

Aus dem Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie  
des Helios Klinikum Berlin-Buch in Kooperation mit  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Aktuelle Aspekte in der operativen Behandlung von primär  
malignen Tumoren des muskuloskeletalen Systems

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dimosthenis Andreou

aus Thessaloniki, Griechenland

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Zacher  
2. Prof. Dr. med. A. Leithner  
3. Prof. Dr. med. B. Rau

Datum der Promotion: 07.09.2012

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>5</b>
Abstract	5
Einleitung	6
Zielstellung	6
Methodik	7
<i>a) Lokalrezidivrate bei Osteosarkom-Patienten</i>	7
<i>b) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SN-Biopsie) bei Synovialsarkomen</i>	7
<i>c) Beckenendoprothesen</i>	8
Ergebnisse	8
<i>a) Lokalrezidivrate bei Osteosarkom-Patienten</i>	8
<i>b) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei Synovialsarkomen</i>	10
<i>c) Beckenendoprothesen</i>	10
Diskussion	11
<i>a) Lokalrezidivrate bei Osteosarkom-Patienten</i>	11
<i>b) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei Synovialsarkomen</i>	13
<i>c) Beckenendoprothesen</i>	13
Literatur	15
<b>Anteilerklärung</b>	<b>20</b>
<b>The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery</b>	<b>21</b>
Abstract	21
Introduction	21
Patients and methods	22
Results	22

Discussion	26
References	27
<b>Sentinel node biopsy in synovial sarcoma</b>	<b>29</b>
Abstract	29
Introduction	29
Patients and methods	30
Results	30
Discussion	31
References	31
<b>Stellenwert der Beckenendoprothetik in der operativen Therapie von Tumoren des knöchernen Beckens (Literaturhinweis)</b>	<b>33</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>34</b>
<b>Selbständigkeitserklärung</b>	<b>35</b>
<b>Danksagung</b>	<b>36</b>

## Zusammenfassung

# Aktuelle Aspekte in der operativen Behandlung von primär malignen Tumoren des muskuloskeletalen Systems

**Autor:** Dimosthenis Andreou

Department Tumororthopädie

Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie

Helios Klinikum Berlin-Buch

Schwanebecker Chaussee 50

13125 Berlin

### **Abstract:**

Die komplette chirurgische Resektion des Primärtumors gilt, mit wenigen Ausnahmen, als Voraussetzung für die kurative Behandlung von primär malignen Tumoren des muskuloskeletalen Systems. Ziel dieser kumulativen Dissertation war die Gewinnung von neuen Erkenntnissen, die zur Optimierung der operativen Therapie von Patienten mit Knochen- und Weichgewebssarkomen und somit zur Verbesserung der Prognose und des postoperativen funktionellen Ergebnisses führen könnten.

In einer prospektiven Studie und zwei retrospektiven Analysen von prospektiv erfassten Datenbanken der Cooperativen Osteosarkomstudien-Gruppe (COSS) sowie der eigenen Klinik wurden Patienten mit Synovialsarkomen der Extremitäten, Patienten mit primären hochmalignen Osteosarkomen der Extremitäten, des Beckens und der Schulter, sowie Patienten mit Tumoren des Beckens, bei denen die Implantation einer Beckenendoprothese erfolgte, ausgewertet. Bei den Osteosarkom-Patienten konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass der minimale Abstand des Tumors zum Resektionsrand im Knochen keinen Einfluss auf die Lokalrezidivrate nach einer dokumentierten weiten Resektion nach der Enneking-Klassifikation hat. Somit wurde die bisher propagierte Notwendigkeit der Einhaltung eines willkürlich festgelegten Sicherheitsabstandes von mindestens 3 cm gesundem Knochen widersprochen. Des Weiteren konnte ebenfalls zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Durchführung der primären Biopsie außerhalb der Klinik, wo die Tumorresektion stattfinden wird, mit einer statistisch signifikanten Erhöhung der Lokalrezidivrate und einer Prognoseverschlechterung einhergeht.

Bei Patienten mit Synovialsarkomen der Extremitäten wurde zum ersten Mal die Durchführbarkeit einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zur Evaluation des regionalen Lymphknotenstatus in einer prospektiven Studie untersucht. Es konnte aufgezeigt werden, dass das Verfahren erfolgreich und komplikationslos angewendet werden kann, allerdings blieb die klinische Relevanz der Anwendung aufgrund der geringen Patientenanzahl unklar.

Die Aufarbeitung der implantierten Beckenendoprothesen erbrachte eine sehr hohe Rate an Früh- und Spät komplikationen, vor allem bei den Modellen, die einen Schluss des Beckenringes vorsahen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von biologischen Rekonstruktionsmethoden, wie die Hüftverschiebeplastik, wurde die Implantation von Beckenendoprothesen bei Patienten mit primären malignen Knochentumoren zunehmend verlassen.

## **Einleitung:**

Die primär malignen Tumoren des muskuloskeletalen Systems sind seltene Neubildungen; sie machen ca. 1% aller neudiagnostizierten Tumorerkrankungen pro Jahr aus.<sup>1</sup> Die operative Therapie hat, entweder als Monotherapie oder in intradisziplinären Konzepten, eine zentrale Rolle in der Behandlung dieser Tumoren, da die komplette chirurgische Resektion des Primärtumors mit wenigen Ausnahmen als Voraussetzung für die Heilung gilt.<sup>2</sup>

Von besonderer Bedeutung ist die optimale operative Therapie des Primärtumors bei Osteosarkom-Patienten, da die Entwicklung eines Lokalrezidivs mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht.<sup>3</sup> Alle bisher vorhandenen Studien zu diesem Thema<sup>4-12</sup> hatten sich mit dem Vergleich zwischen inadäquaten (intraläsionalen, marginalen oder kontaminierten) und adäquaten (weiten oder radikalen) Resektionsrändern nach der Enneking-Klassifikation<sup>13</sup> befasst. Allerdings hatte bis jetzt keine Studie untersucht, wie weit der minimale Abstand des Tumors zum Resektionsrand im Knochen sein muss, um eine niedrige Lokalrezidivrate bei Patienten mit dokumentierten weiten Resektionen zu gewährleisten, so dass auch renommierte Lehrbücher für Orthopädie die Einhaltung eines willkürlich festgelegten Sicherheitsabstands von 3 bis 7 cm gesundem Knochen empfehlen.<sup>14,15</sup> Des Weiteren haben die bisherigen Studien Patienten mit intraläsionalen Resektionen eingeschlossen<sup>4-6, 8-12</sup>, bei denen die Entwicklung eines Lokalrezidivs als sekundäre Progression des verbliebenen Tumors zu sehen ist. Multivariate Analysen haben, erwartungsgemäß, gezeigt, dass ein inadäquater Resektionsrand der wichtigste prognostische Faktor ist, der die Lokalrezidivrate beeinflusst,<sup>4,16</sup> was möglicherweise die Bedeutung anderer Faktoren nach weiten oder radikalen Resektionen, die heute bei der überwiegenden Mehrheit aller Osteosarkom-Patienten durchgeführt werden,<sup>4,9,17</sup> verdeckt.

Im Gegensatz zu den meisten Weichgewebssarkomen, die fast ausschließlich hämatogen in die Lunge metastasieren,<sup>18-20</sup> entwickeln ca. 6-14% aller Patienten mit Synovialsarkomen regionale Lymphknotenmetastasen.<sup>21-23</sup> Die Evaluation der regionalen Lymphknoten ist bei diesen Patienten von großer prognostischer Bedeutung, da sich die rechtzeitige Erkennung und die chirurgische Resektion aller Metastasen in einem multimodalen Konzept als Voraussetzung für das Langzeitüberleben erwiesen hat.<sup>24,25</sup> Allerdings gibt es im Moment keine validierten, nicht-invasiven Verfahren für die Beurteilung des regionalen Lymphknotenstatus, insbesondere da sich die Lymphknoten histopathologisch als tumorbefallen erweisen können, auch wenn sie klinisch unauffällig sind.<sup>26,27</sup> Die Früherkennung von regionalen Lymphknotenmetastasen könnte mittels einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie möglich werden, ein Verfahren, welches sich in der Behandlung des malignen Melanoms<sup>26</sup> und des Mammakarzinoms<sup>28</sup> bereits etabliert hat. Die Durchführbarkeit dieser Methode war bislang bei Patienten mit Synovialsarkomen nicht untersucht worden.

Die chirurgische Behandlung von Knochentumoren im Bereich des Beckens stellt eine besondere Herausforderung auch für den erfahrenen Operateur dar, da diese Tumoren häufig zum Zeitpunkt der Diagnose lokal fortgeschritten sind.<sup>29,30</sup> In den letzten 3 Jahrzehnten haben sich die extremitätenerhaltenden Eingriffe als Alternative zur externen Hemipelvektomie durchgesetzt.<sup>30,31</sup> Verschiedene Rekonstruktionsverfahren sind beschrieben worden,<sup>29-32</sup> die allerdings häufig mit einer hohen Komplikationsrate einhergehen.<sup>29-32</sup>

## **Zielstellung:**

Ziel dieser Arbeit war die Gewinnung von neuen Erkenntnissen, die zur Optimierung der operativen Therapie von Patienten mit Knochen- und Weichgewebssarkomen und somit zur Verbesserung der Prognose und des postoperativen funktionellen Ergebnisses führen können.

## **Methodik:**

### *a) Lokalrezidivrate bei Osteosarkom-Patienten*

Zwischen Januar 1986 und Dezember 2005 wurden 1802 konsekutive Patienten mit einem zuvor unbehandelten, histologisch gesicherten, hochmalignen zentralen Osteosarkom der Extremitäten, der Schulter und des Beckens in dem Register der Cooperativen Osteosarkomstudien-Gruppe (COSS) aufgenommen und erreichten eine komplette chirurgische Remission aller nachweisbaren Tumormanifestationen mit adequadem Resektionsrändern. Bei 14 Patienten musste eine sekundäre Amputation kurz nach extremitätenerhaltender Tumorresektion infolge von postoperativen Komplikationen durchgeführt werden, so dass sie von dieser Auswertung ausgeschlossen wurden. Weder Stuserhebungsbögen noch Operationsberichte und histopathologische Befunde waren bei 433 Patienten verfügbar, so dass 1355 Patienten in der Studie eingeschlossen werden konnten. 76 der 1355 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv. Da die Zielgruppe aller COSS-Protokolle Patienten jünger als 40 Jahre mit einem primären, lokalisierten, hochmalignen zentralen Osteosarkom der Extremitäten waren, wurden 868 Patienten in den Protokollen als Studienteilnehmer rekrutiert. Die restlichen 487 Patienten wurden im COSS Register aufgenommen, in Anlehnung an das jeweils aktuelle Protokoll behandelt und prospektiv verfolgt.

Die verschiedenen Protokolle sind an anderen Stellen detailliert beschrieben worden.<sup>33-35</sup> Alle Patienten hatten eine prä- und postoperative Chemotherapie nach dem jeweils aktuellen COSS Protokoll zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhalten. Die Tumorresektion war in allen Protokollen in den Wochen 9-11 geplant. Die Daten zu den Patientenmerkmalen und Tumorcharakteristika, der Erstlinientherapie und Nachsorge wurden prospektiv erfasst und in einer elektronischen Datenbank kodiert. Weitere Daten wurden retrospektiv von histopathologischen und radiologischen Befunden, Operationsberichten, Epikrisen, Stuserhebungsbögen und Telefonnotizen erhoben, die in den Patientenakten in der Studienzentrale zusammengefasst wurden.

