.W. (1979) Sarcoma of long bones: Based on a study of one hundred sixty-five cases. *Am J Med Sci*, 8:338-377
59. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H (1992) Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 70:2802-2808
60. Ham SJ, Schraffordt Koops H, Veth RP, van Horn JR, Molenaar WM, Hockstra HJ (1998) Limb salvage surgery for primary bone sarcoma of the lower extremities: long-term consequences of endoprosthetic reconstructions. *Ann Surg Oncol*, 5:423-436
61. Hanna SL, Reddick WE, Parham DM, Gronemeyer SA, Taylor JS, Fletcher BD (1993) Automated pixel-by-pixel mapping of dynamic contrast-enhanced MR images for evaluation of osteosarcoma response to chemotherapy: preliminary results. *J Magn Reson Imaging*. Nov-Dec 3(6):849-853
62. Hansen MF (1991) Molecular genetic considerations in osteosarcoma. *Clin Orthop* 270:237-246
63. Harries IE, Leff AR, Gitelis S et al. (1990) Function after amputation, arthrodesis, or arthroplasty for tumors about the knee. *J Bone Joint Surg Am* 72:1477-1483
64. Hayashi-K (1994) Histopathological study of the effect of preoperative chemotherapy on osteosarcoma. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* Apr 68(4):51-61
65. Heare TC, Enneking WF, Heare MM (1989) Staging techniques and biopsy of bone tumors. *Orthop Clin North Am* 20:273-285
66. Healy JH, Buss D (1991) Radiation and pagetic osteogenic sarcomas. *Clin Orthop* 270:128-134

67. Hermann G, Leviton M, Mendelson D, Norton K, Harris M, Weiner M, Lewis M (1987) Osteosarcoma: relation between extent of marrow infiltration on CT and frequency of lung metastases. *AJR Am J Roentgenol* Dec 149(6):1203-1206
68. Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, Krakau H, Winkelmann W (1999). Malignant tumor of the distal part of the femur or the proximal part of the tibia: endoprosthetic replacement or rotationplasty. Functional outcome and quality of life measurement. *J Bone Joint Surg Am* 81:462-468
69. Hirano T, Iwasaki K, Kumashiro T; Sadamatsu T (1992) Encapsulation around malignant bone tumors after preoperative adjuvant treatment. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* Jan 66(1):31-37
70. Hoffmann C, Jabar S, Ahrens S, Rödl R et al. (1995) Prognose beim Ewing Sarkompatienten mit initialer pathologischer Fraktur im Primärtumorbereich. *Klin Pädiatr* 207:151-157
71. Holscher HC, Hermans J, Nooy MA, Taminiau AHM, Hogendoorn PCW, Bloem JL (1996) Can conventional radiographs be used to monitor the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with osteogenic sarcoma? *Skeletal Radiol* 25:19-24
72. Hornicek FJ, Mlynarek W, Lackman RD, Exner GU, Malinin TI (1998) Limb salvage with osteoarticular allografts after resection of proximal tibial bone tumors. *Clin Orthop*:179-186
73. Huang HJ, Yee JK, Shew JY et al. (1988) Suppression of the neoplastic phenotype by replacement of the RB gene in human cancer cells. *Science* 242:1563
74. Hudson TM, Hamlin DJ, Enneking WF et al. (1985) Magnetic resonance imaging of bone and soft tissue tumors: early experience in 31 patients with computed tomography. *Radiology* 155:709-718

75. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, Ayala A, Raymond AK, Carrasco H, Wallace S, Murray J, Robertson R (1990) Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* Dec 8(12):1988-1997
76. Huvos AG (1986) Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. *Cancer* 57:1442-1449
77. Huvos AG (1991) Osteogenic sarcoma. *Bone Tumors-Diagnosis, Treatment and Prognosis*. Philadelphia WB Saunders Co, 2nd Ed, 85-155
78. Jaffe N, Smith D, Jaffe MR et al. (1991) Intraarterial cisplatin in the management of stage IIB osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group. *Clin Orthop* 270:15-21
79. Juvara E (1929) Reconstitution de la tige osseuse femoro tibiale. *Bull Mem Soc Nat Chir* 55:541-556
80. Kagan LB (1976) Use of denial in adolescents with bone sarcomas. *Health Soc Work* 1:71-87
81. Kay S (1971) Ultra structure of an osteoid type of osteogenic sarcoma. *Cancer* 28:437
82. Knahr K, Sekera J, Salzer M (1989) Functional results of rotationplasty-analysis and commentary of the Enneking Evaluation System. In: Yamamuro, T. (ed.): *New Developments for limb salvage in musculoskeletal tumors*. Springer, Tokyo Berlin Heidelberg New York London Paris 31-35
83. Kneese KH (1956) Die periostale Osteogenese und Bildung der Knochenstruktur bis zum Säuglingsalter. *Z Zellforsch* 44:585