Die statistische Auswertung von einzelnen Parametern erfolgte mit dem Exakten Test nach Fisher und dem Mann-Whitney-U-Test. Die Analysen der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 5 und 10 Jahren und der Lokalrezidivwahrscheinlichkeiten nach 2 und 5 Jahren wurden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und mit dem log-rank-Test verglichen. Die multivariate Analyse erfolgte mit dem Cox-Regressionsmodell. Statistische Berechnungen wurden mit dem SPSS Software Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Alle p-Werte sind zweiseitig, eine statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert von  $< 0,05$  angenommen.

### *b) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SN-Biopsie) bei Synovialsarkomen*

Bei 11 konsekutiven Patienten, die an einem Synovialsarkom der unteren (n=9) und oberen (n=2) Extremität erkrankt waren, wurde zwischen Juli 2004 und Februar 2007 eine SN-Biopsie durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine präoperative Lymphabflussszintigraphie mit SN-Markierung nach vier Injektionen von  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten kolloidalen Albumin um den Tumor oder das ehemalige Tumorbett, im Falle einer bereits auswärts erfolgten ungeplanten marginalen Resektion. Intraoperativ wurde der Operationssitus mit einer mobilen, steril abgedeckten  $\gamma$ -Sonde exploriert, als Sentinel-Lymphknoten wurden die Lymphknoten definiert, die deutlich radioaktiver als der Hintergrund waren. Ein konkretes Sentinel/Hintergrund Verhältnis wurde im Protokoll nicht bestimmt, da die Radioaktivitätsanreicherung des Hintergrunds sehr unterschiedlich und von der Lokalisation des Primärtumors sowie die Platzierung der Sonde abhängig ist.<sup>36</sup>

Alle resezierte Lymphknoten wurden in Formalin fixiert und zur standardisierten histopathologischen Untersuchung abgegeben. Es wurden konventionale Hämatoxylin-Eosin-Färbungen, als auch verschiedene Immunfärbungen, in der Regel Zytokeratin und EMA in Abhängigkeit von der immunhistopathologischen Untersuchung des Primärtumors, durchgeführt.

### *c) Beckenendoprothesen*

Im Zeitraum von November 1994 bis September 2004 wurde bei 24 konsekutiven Patienten nach Resektion eines knöchernen Tumors des Beckens eine Beckenendoprothese implantiert. Bei 10 Patienten wurde eine komplette und bei den übrigen 14 Patienten eine inkomplette innere Hemipelvektomie (Typ IA: n = 2; Typ II und IIA: n = 12 nach Enneking<sup>37</sup>) durchgeführt.

Die Planung der individuell angefertigten Beckenendoprothese erfolgte mittels eines dreidimensionalen CT-Datensatzes. Anhand des 3D-Beckenmodells wurden anschließend die Resektionslinien unter Berücksichtigung der Tumorausdehnung markiert. In Abhängigkeit von der Größe des zu rekonstruierenden Defektes wurden ein- und zweiteilige Beckenendoprothesen angefertigt. In den ersten 7 Jahren wurden Vitallium<sup>TM</sup>-Endoprothesen (Howmedica, Kiel, Deutschland) angewendet, die einen Schluss des Beckenringes vorsahen. Seit dem Jahr 2000 wurde das System aufgrund der hohen Lockerungsraten und der Einstellung der Anfertigung von Beckenendoprothesen der Firma Howmedica auf das MUTARS<sup>TM</sup> System (Implantcast, Buxtehude, Deutschland) umgestellt. Beide Endoprothesensysteme nutzten Schnappfassen mit dem Ziel der Reduktion des Luxationsrisikos, bei MUTARS<sup>TM</sup> wurde zusätzlich ein Anbindungsschlauch als Luxationsprophylaxe verwandt. Wenn die Mitresektion des proximalen Femurs aufgrund der Tumorausdehnung notwendig war, wurde zusätzlich ein proximaler Femurersatz implantiert. Das funktionelle Behandlungsergebnis der Patienten wurde anhand des MST-Scores evaluiert.<sup>38</sup>

## **Ergebnisse:**

### *a) Lokalrezidivrate bei Osteosarkom-Patienten*

805 Patienten waren männlich (59,4%) und 550 waren weiblich (40,6%). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 15 (2 – 70) Jahre. Die Tumorgöße lag zwischen 1,5 und 31 cm (Median 9 cm). Eine Infiltration der Weichteile jenseits des Periostes wurde bei 321 Patienten (23,7%) dokumentiert, bei 531 Patienten (39,2%) hatte der Tumor das Periost nicht überschritten, und bei 503 Patienten (37,1%) lagen diesbezüglich keine Daten vor. Ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie wurde bei 826 Patienten (61,0%) nachgewiesen. Bei 211 Patienten (15,6%) wurde das initial geplante Chemotherapie-Protokoll modifiziert. Extremitätenerhaltende Tumorresektionen wurden bei 885 Patienten (65,3%) durchgeführt, Umkehrplastiken bei 240 (17,7%) und Amputationen bei 230 Patienten (17,0%). Die Tumorresektionen fanden in 107 Kliniken statt. 1034 Patienten (76,3%) wurden in großen Kliniken, die mindestens einen Patienten pro Jahr operierten, und 321 Patienten (23,7%) in kleinen Kliniken, die weniger als einen Patienten pro Jahr operierten, operativ behandelt. Die Anzahl von Tumorresektionen pro Klinik lag zwischen 1 und 346 (Median 3 Resektionen/Klinik). Die Tumorbiopsie erfolgte bei 406 Patienten (30,0%) außerhalb der Klinik, in der die definitive Tumorresektion durchgeführt wurde. Zusätzliche Eingriffe im Bereich des Primärtumors außer Biopsie und Resektion, wie zum Beispiel Hämatomausräumungen, erfolgten bei 70 Patienten (5,2%).

Der Abstand zum Resektionsrand im Knochen wurde nur bei den 1126 Patienten (83,1%) evaluiert, die eine weite und keine radikale Resektion erhielten. Dieser war bei 909 Patienten dokumentiert und lag zwischen 1 und 350 mm (Median 50,0 mm). Der mediane Abstand zum Resektionsrand im Knochen nach



einer extremitätenerhaltenden Resektion lag bei 45,0 mm. 47 Patienten hatten einen Resektionsabstand zwischen 1 und 10 mm und 76 Patienten einen Resektionsabstand zwischen 11 und 20 mm. Der Abstand zum Resektionsrand in den Weichteilen wurde nur bei den 224 Patienten mit einer weiten Resektion und einer dokumentierten Infiltration der Weichteile jenseits des Periostes evaluiert. Er war bei 115 Patienten verfügbar und lag zwischen 1 und 120 mm (Median 5 mm). Da die relevanten Daten bei vielen Patienten gefehlt haben, wurde dieser Faktor nicht weiter ausgewertet.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,56 (0,64 – 20,8) Jahren lag die Lokalrezidivwahrscheinlichkeit der Gesamtgruppe nach 2 und 5 Jahren bei 3,8% und 5,9%. In der Gruppe der Patienten, die ein Lokalrezidiv (LR Gruppe) entwickelten, lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 34,9% und 21,2%, verglichen zu 80,1% und 74,4% in der Gruppe der Patienten, die kein Lokalrezidiv (NLR Gruppe) entwickelten ( $p < 0,0001$ ). Nach Auftreten eines Lokalrezidives lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 und 10 Jahren bei 21,7% und 19,0%. Das mediane Intervall bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug 1,57 (0,54 – 8,56) Jahre. Die Patienten, die ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten 12 Monaten nach Erstdiagnose entwickelten, hatten eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten, die ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten 13 – 24 Monaten erlitten ( $p < 0,0001$ ), und diese Patienten hatten wiederum eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten, die ein Lokalrezidiv nach den ersten 24 Monaten entwickelten ( $p < 0,0001$ ). Fernmetastasen traten bei 63 Patienten (82,9%) in der LR Gruppe und bei 393 Patienten (30,8%) in der NLR Gruppe ( $p < 0,0001$ ) auf.

Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Patientenalter, Geschlecht, Tumorgröße, T-Status sowie primärer Metastasierung und Lokalrezidivwahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Die Patienten, die in einer COSS-Studie eingeschlossen wurden, hatten eine deutlich niedrigere Lokalrezidivwahrscheinlichkeit, als Patienten, die in Anlehnung an das jeweils aktuelle Protokoll außerhalb der Studie behandelt wurden (1,9% und 3,6% vs. 7,0% und 10,0% nach 2 und 5 Jahren,  $p < 0,0001$ ). Eine Tumorlokalisation im Bereich des Beckens ( $p < 0,0001$ ) und eine Infiltration in die Weichteile jenseits des Periostes ( $p = 0,002$ ) gingen ebenfalls mit einer erhöhten Lokalrezidivwahrscheinlichkeit einher. Extremitätenerhaltende Tumorresektionen waren mit einer höheren Lokalrezidivwahrscheinlichkeit assoziiert ( $p = 0,001$ ), allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,118$ ).

Der Abstand zum Resektionsrand im Knochen wies keine Korrelation zur Lokalrezidivwahrscheinlichkeit auf, weder in der Gesamtgruppe ( $p = 0,126$ ), noch in Subgruppenanalysen der extremitätenerhaltenden Resektionen ( $p = 0,692$ ), der Patienten mit einem Resektionsabstand von  $\leq 10$  mm ( $p = 0,223$ ), der Patienten mit einem Resektionsabstand von  $\leq 20$  mm ( $p = 0,379$ ), oder wenn Patienten mit einem Resektionsabstand von  $\leq 10$  mm mit den Patienten mit einem Resektionsabstand von 11 – 20 mm verglichen wurden ( $p = 0,776$ ). Patienten mit einem guten Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie ( $p < 0,0001$ ) und Patienten ohne Modifizierungen des initial geplanten Chemotherapieprotokolls ( $p = 0,0001$ ) hatten eine niedrigere Lokalrezidivwahrscheinlichkeit. Zusätzliche Eingriffe im Bereich des Primärtumors ( $p = 0,402$ ) und die operative Behandlung in einer Klinik, die weniger als einen Patienten pro Jahr operierte ( $p = 0,761$ ), gingen nicht mit einer erhöhten Lokalrezidivwahrscheinlichkeit einher, beide Parameter korrelierten allerdings mit einer erhöhten Rate an ablativen Operationen ( $p = 0,006$  bzw.  $< 0,0001$ ). Die Durchführung der Biopsie außerhalb der Klinik, in der die definitive Tumorresektion erfolgte, ging mit einer erhöhten Lokalrezidivwahrscheinlichkeit einher ( $p = 0,0001$ ).

Da es bei vielen Patienten keine Daten bezüglich der Infiltration in die Weichteile jenseits des Periostes vorlagen, wurde dieser Parameter von der multivarianten Analyse ausgeschlossen. Alle anderen Parameter, die in der univarianten Analyse eine statistisch signifikante Korrelation zu der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit aufwiesen, erwiesen sich auch als signifikante, unabhängige prognostische Faktoren in der multivarianten Analyse.

### *b) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei Synovialsarkomen*

Mindestens ein Sentinel-Lymphknoten konnte bei jedem Patienten identifiziert werden (Durchschnitt 1,36). Von insgesamt 15 identifizierten SN war einer positiv und 14 negativ. Kein Patient entwickelte biopsieassoziierte Komplikationen. Ein Patient erhielt eine isolierte Extremitätenperfusion nach der SN-Biopsie und war zum Zeitpunkt der Publikation für die Tumorresektion eingeplant. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei den restlichen Patienten bei 17,6 (7 – 34) Monaten.

Der positive SN wurde mikroskopisch in der konventionalen Hämatoxylin-Eosin-Färbung diagnostiziert. Bei dem betroffenen Patienten wurde eine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt, bei der kein Anhalt für einen weiteren Tumorbefall bestand. Die bildgebende Umfelddiagnostik ergab ebenfalls kein Hinweis auf weitere Tumormanifestationen, so dass von einer systemischen Therapie Abstand genommen wurde. 17 Monaten später war der Patient tumorfrei im Follow-up. Eine weitere Patientin entwickelte 7 Monaten nach negativer SN-Biopsie sowohl regionale Lymphknoten- als auch Lungenmetastasen, so dass eine systemische Chemotherapie mit Doxorubicin und Dacarbazin eingeleitet wurde. Nach dem 5. Zyklus entwickelte die Patientin eine Sepsis mit akutem Nierenversagen, gefolgt von einem letalen kardiopulmonalen Versagen. Eine dritte Patientin entwickelte pulmonale Metastasen 31 Monaten nach negativer SN-Biopsie. In der klinischen und sonographischen Untersuchung bestand kein Hinweis für regionale Lymphknotenmetastasen und zum Zeitpunkt der Publikation erhielt sie eine Drittlinien-Chemotherapie mit Doxorubicin und Dacarbazin. Die restlichen Patienten entwickelten weder Lokalrezidive, noch regionale Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

### *c) Beckenendoprothesen*

Die Operationszeiten reichten von 270 bis 800 Minuten (Median 528 Minuten). Bei 23 Patienten wurden eine R0- und bei einem Patienten eine R1-Resektion durchgeführt. In allen Fällen kam es zu einem transfusionsbedürftigen intraoperativen Blutverlust, der zwischen 1000 bis 4000 ml (Median 2300 ml) lag. In einem Fall kam es zu einer intraoperativen Verletzung der Arteria iliaca externa, die mit einem autologen Venenpatch der kontralateralen Vena saphena magna versorgt wurde. 2 Patienten sind während des postoperativen stationären Aufenthaltes verstorben, die Ursachen hierfür waren eine fulminante Lungenarterienembolie am 11. postoperativen Tag und eine Aortendissektion am 17. postoperativen Tag.

Bei den postoperativen Komplikationen dominierten die tiefen Infektionen, die bei 10 Patienten auftraten. Alle Infektionen waren revisionspflichtig. Bei 4 Patienten handelte es sich um Frühinfektionen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Es erfolgte eine operative Revision im Sinne eines chirurgischen Debridements mit Lavage und nachfolgender antibiotischer Therapie. In allen 4 Fällen kam es zu einer Ausheilung des Infektes. Die restlichen 6 Patienten entwickelten Spätinfektionen nach einem Intervall von 6 bis 89 Monaten (Median 39 Monate). Die chirurgische Therapie dieser Infektionen setzte sich aus einer sekundären externen Hemipelvektomie bei 2 Patienten, einem ersatzlosen Endoprothesenausbau in 2 weiteren Fällen, einem chirurgischen Debridement mit Lavage in einem Fall und einer Abszessspaltung mit Ausbildung einer chronischen Fistel bei dem letzten Patienten zusammen.

4 Patienten entwickelten eine Endoprothesenlockerung nach einem Intervall von 18 bis 89 Monaten (Median 51 Monate). 3 Lockerungen waren septisch im Rahmen eines Spätinfektes aufgetreten. Im Fall der aseptischen Lockerung wurde, nach Ausschluß einer Infektion, ein Endoprothesenwechsel durchgeführt. Bei einem Patienten wurde ein Schraubenbruch im Bereich der sakralen Endoprothesenverankerung röntgenologisch diagnostiziert. Operative Konsequenzen resultierten hieraus nicht. Bei 8 Patienten trat eine Parese des Nervus femoralis und/oder des Nervus ischiadicus auf. 4

Patienten entwickelten ein chronisches Schmerzsyndrom und waren dauerhaft auf eine Opioid-Medikation angewiesen. In 2 Fällen kam es zu einer Hüftluxation. Bei einem Patienten erfolgte eine einmalige geschlossene Reposition, bei einem weiteren Patienten musste ein Wechsel des Hüftkopfes (mittel auf lang) stattfinden. Lediglich bei 5 Patienten kam es weder zu einer intraoperativen noch zu einer postoperativen Komplikation.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 98 (30 – 136) Monaten sind 16 Patienten verstorben. Von den restlichen 8 Patienten sind 5 tumorfrei und 3 Patienten leben mit ihrer Erkrankung. Ein Lokalrezidiv trat bei 5 Patienten auf, die alle an ihrer Erkrankung verstarben. Von den 8 lebenden Patienten ist die Beckenendoprothese bei 5 Patienten in situ. Das funktionelle Ergebnis ist gut in 2 Patienten (MSTS-Score > 80%) und schlecht in 3 Patienten (MSTS-Score < 50%).

## **Diskussion:**

### *a) Lokalrezidivrate bei Osteosarkom-Patienten*

Es wurde eine ausgewählte Gruppe von 1355 Osteosarkom-Patienten analysiert, die eine komplette chirurgische Remission mit adequadem Resektionsrand erreicht haben und die über einen Zeitraum von 20 Jahren an 107 verschiedenen operativen Kliniken behandelt wurden. Unterschiede in der chirurgischen Philosophie im Laufe der Jahre und zwischen den Kliniken haben für eine Inhomogenität dieser Patientengruppe gesorgt, was zu den Limitationen der vorliegenden Studie zählt, genauso wie das retrospektive Studiendesign. Allerdings werden diese Limitationen von dem strengen Einschlusskriterium eines histologisch dokumentierten weiten oder radikalen chirurgischen Resektionsrandes sowie der hohen Patientenanzahl zum Teil kompensiert. Ebenfalls limitierend ist die Tatsache, dass zirka ein Viertel aller Patienten in Kliniken mit geringer Erfahrung operiert wurden, da sie weniger als einen Patienten pro Jahr behandelten. Auf der anderen Seite haben wir diesen Faktor in unserer Analyse inkludiert, um die Hypothese zu testen, dass erfahrene Kliniken eine optimierte Behandlung von Patienten mit einem seltenen Tumor, wie das Osteosarkom, realisieren können. Obwohl keine Unterschiede in den Lokalrezidivraten zwischen großen und kleinen Kliniken nachgewiesen werden konnten, haben kleine Kliniken wesentlich häufiger ablativ Eingriffe durchgeführt. Die Extremitätenerhaltende Chirurgie geht aber mit einem verbesserten funktionellen Ergebnis einher,<sup>39,40</sup> so dass sie die Therapie der Wahl in den meisten Fällen ist, vorausgesetzt dass das onkologische Outcome nicht gefährdet wird. Dementsprechend unterstreichen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit, die operative Behandlung von Osteosarkomen in weniger Kliniken mit mehr Erfahrung zu beschränken.

Ob die Extremitätenerhaltende Chirurgie eine Korrelation zur Lokalrezidivrate aufweist, bleibt umstritten. Einige Autoren haben keine Korrelation nachweisen können,<sup>41,42</sup> andere Studien<sup>9,17</sup> haben allerdings eine erhöhte Lokalrezidivrate nach Extremitätenerhaltenden Eingriffen beschrieben, wie es auch der Fall in unserer Auswertung war. Es ist darauf hinzuweisen, dass die ersteren Studien monozentrisch und die letzteren Studien multizentrisch waren, was eine Korrelation zwischen der Menge der erbrachten operativen Eingriffen in einer Klinik und der lokalen Tumorkontrolle nach Extremitätenerhaltenden Eingriffen andeutet. Unsere Daten konnten zwar diese Vermutung nicht bestätigen, allerdings waren die Auswertungen nicht Case-Mix-adjustiert.

Der Abstand zum Resektionsrand im Knochen hatte keinen Einfluss auf die Lokalrezidivrate bei Patienten mit einer dokumentierten weiten Resektion, auch wenn dieser weniger als 1 cm betrug. Unseres Wissens nach ist dieser Faktor erstmalig detailliert untersucht worden. Diese Ergebnisse widersprechen der Notwendigkeit, bei der operativen Behandlung des Osteosarkomes mindestens 3 cm vom gesunden Knochen resezierieren zu müssen, um eine lokale Tumorkontrolle zu gewährleisten,<sup>14,15</sup> insbesondere wenn man berücksichtigt, dass die intraossäre Tumorausdehnung in den MRT-Aufnahmen exzellent mit der

tatsächlichen Tumorausdehnung in den histopathologischen Untersuchungen korreliert.<sup>43,44</sup> Unter der Voraussetzung, dass ein adequater Resektionsrand gesichert ist, kann der Erhalt einer größeren Quantität von gesundem Knochen zu einer Erhöhung der Patientenzahl führen, die sich für gelenkerhaltende Eingriffe mit einem besseren funktionellen Outcome qualifizieren.<sup>45,46</sup> Darüber hinaus kann das biomechanische Ergebnis nach Tumorendoprothesenimplantation durch ein günstigeres Verhältnis des gesunden Knochens zu der Prothesenlänge verbessert werden.<sup>47</sup> Auch die aseptische Lockerung, die häufigste Komplikation nach endoprothetischem Ersatz,<sup>48,49</sup> korreliert mit der Länge des resezierten Knochens.<sup>48</sup> Darüber hinaus erfordert die operative Behandlung der aseptischen Lockerung die erneute Resektion eines Teiles des verbliebenen Knochens,<sup>49</sup> was auch die Notwendigkeit der Vermeidung einer unnötigen Resektion vom gesunden Knochen im Rahmen der operativen Behandlung des Primärtumors unterstreicht.

Der Einschluss in ein Studienprotokoll war mit einer niedrigeren Lokalrezidivwahrscheinlichkeit assoziiert. Picci et al.<sup>50</sup> haben neulich von einer höheren Lokalrezidivwahrscheinlichkeit bei Patienten, die die Einschlusskriterien für Studienprotokolle nicht erfüllt haben, berichtet, möglicherweise aufgrund von ungünstigeren Tumormerkmalen dieser Patienten. Andererseits war der fehlende Einschluss in ein Studienprotokoll ein signifikanter, unabhängiger prognostischer Faktor in der multivariaten Analyse dieser Auswertung. Die Ursachen dafür sind unklar, allerdings korreliert der Studieneinschluss auch mit einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit,<sup>51,52</sup> möglicherweise aufgrund einer besseren Einhaltung der Behandlungsrichtlinien.