84. Kumar VP, Satku SK, Mitra AK, Pho RWH (1994) Functional following limb salvage for primary tumors of the shoulder girdle. *Acta Othop Scand* 65:55-61
85. Lane JM, Hurson B, Boland PJ et al. (1986) Osteogenic sarcoma. *Clin Orthop* 204:93-110
86. Lang P, Vahlensieck M, Matthay KK, Johnston JO, Rosenau W, Gooding CA, Genant HK. (1996) Monitoring neovascularity as an indicator to response to chemotherapy in osteogenic and Ewing sarcoma using magnetic resonance angiography. *Med Pediatr Oncol* May 26(5):329-333
87. Lawrence JA, Babyn PS, Chan HS, Thorner PS, Pron GE, Krajchich IJ (1993) Extremity osteosarcoma in childhood: prognostic value of radiologic imaging [see comments] *Comment in: Radiology* 1994 Mar 190(3):902. *Radiology* Oct 189(1): 43-47
88. Lexer E (1908) Die Verwendung der freien Knochenplastik nebst Versuchen über Gelenkversteifung und Gelenktransplantationen. *Arch Klin Chir* 86:939-954
89. Lin J, Leung WT, Ho SK, Ho KC, Kumta SM, Metreweli C, Johnson PJ (1995) Quantitative evaluation of thallium-201 uptake in predicting chemotherapeutic response of osteosarcoma. *Eur J Nucl Med* Jun 22(6):553-555
90. Linberg BE (1999) Interscapulo thoracic resection for malignant tumors of shoulder joint region. 1928(classical article) *Clin Orthop* 3-7
91. Link MP, Goorin AM, Miser AW et al. (1986) The effect of adjuvant chemotherapy on relaps-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 314:1600-1606
92. Link MP, Eilber F (1993) Osteosarcom. In: Pizzo P A, Poplack D G (eds.): *Principles and Practise of Pediatric Oncology*. 2nd ed., J B Lippincott Company, Philadelphia 841-866

93. Look AT, Douglas EC, Meyer WH (1988) Clinical importance of near-diploid tumor stem line in patients with osteosarcoma of an extremity. *N Engl J Med* 318:1567
94. Malawer M, Siebel N, Shroyer J et al. (1992) The use of quantitative bone scans in predicting tumor response to neoadjuvant chemotherapy in the treatment of osteosarcoma. Read before the Second Combined MSTS and EMSOS Meeting, Boston, Mass, October
95. Manking HF, Lange TA, Spanier SS (1982) The hazard of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 68:1121-1127
96. Manking HF, Gebardt MC, Springfield DS et al. (1991) Flow cytometric studies of osteosarcoma. *Clin Orthop* 270:169-180
97. Marsch E (1922) Tuberkulose und Sarkom (Röntgensarkom). *Zbl Chir* 49:1057
98. McClenaghan BA, Krajchich JI, Pirone AM et al. (1989) Comparative assessment of gait after limb-salvage procedures. *J Bone Joint Surg Am* 71:1178-1182
99. McKenna JM, Sanderson RP, Davis FE, Blakemore WS (1966) Studies on the antigens of human tumors. II. Demonstration of a soluble specific antigen (G) in cell lines derived from malignant human tissue. *Cancer Res*, May,26:984-989
100. Marcove RC, Valerie M, Hajek JV et al. (1970) Osteogenic sarcoma under the age of 21: review of 145 operative cases. *J Bone Joint Surg Am* 52:411-423
101. Mervak TR, Unni KK, Pritchard DJ et al. (1991) Teleangiectatic osteosarcoma. *Clin Orthop* 270:135-139
102. Morton DL, Malmgren (1968) Human osteosarcomas immunologic evidence suggesting an associated infection agent. *Science* 162:1279

103. Mnaymneh W, Malinin TI, Lackman, Hornicek FJ, Ghandur- Mnaymneh (1994) Massiv distal femoral osteoarticular allgrafts after resection of bone tumors. Clin Orthop Rel Res 303:103-115
104. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte Tinao LA (2000) Survivorship and radiographic analysis of knee osteoarticular allografts. Clin Orthop:73-79
105. Norman A, Ulin R (1969) A comparative Study of periosteal new-bone response in metastatic bone tumors (solitary) and primary sarcomas. Radiology 92:705
106. O`Conner M., Franklin H (1989) Limb salvage in malignant pelvic tumors a follow up study. In: Yamamuro, T. (ed.): New Developments for limb salvage in musculoskeletal tumors. Springer, Tokyo Berlin Heidelberg New York London Paris 17-25
107. Otis JC, Lane JM, Kroll MA (1985) Energy cost during gait in osteosarcoma patients after resection and knee replacement and after above-the-knee amputation. J Bone Joint Surg Am 67:606-611
108. Otis JC, Lane JM, Kroll MA, Backus SI, Healey JH (1989) Kinesiological measurements in patients with various limb salvage or amputation procedures for tumor removal. In: Yamamuro, T. (ed.): New Developments for limb salvage in musculoskeletal tumors. Springer, Tokyo Berlin Heidelberg New York London Paris 3-7
109. Petrelli S, Penna V, Jopes A et al. (1991) IIB Osteosarcoma: current management, local control and survival statistics-Sao Paulo, Brazil. Clin Orthop 270:60-71
110. Petersen H (1930) Die Organe des Skelettsystems. In: Moellendorffs Handb. Mikroskop. Anatomie d. Menschen II/2 Springer, Berlin

111. Petterson H, Gillespy T, Hamlin DJ et al. (1987) Primary musculoskeletal tumors: examination with MR imaging compared with conventional modalities. *Radiology* 164:237-241
112. Phemister DB, Bacci G, Campanacci M, Pilotti S, Cerasoli S, Bretoni F, Guerra A, Capanna R, Albisinni U et al. (1985) Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer* 56:1515-1521
113. Phemister DB (1986) The classic. Conservative bone surgery in the treatment of bone tumors. By Dallas Burton Phemister 1940. *Clin Orthop*:4-8
114. Picci P, Bacci G, Campanacci M, Gasparini M, Pilotti S, Cerasoli S, Bertoni F, Guerra A, Capanna R, Albisinni U et al. (1985) Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer Oct* 56(7):1515-1521
115. Picci P, Sangiorgi L, Rougraf BT, Neff JR, Casadei R; Campanacci M (1994) Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol Dec* 12(12):2699-2705
116. Pignatti G, Bacci G, Picci P et al. (1991) Teleangiectatic osteosarcoma of extremities: results in 17 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Orthop* 270:99-106
117. Postma A, Kingma A, de Ruiter JH, Schraffordt Koops H, Veth RPH, Goeken LNH, Kamps WA (1992) Quality of life in bone tumors patients comparing limb salvage and amputation of the lower extremity. *J Surg Oncol* 51:47-51
118. Price CH (1958) Primary bone-forming tumors and their relationship to skeletal growth. *J Bone Joint Surg* 40B:574

119. Reddick WE, Bhargava R, Taylor JS, Meyer WH, Fletcher BD (1995) Dynamic contrast-enhanced MR imaging evaluation of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy. *J Magn Reson Imaging* Nov-Dec 5(6):689-694
120. Rehan N, Bieling P, Winkler P, Helmke K, Maas R, Baldini N, Heise U, Fuchs N, Winkler K (1993) The prognostic significance of tumor volume in osteosarcoma with neoadjuvant chemotherapy. *Klin Padiatr* Jul-Aug 205(4):200-209
121. Renard AJ, Veth RP, Schreuder HW, van Loon CJ, Koops HS, van Horn JR (2000) Function and complications after ablative and limb salvage therapy in lower extremity sarcoma of bone. *J Surg Oncol* 73:198-205
122. Rosen G, Caparros B, Huvos AG et al. (1982) Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 49:1221-1230
123. Rosen G (1985) Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics* 8:659-664
124. Ruggieri P, De Cristofaro R, Picci P, Bacci G, Biagini R, Casadei R, Ferraro A, Ferruzzi A, Fabbri N, Cazzola A et al. (1993) Complications and surgical indications in 144 cases of nonmetastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin-Orthop* Oct(295):226-238
125. Sabanas AO, Dahlin DC, Childs DS, Ivins JC (1956) Postradiation sarcoma of bone. *Cancer (Phil)* 9:528
126. Salzer Kuntschik M, Delling G, Beron G, Sigmund R (1983) Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80. *J Cancer ResClin-Oncol* 106 Suppl:21-24