Der Einfluss der systemischen Chemotherapie auf die lokale Tumorkontrolle ist gut dokumentiert und Patienten mit einem schlechten Tumoransprechen haben ein erhöhtes Risiko, ein Lokalrezidiv zu entwickeln.<sup>12,53</sup> Ein weiterer Aspekt dieses Einflusses scheint die Korrelation eines vorzeitigen Abbruchs oder einer Modifizierung des initial geplanten Chemotherapie-Protokolls mit einer erhöhten Lokalrezidivwahrscheinlichkeit zu sein. Angesichts des retrospektiven Designs unserer Auswertung und der Tatsache, dass die Gründe, die zu den Modifizierungen im Behandlungsplan geführt haben, nicht bei allen Patienten nachzuvollziehen waren, wird die klinische Relevanz dieses Ergebnisses eher gering sein. Trotzdem könnte es als zusätzliches Argument für die Patienten dienen, die nicht bereit sind, sich der mehrmonatigen Chemotherapie zu unterziehen.

Eine falsch durchgeführte Biopsie ist mit einer erhöhten Komplikationsrate und Behandlungsverzögerungen assoziiert und kann den Erhalt der betroffenen Extremität gefährden.<sup>54-56</sup> Unseres Wissens nach hat jedoch diese Analyse erstmalig gezeigt, dass Patienten ein höheres Risiko haben, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, wenn ihre Biopsie außerhalb der Klinik durchgeführt wird, in der die definitive Tumorsektion erfolgen wird, unabhängig von der Qualität der Biopsie selbst. Die Wichtigkeit dieses Befundes liegt darin begründet, dass diese Risikoerhöhung eliminiert werden kann, was zu einer signifikant niedrigeren Lokalrezidivwahrscheinlichkeit führen würde.

Eine Infiltration in die Weichteile jenseits des Periostes sollte nicht mit einem Kortikalisdurchbruch und der Entwicklung eines extraossären Tumoranteils verwechselt werden, da das Periost eine wichtige Barriere für den Tumor darstellt und von dem Knochen häufig abgehoben, aber nicht überschritten wird.<sup>57</sup> Spanier et al. haben bereits nachgewiesen,<sup>58</sup> dass der Durchbruch des Periostes mit einer niedrigeren Gesamtüberlebens- und einer höheren Lokalrezidivwahrscheinlichkeit einhergeht, was wir auch in unserer Auswertung bestätigen konnten. Trotzdem haben viele Studien den Stellenwert dieses Risikofaktors ignoriert und mehr als ein Drittel der histopathologischen Berichte in unserer Analyse haben keinerlei Angaben zu diesem Punkt gemacht. Dieser Aspekt des Tumorwachstums sollte unserer Meinung nach in zukünftigen prospektiven Studien inkludiert werden, da er potentiell einen wichtigen Beitrag zu einem akkuraten Staging und zur Entwicklung von risikoadaptierten Behandlungsplänen leisten kann.

### *b) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei Synovialsarkomen*

Die komplette chirurgische Resektion aller Tumormanifestationen ist eine Voraussetzung für einen kurativen Behandlungsansatz bei Patienten mit Synovialsarkomen.<sup>25,59</sup> Allerdings gibt es derzeit keine validierten, nicht-invasiven Verfahren für die frühzeitige Erkennung von regionalen Lymphknotenmetastasen.<sup>25</sup> Das Verfahren der SN-Biopsie ist bereits für Patienten mit Synovialsarkomen in Erwägung gezogen worden.<sup>60,61</sup> Unseres Wissens nach wurden die Durchführbarkeit und die potentiellen Vorteile der Methode in dieser Studie erstmalig prospektiv evaluiert. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Verfahren komplikationsarm ist und erfolgreich bei Patienten mit Synovialsarkomen angewendet werden kann. Mindestens ein Sentinel-Lymphknoten konnte bei jedem Patienten identifiziert werden und kein Patient hat biopsieassoziierte Komplikationen entwickelt.

Die limitierte Erfahrung und die begrenzte Patientenanzahl dieser Studie erlauben keine definitiven Aussagen bezüglich der falsch-negativen Rate. Als mögliche Ursachen für eine falsch-negative SN-Biopsie gelten ein großer Primärtumor oder eine große Lymphknotenmetastase, die zu einer Okklusion der Lymphbahnen führen können, sowie eine vorausgegangene Operation oder Strahlentherapie.<sup>62,63</sup> Darüber hinaus gibt es noch keine Daten zur optimalen Injektionsmethode des Radionuklids oder zur optimalen histopathologischen Beurteilung der Sentinel-Lymphknoten bei Patienten mit Weichgewebssarkomen. In unserer Serie wurde ein positiver Sentinel-Lymphknoten in einem von 11 Patienten identifiziert. Die daraufhin erfolgte regionale Lymphknotendissektion ergab kein Nachweis von weiteren regionalen metastatischen Absiedlungen und der Patient war 17 Monate später tumorfrei im Follow-up. Diese Entwicklung ist vielversprechend, obwohl noch keine definitiven Schlussfolgerungen aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit zu ziehen sind.

### *c) Beckenendoprothesen*

Die operative Therapie von Beckentumoren vereint eine Vielzahl von Methoden, die sich aus der Lokalisation des Tumors, der Tumorgöße, der Tumorart und der zu erwartenden Prognose ableiten. Sie reichen von der alleinigen Resektion ohne Rekonstruktion,<sup>64</sup> über die Rekonstruktion mittels Allografts in Kombination mit einer Endoprothese,<sup>65,66</sup> Beckenendoprothesen<sup>67,68</sup> oder der Reimplantation des autoklavierten Resektates,<sup>69</sup> bis hin zur biologischen Rekonstruktion im Sinne einer Hüftverschiebeplastik.<sup>68</sup> In den 80er und 90er Jahren dominierte die anatomische Rekonstruktion des Beckenringes, sei es mittels Megaprothesen oder Allografts in Kombination mit Endoprothesen.<sup>65-67,70,71</sup> Der anfänglichen Euphorie folgte aufgrund von multiplen Komplikationen die kritische Diskussion. Die häufigste und zugleich schwerste Komplikation ist die Infektion, die trotz großzügiger und wiederholter chirurgischer und antibiotischer Therapien in der sekundären externen Hemipelvektomie enden kann.<sup>30,68</sup> Dieses Ereignis stellt für den Patienten nach einer oftmals langandauernden und aufwendigen Behandlung den größten Rückschlag dar.<sup>66</sup> Die eigenen Ergebnisse bestätigten diese Erfahrungen. Tiefe Infektionen stellten die am häufigsten auftretende Komplikation dar, die bei 2 Patienten nur mit einer sekundären externen Hemipelvektomie zu kontrollieren war.

Schraubenbrüche und Implantatlockerungen sind wiederholt mit einer Häufigkeit bis zu 35,3% beschrieben worden.<sup>30,68,71</sup> Eine mögliche Ursache der Lockerung der Beckenendoprothesen der ersten Generation ist in einer fehlerhaften Konzeption zu sehen.<sup>72</sup> Primär wurde der Beckenring mit der Beckenendoprothese geschlossen. Nach supraazetabulären Resektionen wurde meist eine einteilige-, bei kompletter innerer Hemipelvektomie eine zweiteilige Beckenendoprothese implantiert. Durch den Schluss des Beckenringes mittels eines statisch fixierten Systems wurde die kompensatorische Flexibilität der Symphyse und/oder des Iliosakralgelenkes aufgehoben. Die stetige Belastung der Endoprothese mit

resultierenden Mikrotraumata musste zwangsläufig zum Schraubenbruch mit nachfolgender Lockerung der Verankerung in der Symphyse oder des Iliosakralgelenkes führen. Dementsprechend ist zu vermuten, dass die Lockerungsraten proportional zu den Endoprothesenstandzeiten steigen. Diese Beobachtungen und Erfahrungen haben im weiteren Verlauf dazu geführt, dass der Beckenring bei periazetabulären Tumorlokalisationen nicht geschlossen wurde.<sup>29</sup> Tendenziell zeigten die eigenen Ergebnisse, dass die Lockerungsraten ohne einen Schluss des Beckenringes geringer sind, wobei die geringen Fallzahlen limitierend sind.

Die vorhandenen Scores zur Beurteilung der Funktionalität und Lebensqualität nach operativer Behandlung von Extremitätensarkomen sind nur sehr bedingt auf die Patienten mit Beckentumoren übertragbar, sei es der MSTS-Score<sup>38</sup> oder die Mankin-Scala.<sup>65</sup> Die in einigen Studien publizierten „exzellenten“ funktionellen Ergebnisse<sup>66,71</sup> lassen eine berechtigte Kritik zu.<sup>68</sup> Das funktionelle Ergebnis kann unter objektiven Gesichtspunkten maximal als „gut“ eingeschätzt werden.

Zusammenfassend lässt sich formulieren, dass diese Auswertung einer großen Serie von Osteosarkom-Patienten, die eine komplette chirurgische Remission aller nachweisbaren Tumormanifestationen mit adequadem Resektionsrändern erreicht haben, mehrere unabhängige prognostische Faktoren für die lokale Tumorkontrolle identifiziert hat. Manche dieser Faktoren können nicht beeinflusst werden, da sie tumorbezogen sind, haben aber das Potential, die Stratifikation von Patienten in zukünftigen Studien zu verbessern. Andere Faktoren, wie der Einschluß von Patienten in klinischen Studien und die Durchführung der Biopsie in erfahrenen Kliniken, die auch in der Lage sind, die Tumorresektion vorzunehmen, ohne das onkologische und funktionelle Outcome zu gefährden, sollten zukünftig verfolgt und propagiert werden. Die SN-Biopsie kann erfolgreich und ohne Komplikationen bei Patienten mit Synovialsarkomen angewendet werden, der Stellenwert sowie die klinische Relevanz der Methode sollte jedoch in weiteren prospektiven Studien evaluiert werden. Die Implantation eines Beckenteilersatzes nach Resektion eines primär malignen Knochentumors im Bereich des Beckens unter kurativer Zielstellung ist aufgrund der hohen Komplikationsrate infrage zu stellen. Hier sind biologische Rekonstruktionsverfahren, wie z. B. die Hüftverschiebeplastik, zu favorisieren.

## **Literatur:**

- 1) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
- 2) Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1409-32.
- 3) Weeden S, Grimer RJ, Cannon SR, Taminiu AH, Uscinska BM, European Osteosarcoma Intergroup. The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 39-46.
- 4) Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Serra M, Briccoli A, Balladelli A, Picci P. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol* 2007; 96: 118-23.
- 5) Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106: 1154-61.
- 6) Grimer RJ, Sommerville S, Warnock D, Carter S, Tillman R, Abudu A, Spooner D. Management and outcome after local recurrence of osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2005; 41: 578-83.
- 7) Rodriguez-Galindo C, Shah N, McCarville MB, Billups CA, Neel MN, Rao BN, Daw NC. Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970-2000). *Cancer* 2004; 100: 1928-35.
- 8) Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Delling G, Schwarz R, von Hochstetter AR, Salzer-Kuntschik M, Berdel WE, Jürgens H, Exner GU, Reichardt P, Mayer-Steinacker R, Ewerbeck V, Kotz R, Winkelmann W, Bielack SS. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 334-41.
- 9) Grimer RJ, Taminiu AM, Cannon SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 395-400.
- 10) Kawai A, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH. Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 348: 196-207.
- 11) Picci P, Sangiorgi L, Bahamonde L, Aluigi P, Bibiloni J, Zavatta M, Mercuri M, Briccoli A, Campanacci M. Risk factors for local recurrences after limb-salvage surgery for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Ann Oncol* 1997; 8: 899-903.
- 12) Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699-705.
- 13) Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 204: 9-24.
- 14) Heck RK, Carnesale PG. General Principles of Tumors. In Canale ST (ed): *Campbell's Operative Orthopaedics*, 10th edition. Philadelphia, Mosby 2003; 733-792.
- 15) Gitelis S, Malawer M, MacDonald D, Derman G. Principles of Limb Salvage Surgery. In Chapman MW (ed): *Chapman's Orthopaedic Surgery*, 3rd edition. Philadelphia, Baltimore, Lippincott, Williams and Wilkins 2001; 3309-3381.