127. Sauerbruch F (1922) Die Extirpation des Femurs mit Umkippl-Plastik des Unterschenkels. Dtsch Zeit Chir 169:1-12
128. Schajowicz F (1981) Tumor and Tumorlike Lesions of Bone and Joints. Springer, Berlin Heidelberg New York 65-95
129. Schürch O, Uehlinger E (1935) Über experimentelle Knochentumoren. Arch Klin Chir 183:704
130. Shives TC, Dahlin DC, Sim FH et al. (1986) Osteosarcoma of the spine. J Bone Joint Surg Am 68:660-668
131. Sim FH, Unni KK, Beabout JW et al. (1979) Osteosarcoma with small cells simulating Ewing's tumor. J Bone Joint Surg Am 66:207-215
132. Simon MA (1982) Biopsy of musculoskeletal tumors. J bone Joint Surg Am 64:1253-1257
133. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N et al. (1986) Limbsalvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. J bone Joint Surg Am 68:1331-1337
134. Simon MA, Nachmann J (1986) The clinical utility of preoperative therapy for sarcomas. J Bone Joint Surg Am 68:1458-1463
135. Simon MA (1988) Limb salvage for osteosarcoma-current concepts review. J Bone Joint Surg Am 70:307-310
136. Snyder CL, Saltzman DA, Ferrell KL, Thompson RC, Leonard AS (1991) A new approach to the resection of pulmonary osteosarcoma metastases. Results of aggressive metastasectomy. Clin Orthop 270:247-253

137. Solowjew J.N. (1969) Über Zusammenhänge zwischen der Schnelligkeit des Skelettwachstums und der Entstehung primärer osteogener Sarkome. Woprosi Onkologii 15
138. Spanier SS, Shuster JJ, Vander Griend RA: The effect of local extent to the tumor on prognosis in osteosarcoma J Bone Joint Surg Am 72:643-653, 1990
139. Springfield DS, Schmidt R, Graham-Pole J, et al: Surgical treatment for osteosarcoma. J Bone Joint Surg Am 70:1124-1130, 1988
140. Sundaram M, McGuire MH, Herbold DR, et al (1986): Magnetic resonance imaging in planning limb-salvage surgery for primary malignant tumor of bone. J Bone Joint Surg Am 68:809-819
141. Suzuki R, Hirano T, Fujita M, Matsusaka: Gait analysis in patients with osteosarcoma treated by limb salvage procedures-compared with those treated by amputation. In: Yamamuro, T. (ed.): New Developments for limb salvage in musculoskeletal tumors. Springer, Tokyo Berlin Heidelberg New York London Paris (1989) 9-15
142. Taylor WF, Ivins JC, Prichard DJ, et al: Trends and variability among patients with osteosarcoma: a 7-year update. Mayo Clin Proc 60:91-104, 1985
143. Tjalma R.A. (1966) Canine bone sarcoma; estimation of relative risk as a function of body size. J Nat Cancer Inst 36:1137
144. Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW (1976) Periosteal osteogenic sarcoma. Cancer 37:2476
145. Uribe-Botero G, Russel WO, Sutow WW, et al: Primary osteosarcoma of bone. A clinicopathologic investigation of 243 cases, with necropsy studies in 54. Am j Clin Pathol 67:427-435, 1977