- 16) Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Manfrini M, Gasbarrini A, Forni C, Cesari M, Campanacci M. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 230-6.
- 17) Brosjö O. Surgical procedure and local recurrence in 223 patients treated 1982-1997 according to two osteosarcoma chemotherapy protocols. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand* 1999; Suppl 285: 58-61.
- 18) Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999; 229: 602-10.
- 19) Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, McCormack PM, Brennan MF. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1993; 218: 705-12.
- 20) Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, White DE, Seipp CA, Wesley R, Rosenberg SA. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3: 353-66.
- 21) Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, Meazza C, Gandola L, Collini P, Lozza L, Bertulli R, Olmi P, Casali PG. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004; 101: 627-34.
- 22) Ulmer C, Kettelhack C, Tunn PU, Reichardt P, Hohenberger P, Schlag PM. Synovial sarcoma of the extremities. Results of surgical and multimodal therapy. *Chirurg* 2003; 74: 370-4.
- 23) Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987; 60: 1800-8.
- 24) Behranwala KA, A'Hern R, Omar AM, Thomas JM. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 714-9.
- 25) Riad S, Griffin AM, Liberman B, Blackstein ME, Catton CN, Kandel RA, O'Sullivan B, White LM, Bell RS, Ferguson PC, Wunder JS. Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 129-34.
- 26) Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Wang HJ, Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-11.
- 27) Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, Bagwell CE, Anderson JR, Womer RB, Crist WM, Wiener ES. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg* 2000; 35: 317-21.
- 28) Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, Port E, Sacchini V, Sclafani L, VanZee K, Wagman R, Borgen PI, Cody HS 3<sup>rd</sup>. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240: 462-8.
- 29) Dominkus M, Darwish E, Funovics P. Reconstruction of the pelvis after resection of malignant bone tumours in children and adolescents. *Recent Results Cancer Res* 2009; 179: 85-111.



- 30) Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, Rödl R, Winkelmann W, Ozaki T. Tumors of the pelvis: complications after reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123: 340-4.
- 31) Ham SJ, Schraffordt Koops H, Veth RP, van Horn JR, Eisma WH, Hoekstra HJ. External and internal hemipelvectomy for sarcomas of the pelvic girdle: consequences of limb-salvage treatment. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 540-6.
- 32) Ozaki T, Hillmann A, Bettin D, Wuisman P, Winkelmann W. High complication rates with pelvic allografts. Experience of 22 sarcoma resections. *Acta Orthop Scand* 1996; 67: 333-8.
- 33) Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Werner M, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H, Winkler K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-90.
- 34) Winkler K, Bielack S, Delling G, Salzer-Kuntschik M, Kotz R, Greenshaw C, Jürgens H, Ritter J, Kusnierz-Glaz C, Erttmann R, Gädicke G, Graf N, Ladenstein R, Leyvraz S, Mertens R, Weinel P. Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86). *Cancer* 1990; 66: 1703-10.
- 35) Bielack S, Kempf-Bielack B, Schwenger D, Birkfellner T, Delling G, Ewerbeck V, Exner GU, Fuchs N, Göbel U, Graf N, Heise U, Helmke K, von Hochstetter AR, Jürgens H, Maas R, Münchow N, Salzer-Kuntschik M, Treuner J, Veltmann U, Werner M, Winkelmann W, Zoubek A, Kotz R. Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the Cooperative osteosarcoma study group COSS of 925 patients. *Klin Padiatr* 1999; 211: 260-70.
- 36) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Cerrito PB, Edwards MJ. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2560-6.
- 37) Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60: 731-46.
- 38) Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 286: 241-6.
- 39) Aksnes LH, Bauer HC, Jebsen NL, Follerås G, Allert C, Haugen GS, Hall KS. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 786-94.
- 40) Eiser C, Darlington AS, Stride CB, Grimer R. Quality of life implications as a consequence of surgery: limb salvage, primary and secondary amputation. *Sarcoma* 2001; 5: 189–195.
- 41) Sluga M, Windhager R, Lang S, Heinzl H, Bielack S, Kotz R. Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 358: 120-7.
- 42) Bacci G, Ferrari S, Lari S, Mercuri M, Donati D, Longhi A, Forni C, Bertoni F, Versari M, Pignotti E. Osteosarcoma of the limb. Amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 88-92.

- 43) Bloem JL, Taminiau AH, Eulderink F, Hermans J, Pauwels EK. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography, and CT correlated with pathologic examination. *Radiology* 1988; 169: 805-810.
- 44) Gillespy T 3rd, Manfrini M, Ruggieri P, Spanier SS, Pettersson H, Springfield DS. Staging of intraosseous extent of osteosarcoma: correlation of preoperative CT and MR imaging with pathologic macroslices. *Radiology* 1988; 167: 765-7.
- 45) Kumta SM, Chow TC, Griffith J, Li CK, Kew J, Leung PC. Classifying the location of osteosarcoma with reference to the epiphyseal plate helps determine the optimal skeletal resection in limb salvage procedures. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119: 327-331.
- 46) Cho HS, Oh JH, Han I, Kim HS. Joint-preserving limb salvage surgery under navigation guidance. *J Surg Oncol* 2009; 100: 227-232.
- 47) Baumgart R, Lenze U. Expandable endoprostheses in malignant bone tumors in children: indications and limitations. *Recent Results Cancer Res* 2009; 179: 59-73.
- 48) Unwin PS, Cannon SR, Grimer RJ, Kemp HB, Sneath RS, Walker PS. Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 5-13.
- 49) Windhager R, Leithner A, Hochegger M. Revision of tumour endoprostheses around the knee joint. Review and own results. *Orthopade* 2006; 35: 176-183.
- 50) Picci P, Mercuri M, Ferrari S, Alberghini M, Briccoli A, Ferrari C, Pignotti E, Bacci G. Survival in high-grade osteosarcoma: improvement over 21 years at a single institution. *Ann Oncol* 2010; 21: 1366-73.
- 51) Bleyer A, Montello M, Budd T, Saxman S. National survival trends of young adults with sarcoma: lack of progress is associated with lack of clinical trial participation. *Cancer* 2005; 103: 1891-7.
- 52) Mitchell AE, Scarcella DL, Rigutto GL, Thursfield VJ, Giles GG, Sexton M, Ashley DM. Cancer in adolescents and young adults: treatment and outcome in Victoria. *Med J Aust* 2004; 180: 59-62.
- 53) Bielack SS, Kempf-Bielack B, Winkler K. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996; 14: 683-4.
- 54) Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1121-7.
- 55) Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS. A review of 13-years experience of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 270: 45-51.
- 56) Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 656-663.
- 57) Werner M, Delling G. Chemotherapy-induced changes in high grade central osteosarcomas-experiences gained through the assignment as referencepathologists of the COSS-studies. *Pathologe* 2004; 25: 445-453.
- 58) Spanier SS, Shuster JJ, Vander Griend RA. The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 643-653.

- 59) Abdalla EK, Pisters PW. Metastasectomy for limited metastases from soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 497–505.
- 60) Andrassy RJ, Okcu MF, Despa S, Raney RB. Synovial sarcoma in children: surgical lessons from a single institution and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 305–313.
- 61) Blazer 3rd DG, Sabel MS, Sondak VK. Is there a role for sentinel lymph node biopsy in the management of sarcoma? *Surg Oncol* 2003; 12: 201–6.
- 62) Neville HL, Andrassy RJ, Lally KP, Corpron C, Ross MI. Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 961–4.
- 63) Estourgie SH, Nieweg OE, Valides Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 681–8.
- 64) Huth JF, Eckardt JJ, Pignatti G, Eilber FR. Resection of malignant bone tumors of the pelvic girdle without extremity amputation. *Arch Surg* 1988; 123: 1121–4.
- 65) Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Springfield DS, Tomford WW. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin Orthop* 1996; 324: 86–97.
- 66) Yoshida Y, Osaka S, Mankin HJ. Hemipelvic allograft reconstruction after periacetabular bone tumor resection. *J Orthop Sci* 2000; 5: 198–204.
- 67) Bruns J, Luessenhop SL, Dahmen G. Internal hemipelvectomy and endoprosthetic pelvic replacement: long-term follow up results. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997; 116: 27–31.
- 68) Ozaki T, Hoffmann C, Hillmann A, Gosheger G, Lindner N, Winkelmann W. Implantation of hemipelvic prosthesis after resection of sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 396: 197–205
- 69) Sabo D, Bernd L, Bucher M, Treiber M, Wannemacher M, Ewerbeck V, Parsch D. Intraoperative extracorporeal irradiation and replantation in local treatment of primary malignant bone tumors. *Orthopäde* 2003; 32: 1003–1012.
- 70) Gradinger R, Rechl H, Hipp E. Pelvic osteosarcoma. Resection, reconstruction, local control, and survival statistics. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 270: 149–158.
- 71) Wirbel RJ, Schulte M, Maier B, Mutschler WE. Megaprosthesis replacement of the pelvis: function in 17 cases. *Acta Orthop Scand* 1999; 70: 348–352.
- 72) Abudu A, Grimer RJ, Cannon SR, Carter SR, Sneath RS. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours: Complications and functional outcome of prostheses. *J Bone Joint Surg* 1997; 79B: 773–9.

## Anteilerklärung

Herr Dimosthenis Andreou hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: **Andreou D**, Bielack SS, Carrle D, Kevric M, Kotz R, Winkelmann W, Jundt G, Werner M, Fehlberg S, Kager L, Kühne T, Lang S, Dominkus M, Exner GU, Hards J, Hillmann A, Ewerbeck V, Heise U, Reichardt P, Tunn PU. The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. Ann Oncol, 2011.

75%

Beitrag im Einzelnen: Konzeption der Studie, Studiendesign, Datenerfassung, statistische Analyse, Interpretation der Ergebnisse, Erstellung des Artikelentwurfs.

Publikation 2: Tunn PU, **Andreou D**, Illing H, Fleige B, Dresel S, Schlag PM. Sentinel node biopsy in synovial sarcoma. Eur J Surg Oncol, 2008.

40%

Beitrag im Einzelnen: Konzeption der Studie, Studiendesign, Datenerfassung, Interpretation der Ergebnisse, Unterstützung bei der Erstellung des Artikelentwurfs.

Publikation 3: Tunn PU, Fehlberg S, **Andreou D**, Kettelhack C. Endoprosthesis in the operative treatment of bone tumours of the pelvis. Z Orthop Unfall, 2007.

30%

Beitrag im Einzelnen: Konzeption der Studie, Datenerfassung, Interpretation der Ergebnisse, kritische Überprüfung und Revision des Artikelentwurfs.

# The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols

D. Andreou<sup>1\*</sup>, S. S. Bielack<sup>2</sup>, D. Carrle<sup>2</sup>, M. Kevric<sup>2</sup>, R. Kotz<sup>3</sup>, W. Winkelmann<sup>4</sup>, G. Jundt<sup>5</sup>, M. Werner<sup>6</sup>, S. Fehlbeg<sup>1</sup>, L. Kager<sup>7</sup>, T. Kühne<sup>8</sup>, S. Lang<sup>9</sup>, M. Dominkus<sup>3</sup>, G. U. Exner<sup>10</sup>, J. Harges<sup>4</sup>, A. Hillmann<sup>11</sup>, V. Ewerbeck<sup>12</sup>, U. Heise<sup>13</sup>, P. Reichardt<sup>14</sup> & P. -U. Tunn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedic Oncology, Sarcoma Center Berlin-Brandenburg, Helios Klinikum Berlin-Buch, Academic Teaching Hospital of the Charité Universitätsmedizin, Berlin; <sup>2</sup>Pediatrics 5—Oncology, Hematology and Immunology, COSS Study Center, Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany; <sup>3</sup>Department of Orthopedic Surgery, University Hospital of Vienna, Vienna, Austria; <sup>4</sup>Department of General Orthopedics and Tumororthopedics, University Hospital of Muenster, Muenster, Germany; <sup>5</sup>Department of Pathology, Universitätsspital Basel, Basel, Switzerland; <sup>6</sup>Department of Pathology, Sarcoma Center Berlin-Brandenburg, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany; <sup>7</sup>Department of Hematology/Oncology, St Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; <sup>8</sup>Division of Oncology/Hematology, University Children's Hospital, Basel, Switzerland; <sup>9</sup>Department of Pathology, University Hospital of Vienna, Vienna, Austria; <sup>10</sup>Department of Orthopedics, Balgrist University Hospital, Zurich, Switzerland; <sup>11</sup>Department of Orthopedics, Klinikum Ingolstadt, Ingolstadt; <sup>12</sup>Department of Orthopedics and Traumatology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg; <sup>13</sup>Department of Orthopedics, Albertinen Hospital, Hamburg; <sup>14</sup>Department of Hematology, Oncology and Palliative Care, Sarcoma Center Berlin-Brandenburg, Helios Klinikum Bad Saarow, Academic Teaching Hospital of the Charité Universitätsmedizin, Bad Saarow, Germany

Received 20 June 2010; revised 21 August 2010; accepted 23 August 2010

**Background:** Local recurrence (LR) in osteosarcoma is associated with very poor prognosis. We sought to evaluate which factors correlate with LR in patients who achieved complete surgical remission with adequate margins.

**Patients and methods:** We analyzed 1355 patients with previously untreated high-grade central osteosarcoma of the extremities, the shoulder and the pelvis registered in neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group trials between 1986 and 2005. Seventy-six patients developed LR.

**Results:** Median follow-up was 5.56 years. No participation in a study, pelvic tumor site, limb-sparing surgery, soft tissue infiltration beyond the periosteum, poor response to neoadjuvant chemotherapy, failure to complete the planned chemotherapy protocol and biopsy at a center other than the one performing the tumor resection were significantly associated with a higher LR rate. No differences were found for varying surgical margin widths. Surgical treatment at centers with small patient volume and additional surgery in the primary tumor area, other than biopsy and tumor resection, were significantly associated with a higher rate of ablative surgery.

**Conclusions:** Patient enrollment in clinical trials and performing the biopsy at experienced institutions capable of undertaking the tumor resection without compromising the oncological and functional outcome should be pursued in the future.

**Key words:** biopsy, limb-sparing surgery, local recurrence, osteosarcoma, surgical margin width

## introduction

Complete surgical resection of the primary tumor is one of the prerequisites for long-term survival in osteosarcoma [1, 2], and the development of local recurrence (LR) is associated with very poor prognosis [3, 4]. Several studies have shown that pelvic tumor site [5, 6], response to preoperative chemotherapy [7, 8]

and the quality of surgical margins [7, 9] according to Enneking's classification [10] correlate with LR, the latter being to date the only known prognostic factor which can be influenced by the treating physicians.

All available studies have concentrated on the comparison of inadequate (intralesional, marginal or contaminated [11]) and adequate (wide or radical) margins [2, 4–7, 9, 12–14]. However, no study has examined which surgical margin width in bone and soft tissue is necessary to ensure local control in patients with adequate margins, with arbitrary recommendations in well-known textbooks for orthopedic

\*Correspondence to: Dr D. Andreou, Department of Orthopedic Oncology, Sarcoma Center Berlin-Brandenburg, Helios Klinikum Berlin-Buch, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Germany. Tel: +49-30-9401-148-41; Fax: +49-30-9401-548-09; E-mail: dimosthenis.andreou@helios-klinikum.de

surgery varying from 3 to 7 cm [15, 16]. Furthermore, previous studies included patients after intralesional resections [2, 5–7, 9, 12–14], in whom the LR can be viewed as a secondary progression of residual tumor. Multivariate analyses have, expectedly, shown that inadequate margins is the most important factor influencing LR [9, 17], possibly obscuring the importance of other factors in patients undergoing wide or radical resections, as is the case for the vast majority of osteosarcoma patients today [9, 14, 18]. Moreover, several tumor- and treatment-related factors have never been examined.

As a result, we conducted this study of osteosarcoma patients with adequate surgical margins to evaluate which factors correlate with LR and identify potential improvements in the multimodal treatment algorithm.

## patients and methods

### patients

Between January 1986 and December 2005, 1802 consecutive patients with previously untreated histologically confirmed high-grade central osteosarcoma of the extremities, the shoulder and the pelvic girdle were enrolled in neoadjuvant trials of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) and achieved a complete surgical remission of all detectable tumor foci with adequate margins. Patients with primary metastases were included if they achieved complete surgical remission, as 5-year overall survival (OS) rates of ~50% have been shown for this subgroup [19]. All studies were approved by the appropriate ethics and/or protocol review committees. Informed consent was required from all patients and/or their legal guardians, depending on the patients' age.

Fourteen patients underwent secondary amputations shortly after limb-sparing procedures due to surgical complications and were not included in this analysis. Neither progress letters nor surgery and pathology reports were available for 433 patients, leaving 1355 patients as subjects of this study. A LR developed in 76 of those patients.

As all COSS trials mainly targeted patients younger than 40 years of age with primary, localized, high-grade central osteosarcoma of the extremities, 868 patients were actual study participants. The remaining 487 patients were registered in the COSS registry, treated according to the same general guidelines and followed prospectively.

### diagnostic staging, primary treatment and follow-up

Conventional radiographs of the affected bone were required in all studies, whereas the use of cross-sectional imaging modalities [computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) scans] depended on their availability. Chest radiographs and <sup>99</sup>Tc-methylene diphosphonate bone scans were used to detect metastases, while chest CT scans became mandatory in 1991. The great majority of the biopsy specimens were reviewed by the protocols' reference pathologists' panels.

The details of primary treatment have been described elsewhere [1, 20, 21]. Briefly, all patients were to receive pre- and postoperative chemotherapy according to the COSS protocol active at the time of enrollment. All protocols included high-dose methotrexate with leucovorin rescue, doxorubicin and cisplatin. Ifosfamide was used in varying combinations, while carboplatin and etoposide were introduced in the COSS-96 trial for high-risk patients with poor response to chemotherapy.

Primary tumor surgery was scheduled between weeks 9 and 11 in all protocols. In the presence of primary metastases, the sequence of surgical procedures varied, but resection of the primary tumor was usually carried out before resection of metastases [19].

Routine follow-up included clinical examinations and conventional radiographs of the primary tumor site and the chest at regular intervals. A full diagnostic work-up was required in all cases of suspected local or systemic relapse. The diagnosis of recurrence was based on the assessment of the treating institutions.

### data collection and definition of variables

Data concerning patient demographics, tumor characteristics, first-line therapy and follow-up were collected prospectively, coded and entered into an electronic database as previously described [1]. Further details regarding tumor characteristics at presentation and primary treatment were collected retrospectively from pathology, surgery and radiology reports, progress letters, status reports forms and telephone notes available at the data center. The study charts of all 1802 patients were reviewed and relevant information was coded into following variables: age, with a cut-off at the cohort's median; soft tissue infiltration—histologically documented tumor infiltration of the soft tissue beyond the periosteum; surgical margin width in bone/soft tissue—the distance of the tumor to the surgical margin in bone/soft tissue recorded in the pathology report; pathological fracture—the presence of a pathological fracture at diagnosis or its development during treatment or at an unknown point; treatment of pathological fracture—conservative or operative; treatment modification—whether the planned chemotherapy protocol could be administered to its end or not; additional surgery—surgical procedures in the primary tumor area, other than biopsy and resection; center performing the biopsy; center performing the primary tumor resection; center volume—big/small = centers operating more/less than one patient per year per 5-year period.

### statistical analysis

This analysis is based on follow-up data as of May 2008. All parameters were first evaluated with univariate techniques. Fisher's exact test was used to compare unrelated samples. Nonparametric analyses were carried out with the Mann–Whitney *U* test. OS at 5 and 10 years, LR rates and postrelapse survival at 2 and 5 years were calculated with the Kaplan–Meier method [22]. Survival curves were compared with the log-rank test [23]. Multivariate analysis was carried out with the Cox proportional hazards model [24]. Only variables that were significantly associated with the development of LR in univariate analysis were included in the multivariate model. Statistical calculations were carried out with the SPSS software version 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). All *P* values are two-sided; a *P* < 0.05 was considered significant.

## results

### patient and tumor characteristics

There were 805 male (59.4%) and 550 female (40.6%) patients. The median age at diagnosis was 15 years (range, 2–70 years; mean, 16.29 years). Most patients had at diagnosis a primary (97.9%), nonmetastatic (89.0%) osteosarcoma of the lower extremity (85.4%) and were study participants (64.1%; Table 1). The distribution of patients in 5-year period groups is shown in Table 2.