146. van-der-Woude-HJ; Bloem-JL; Verstraete-KL; Taminiou-AH; Nooy-MA; Hogendoorn-PC: Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery. *AJR-Am-J-Roentgenol.* Sep; 165(3): 593-8,1995
147. van-der-Woude-HJ; Bloem-JL; van-Oostayen-JA; Nooy-MA; Taminiou-AH; Hermans-J; Reynierse-M; Hogendoorn-PC: Treatment of high-grade bone sarcomas with neoadjuvant chemotherapy: the utility of sequential color Doppler sonography in predicting histopathologic response. *AJR-Am-J-Roentgenol.* Jul; 165(1): 125-33,1995.
148. ValaskaR, Nelson TE, Scarborough MT : Osteosarcoma: Current Perspectives, *Southern Orthopaedics Journal*, Volume 3, Nummer 2, 1994 S.95-107
149. Vander Griend R, Sollaci C, Miller G (1991) Limb Salvage-Major Reconstructions in Oncologic and Nontumoral Conditions. Langlais F, Tomeno B (eds). Berlin, Springer-Berlin Heidelberg New York 101-105
150. Veth R P H, Nielsen H K L, Oldhoff J et al.: Megaprotheses in the treatment of primary malignant and metastatic tumors in the hip region. *J Surg Oncol* 40 (1989) 214-218
151. Weddington W W, Blindt Segraves K, Simon M A: Psychological outcome of extremity sarcoma survivors undergoing amputation or limb salvage. *J Clin Oncol.* 3 (1985) 1393-1399
152. Weiner SD, Scarborough MT, Vander Griend Ra, et al (1992) Allograft arthodesis for tumors occurring about the knee. Read before the Second Combined MSTS and Emsos Meeting, Boston, Mass, October 1992
153. Wellings-RM; Davies-AM; Pynsent-PB; Carter-SR; Grimer-RJ: The value of computed tomographic measurements in osteosarcoma as a predictor of response to adjuvant chemotherapy. *Clin-Radiol.* Jan; 49(1): 19-23,1994.

154. Winkeler K, Beron G, Delling G, et al (1988) neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COOC-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 6:329-337
155. Winkelmann W. (1993) Die Umdrehplastik. *Orthopäde* 22:152-159
156. Winkelmann W. (1996) Rotationplasty. *Orthop Clin North Am*, 27:503-523
157. Wuisman P, Enneking WF : Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastases. *J Bone Joint Surg Am* 72:60, 1990
158. Zatselin S T, Burdygin V N, Replacement of the distal and proximal tibia with frozen allografts. *Clin Orthop Rel Res* 303 (1994) 95-102
159. Zimmer WD, Berquist TH, McLeod RA, et al : Bone tumors : magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Radiology* 155:709-718, 1985

Danksagung

Ich danke Herrn Priv.- Doz. Dr. med. N. Lindner und Herrn Prof. Dr. med. W. Winkelmann für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und die freundliche und hilfreiche Betreuung.

Meinen lieben Eltern möchte ich von ganzem Herzen für die Ermöglichung meines Medizinstudiums und verständnisvollen familiären Unterstützung danken.

Diese Arbeit wäre ohne die unermüdliche Geduld, Motivation und fürsorgliche Unterstützung meiner lieben Freundin Doerthe nicht entstanden.

Lebenslauf

Persönliche Daten:	Oliver Ramm Katharinenweg 12 33154 Salzkotten geb.: 02.03.1970 katholisch ledig
Schulbildung:	1976-1980: St. Peter und Paul Grundschule Scharmede 1980-1989: Gymnasium Antonianum Geseke Juni 1989: Abitur
Zivildienst:	1990-1991: Rettungsdienst bei der Feuerwehr der Stadt Paderborn
Hochschulstudium:	1991-1993: Vorklinischer Abschnitt Westfälische Wilhelms-Universität, Münster 1993-1995: Erster Klinischer Abschnitt, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster 1995-1997: Zweiter Klinischer Abschnitt Westfälische Wilhelms-Universität, Münster 1997-1998: Praktisches Jahr, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster United Medical and Dental School, London, GB Dezember 1998: Approbation
Berufliche Tätigkeit:	1998- 1999: Allgemein Chirurgie, Marien-Hospital Witten 1999- 2000: Orthopädie, Elisabeth-Hospital Gütersloh seit 2000: Orthopädie, Universitätsklinikum Münster

Münster, 10.11.2003

OLIVER RAMM

II