Tumor size ranged from 1.5 to 31 cm (median, 9 cm; mean, 9.56 cm). According to the American Joint Committee on Cancer staging system (6th edition) [25], 731 patients (53.9%) had T2 tumors (Table 1). Tumor infiltration of the soft tissue beyond the periosteum had been documented in 321 patients

**Table 1.** Univariate analysis of local recurrence and limb-salvage rates

	Patients	%	Local recurrence rate (%)				P (log rank)	Limb-sparing surgery (%)		P (Fisher's exact)
			2-year	SE	5-year	SE		Yes	No	
Eligible	1355	100	3.8	0.5	5.9	0.7				
Age										
<16	766	56.5	3.3	0.7	4.9	0.8	0.135	59.3	40.7	<0.0001
≥16	589	43.5	4.4	0.9	7.3	1.1		73.2	26.8	
Sex										
Male	805	59.4	3.6	0.7	5.8	0.9	0.807	64.3	35.7	0.597
Female	550	40.6	3.9	0.8	6.1	1.1		66.7	33.3	
Secondary osteosarcoma										
No	1327	97.9	3.7	0.5	5.9	0.7	0.724	65.0	35.0	0.07
Yes	28	2.1	7.3	5.0	7.3	5.0		82.1	17.9	
Primary metastases										
No	1206	89.0	3.5	0.5	5.5	0.7	0.068	66.6	33.4	0.006
Yes	149	11.0	6.3	2.0	9.3	2.6		55.0	45.0	
Study participant										
Yes	868	64.1	1.9	0.5	3.6	0.7	<0.0001	64.0	36.0	0.153
No	487	35.9	7.0	1.2	10.0	1.5		68.0	32.0	
Tumor site										
Pelvis	35	2.6	18.0	6.7	31.7	9.1	<0.0001	77.1	22.9	0.153
Extremity all	1320	97.4	3.4	0.5	5.3	0.7		65.0	35.0	
Lower extremity	1157	87.7	3.2	0.5	5.2	0.7	0.711	62.1	37.9	<0.0001
Upper extremity	163	12.3	4.5	1.6	5.9	1.9		85.9	14.1	
T stage										
T1	575	42.4	3.2	0.7	4.7	0.9	0.227	75.1	24.9	<0.0001
T2	731	53.9	4.1	0.8	6.9	1.0		57.2	42.8	
T3	28	2.1	11.0	6.0	11.0	6.0	0.244	60.7	39.3	0.846
Unknown	21	1.6								
T1 versus T3							0.112			0.117
Soft tissue infiltration										
No	531	39.2	3.4	0.7	4.1	0.9	0.002	79.3	20.7	<0.0001
Yes	321	23.7	6.8	1.4	9.4	1.7		53.3	46.7	
Unknown	503	37.1								
Pathological fracture										
No	1176	86.8	3.3	0.5	5.6	0.7	0.208	66.7	33.3	0.017
Yes	175	12.9	7.2	2.0	8.0	2.1		57.1	42.9	
At diagnosis	111	63.4	5.6	2.2	5.6	2.2	0.163	66.7	33.3	0.0004
During treatment	41	23.4	10.3	4.9	13.5	5.7		34.1	65.9	
At unknown point	23	13.2								
Unknown	4	0.3					0.047			<0.0001
No versus during treatment										
Treatment of pathological fracture (n = 175)										
Conservative	158	90.3	7.2	2.1	8.1	2.3	0.875	57.6	42.3	0.799
Operative	17	9.7	7.1	6.9	7.1	6.9		52.9	47.1	
Limb-sparing surgery										
Yes	885	65.3	4.7	0.7	7.5	0.9	0.001			
No	470	34.7	2.0	0.7	2.8	0.8				
Type of surgery										
Ablative	230	17.0	2.7	1.1	3.2	1.2	0.048			
Limb sparing	885	65.3	4.7	0.7	7.5	0.9				
Rotationplasty	240	17.7	1.3	0.7	2.4	1.0	0.003			
Type of resection <sup>a</sup>										
Wide	1126	83.1	3.6	0.6	6.2	0.8	0.613			
Radical	229	16.9	4.5	1.4	4.5	1.4				

Table 1. (Continued)

	Patients	%	Local recurrence rate (%)				P (log rank)	Limb-sparing surgery (%)		P (Fisher's exact)
			2-year	SE	5-year	SE		Yes	No	
Surgical margin width bone (≤2 cm only, n = 123), mm										
1–10	47	38.2	4.5	3.1	9.9	4.7	0.776			
11–20	76	61.8	6.9	3.0	11.5	3.8				
Response										
Good	826	61.0	1.8	0.5	3.1	0.6	<0.0001	67.4	32.6	0.045
Poor	515	38.0	6.7	1.1	10.2	1.5		61.9	38.1	
Unknown	14	1.0								
Additional surgical procedures										
No	1095	80.2	4.3	0.6	6.6	0.8	0.402	66.7	33.4	0.006
Yes	70	5.2	4.5	2.5	11.0	4.4		50.0	50.0	
Unknown	190	14.0								
Modification of treatment plan										
No	1044	77.0	2.7	0.5	4.4	0.7	0.0001	64.1	35.9	0.343
Yes	211	15.6	7.9	1.9	11.2	2.3		67.8	32.2	
Unknown	100	7.4								
Center performing the biopsy/the tumor resection										
Same	882	65.1	2.6	0.5	4.2	0.7	0.0001	65.6	34.4	0.572
Different	406	30.0	6.4	1.2	10.1	1.6		64.0	36.0	
Unknown	67	3.9								
Center volume										
Big	1034	76.3	3.8	0.6	6.1	0.8	0.761	69.9	30.1	<0.0001
Small	321	23.7	3.6	1.1	5.4	1.3		50.5	49.5	

<sup>a</sup>According to the Enneking classification [10].

SE, standard error.

Table 2. Patient distribution per 5-year periods

	N	%
1986–1990	233	17.2
1991–1995	324	23.9
1996–2000	445	32.8
2001–2005	353	26.1

(23.7%), 531 patients had no infiltration (39.2%), while no adequate data were available for 503 patients (37.1%).

Among 175 patients (12.9%) with a pathological fracture, 158 patients (90.3%) underwent conservative and 17 (9.7%) operative treatment. Seventy patients (5.2%) had additional surgery in the primary tumor area (Table 1).

### primary treatment

All eligible patients underwent pre- and postoperative chemotherapy. A good histological response (<10% of the tumor viable in histology) was found in 826 patients (61.0%; Table 1). Treatment modifications were recorded in 211 patients (15.6%).

Limb-sparing procedures were carried out in 885 patients (65.3%), rotationplasty in 240 (17.7%) and amputations in 230 patients (17.0%). The surgical margin width in bone was only

considered in the 1126 patients (83.1%) who underwent a wide and not a radical surgical resection [10]. Available for 909 patients (80.7%), it ranged from 1 to 350 mm (median, 50.0 mm; mean, 62.3 mm). For limb-sparing procedures, the median and mean amounted to 45.0 and 48.1 mm, respectively. Forty-seven patients had a margin width in bone of up to 10 mm and 76 patients between 11 and 20 mm.

The surgical margin width in soft tissue was considered only in the 224 patients with a wide surgical resection and a documented infiltration of the soft tissue beyond the periosteum. Available for 115 patients (51.3%), it had a median value of 5 mm (range, 1–120 mm; mean, 12.9 mm). Due to the high amount of missing data, this factor was not evaluated further.

The tumor resection was carried out at 107 different centers, with 1034 patients (76.3%) operated in big and 321 patients (23.7%) in small centers. Tumor resections per center ranged from 1 to 346 (median, 3; mean, 12.7). The biopsy was carried out at a different center than the resection in 406 patients (30.0%; Table 1).

### outcome

After a median follow-up of 5.56 years (range, 0.64–20.8 years) for all patients and 6.67 years (same range) for survivors, the rate of LR for this selected group of patients at 2 and 5 years was 3.8 and 5.9% respectively. OS at 5 and 10 years was 34.9



and 21.2% in the LR group, compared with 80.1 and 74.4% in the nonlocal recurrence (NLR) group ( $P < 0.0001$ ; Figure 1). Survival after local relapse at 5 and 10 years amounted to 21.7 and 19.0%, respectively.

The median time to LR was 1.57 years (range, 0.54–8.56 years; mean, 1.99 years). Patients who developed a LR within the first 12 months had a significantly lower OS than those relapsing between 13 and 24 months ( $P < 0.0001$ ), who in turn fared worse than those with a local relapse developing after 24 months ( $P < 0.0001$ ; Figure 2).

Sixty-three patients in the LR group (82.9%) and 393 patients in the NLR group (30.8%) developed secondary metastases ( $P < 0.0001$ ). Twenty-one patients in the LR group (27.6%) developed metastases after LR, 32 (42.1%) synchronously and 10 (13.2%) before LR. OS was significantly better in patients with secondary metastasis following LR compared with patients developing metastases simultaneously ( $P = 0.002$ ) or before LR ( $P = 0.021$ ). Long-term disease-free survival was not observed in patients in whom secondary metastasis preceded LR.

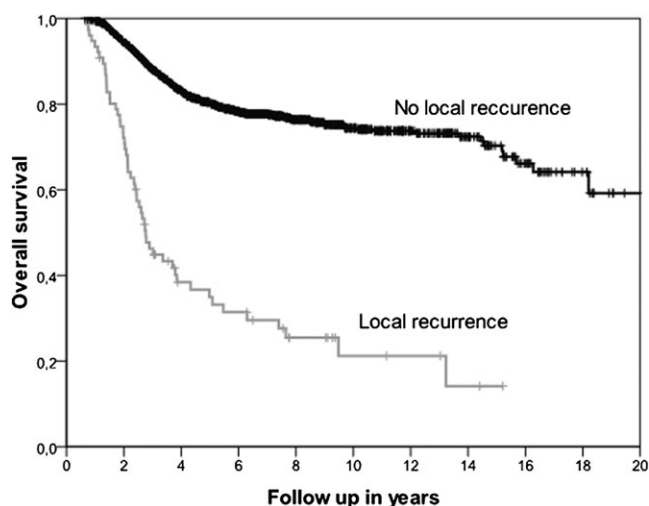


Figure 1. Overall survival according to the presence of local recurrence.

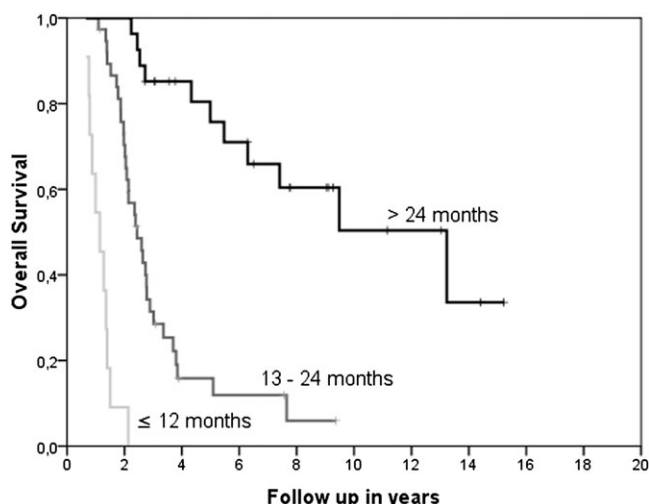


Figure 2. Overall survival according to time to local recurrence.

### univariate analysis

There was no significant correlation between patient age (with a cutoff at 16 years), sex, secondary osteosarcoma or primary metastasis and LR rate (Table 1). On the other hand, patients participating in a study fared significantly better than those who were only registered and followed prospectively ( $P < 0.0001$ ; Table 1).

Regarding the primary tumor characteristics, pelvic localization was associated with a significantly higher LR rate, as was soft tissue infiltration (Table 1). OS was significantly higher in patients without soft tissue infiltration (85.1 and 79.7% versus 62.7 and 55.9% at 5 and 10 years,  $P < 0.0001$ ). No significant difference was found between tumors of the lower and upper extremities ( $P = 0.711$ ). Neither tumor size ( $P = 0.234$ ) nor T stage (Table 1) correlated with LR. Patients with pathological fractures developing during treatment had a higher LR rate compared with patients with no pathological fractures (Table 1).

Limb-sparing procedures were associated with a higher LR rate (Table 1), with no differences in disease-specific survival ( $P = 0.118$ ). Surgical margin width in bone did not correlate with the LR rate, neither in the whole group ( $P = 0.126$ ) nor in subgroup analyses of limb-sparing procedures only ( $P = 0.692$ ), margin width of  $\leq 10$  mm only ( $P = 0.223$ ),  $\leq 20$  mm only ( $P = 0.379$ ), or when comparing a width of  $\leq 10$  mm with a width of 11 to 20 mm (Table 1).

Patients with a good histological response as well as those who were able to complete the planned chemotherapy protocol had fewer LRs (Table 1). Additional surgical procedures and surgical treatment in a small center did not lead to a higher LR rate, but both factors were significantly associated with a higher rate of ablative surgery (Table 1). Finally, a biopsy at a center other than the one performing the tumor resection was also associated with a significantly higher LR rate ( $P = 0.0001$ ).

### multivariate analysis

Soft tissue infiltration was not included in multivariate analysis due to the high amount of missing data. All other factors with a significant correlation to LR in univariate analysis retained their significance in the multivariate model (Table 3).

Table 3. Multivariate analysis of local recurrence-free survival with the Cox proportional hazards model

	Local recurrence-free survival		
	RR	95% CI	P
Not a study participant	1.86	1.07–3.21	0.027
Pelvic site	3.18	1.51–6.73	0.002
Limb-sparing surgery	2.99	1.52–5.92	0.002
Poor response	3.76	2.91–6.44	<0.0001
Modification of treatment plan	2.03	1.18–3.49	0.011
Tumor resection carried out at a different center than the biopsy	2.23	1.35–3.68	0.002

RR, relative risk; CI, confidence intervals.

## discussion

Our analysis included a selected group of 1355 osteosarcoma patients who achieved a first complete surgical remission with adequate margins, treated over a period of 20 years at 107 different surgical institutions. Inevitably, differences in the surgical philosophy over the years and between the centers caused for some inhomogeneity in our patient cohort, which is one of the limitations of this study, while another is its retrospective nature. However, we believe that the strict inclusion criterion of a histologically documented wide or radical surgical margin and the high number of patients analyzed compensate for any such inconsistencies.

Another limitation lies in the fact that approximately a quarter of the patients were surgically treated at institutions with limited experience, operating less than one patient per year. On the other hand, we included this factor in our analysis to evaluate the hypothesis that experienced centers offer better treatment to patients with a rare tumor such as osteosarcoma. While no differences in LR rates were found, small centers carried out amputations with a significantly higher frequency than big ones. Limb-sparing surgery has been shown to correlate with an improved functional outcome [26, 27], which is why it is the treatment of choice in most cases, provided that the oncological outcome is not put at risk. Therefore, our results support the need to concentrate osteosarcoma care in fewer centers with more experience.

Whether limb-sparing surgery correlates to LR remains controversial, with some studies finding no influence [28, 29] and others reporting a higher LR rate for limb-sparing procedures [14, 18], as was the case in our analysis. It should be noted that the former studies were monoinstitutional and the latter multicentric, which implies a correlation between surgeon volume and local control after limb-sparing procedures. Our data could not confirm this hypothesis, but the calculations were also not adjusted for case-mix.

The width of surgical margins in bone did not influence the LR rate in patients undergoing wide resections, even in patients with a comparatively narrow margin. To our knowledge, this is the first time this factor has been evaluated in detail. Our results contradict the need to resect a minimum of 3 cm of healthy bone to ensure local control [15, 16], especially considering that the intraosseous tumor extent in MRI scans has been shown to correlate excellently with the actual tumor extent in pathology [30, 31].

Provided that an adequate surgical margin is ensured, the preservation of a greater amount of healthy bone in more conservative approaches increases the amount of patients who qualify for joint-preservation procedures with an improved functional outcome [32, 33]. Furthermore, it improves the biomechanical result in patients undergoing endoprosthetic replacement by improving the length ratio of the remaining bone to the prosthesis [34]. Aseptic loosening, the most common complication following endoprosthetic replacement [35, 36], has been found to correlate to the amount of bone resected [35]. Moreover, its surgical treatment almost always requires a further resection of the remaining bone [36], a factor that also underlines the need to avoid the unnecessary sacrifice of healthy bone during the initial tumor resection procedures.

Participation in a study protocol was associated with a lower LR rate. Picci et al. [37] recently reported a higher LR rate for patients who were not candidates for study protocols, possibly due to the more unfavorable characteristics of these patients. However, many of the patients in the COSS register were not enrolled in study protocols despite being eligible because systemic treatment did not commence within 3 weeks of diagnostic biopsy, an exclusion criterion in previous COSS studies. Moreover, lack of participation in a study remained an independent prognostic factor for LR in multivariate analysis. While reasons for this remain unclear, recruitment in clinical trials has been shown to lead to improved OS as well [38, 39], possibly due to a better adherence to treatment guidelines.

The influence of systemic treatment on LR has been well documented, with poor responders being at higher risk [7, 8]. Another aspect of this influence appears to be the failure to complete the planned adjuvant chemotherapy that was associated with a higher LR rate in this study. Given the retrospective nature of this analysis and that the reasons for treatment modifications were not always retraceable, the clinical significance of this finding will probably be limited, although it could serve as an additional argument to patients unwilling to subject themselves to several months of systemic treatment.

A poorly performed biopsy has been related to an increased complication rate, delays in treatment and may compromise limb salvage [40–42]. However this is, to our knowledge, the first time it has been shown that patients are at an increased risk of LR if their biopsy is carried out at a center other than the one doing the definitive tumor resection, regardless of the quality of the biopsy. The importance of this finding lies in the fact that this factor can be eliminated by a different surgical approach from the treating physicians, leading to a significantly lower LR rate.

The presence of soft tissue infiltration beyond the periosteum should not be confused with cortex breach and extraosseous tumor spread as the periosteum poses an important barrier to the tumor and is elevated from the cortex but not breached even in cases with a large extraosseous tumor extent [43]. Spanier et al. [44] have shown that the breach of the periosteum correlates with a decreased OS and LR-free survival, both of which findings we were able to confirm in our analysis. However, many studies have ignored the significance of this factor and more than a third of the pathology reports in our analysis made no mention to it. We therefore believe that this aspect of tumor extent should be included in prospective evaluations in future studies as it has the potential to contribute significantly to an accurate tumor staging and the development of risk-adapted treatment plans.

In conclusion, our analysis of a large series of osteosarcoma patients who achieved a first complete surgical remission with adequate margins identified several independent prognostic factors for local control and underscored the significance of others. Some of these factors cannot be influenced as they are tumor related, but may improve patient stratification in future trials. Others, such as patient enrollment in clinical trials and performing the biopsy at experienced institutions capable of undertaking tumor resection without compromising the oncological and functional outcome, should be pursued in the future.

## funding

Deutsche Krebshilfe, Bundesministerium für Forschung und Technologie, and Fördergemeinschaft Kinderkrebszentrum Hamburg.

## acknowledgements

We thank all patients who contributed to the COSS studies and acknowledge the physicians, nurses, data managers and support staff of the collaborating centers for their active participation.

Participating institutions: The patients included in this analysis were registered by the Pediatric Hematology/Oncology Units of the University Hospitals in Aachen, Berlin, Bonn, Cologne, Dresden, Düsseldorf, Essen, Erlangen, Frankfurt/Main, Freiburg, Giessen, Göttingen, Greifswald, Halle/Saale, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Homburg/Saar, Jena, Kiel, Leipzig, Lübeck, Magdeburg, Mainz, Marburg, Munich (Kinderklinik & Poliklinik TU), Munich, Poliklinik Pettenkoferstr LMU, Munich, Dr von Haunersches Kinderspital LMU, Münster, Rostock, Tübingen, Ulm, Würzburg, Germany; Graz, Innsbruck, Austria; Basel, Bern, Geneva, Lausanne and Zurich, Eleonoren-Stiftung, Switzerland; by the Medical Hematology/Oncology Units of the University Hospitals Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin (Charité Campus Benjamin Franklin, Charité Campus Mitte and Charité Campus Virchow), Bonn, Cologne, Dresden, Düsseldorf, Erlangen, Essen, Frankfurt/Main, Freiburg, Halle/Saale, Hamburg, Hannover, Heidelberg (first med department), Heidelberg (fifth med department), Homburg/Saar, Leipzig, Lübeck, Magdeburg, Mainz, Marburg, Munich, TU, Munich, LMU, Münster, Nuremberg, Regensburg, Tübingen, Ulm, Würzburg, Germany; Graz, Austria; Basel (Kantonsspital), Bern (Inselspital) and Lausanne, Switzerland; by the Orthopedic Units of the University Hospitals Göttingen, Leipzig, Germany; Vienna, Austria; and Zurich Balgrist, Switzerland; by the Pediatric Oncology Units of the Kinderklinik Stenglinstr Augsburg, Kinderklinik Bayreuth, Helios Klinikum Berlin-Buch; Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Städtisches Klinikum Holwedestraße Braunschweig, Prof Hess Kinderklinik Bremen, Kinderklinik Klinikum Chemnitz, Städtisches Kinderkrankenhaus Cologne, Städtische Kliniken Dortmund, Helios Klinikum Erfurt, Kreiskrankenhaus Gummersbach, Städtische Kliniken Kassel, Städtisches Klinikum Karlsruhe, St Marien und St Annastifts Krankenhaus Ludwigshafen, Kinderklinik Mannheim, Krankenhaus Neuwerk Mönchengladbach, Städt Krankenhaus Munich, Cnopfsche Kinderklinik Nuremberg, Klinikum Oldenburg, St Hedwig Krankenhaus Regensburg, Klinikum Saarbrücken-Winterberg, Johanniter Kinderklinik St Augustin, Olghospital Stuttgart, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Klinikum Wuppertal, Germany; Landeskinderklinik Linz, Landeskrankenhaus Salzburg, St Johannes-Spital Salzburg, St Anna Kinderspital Vienna, Austria; Kantonsspital Aarau, Ospedale Regionale Locarno, Kantonsspital Luzern and Ostschweizer Kinderspital St Gallen, Switzerland; by the Pediatric Surgery Department of the Krankenhaus St Elisabeth/St Barbara, Halle/Saale and University Hospital Leipzig, Germany; by the Medical Oncology Units of the St Nikolaus Stiftshospital Andernach,

Zentralklinikum Augsburg, Evangelische Diakoniekrankenhaus Bremen, Zentralkrankenhaus St Jürgenstr Bremen, Städtische Kliniken Dortmund, Johannishospital Duisburg, Städtisches Krankenhaus Gütersloh, Marienhospital Herne, Medizinische Klinik Dr R. Schindelbeck Herrsching, Klinikum Ingolstadt, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Städtische Kliniken Kassel, Stiftsklinikum Mittelrhein Koblenz, Park-Krankenhaus Leipzig, Evangelisches Krankenhaus Mühlheim, Städtische Klinik Oldenburg, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Diakonie Krankenhaus Schwäbisch Hall, Helios Klinikum Schwerin, Katharinenhospital Stuttgart, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Germany; Allgemeines Öffentliches Krankenhaus Linz, Austria; St Clara Spital Basel, Kantonsspital Luzern and Stadtspital Triemli Zurich, Switzerland; by the Orthopedic Hospitals Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau Berlin, Evangelische Klinik Volmarstein, Germany; and Vienna-Gersthof, Austria; and by the Radiooncology Department, Saarbrücker Winterberg-Kliniken, Germany.

Part of this work was presented at the 22nd Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society, May 14–15, 2009, Stuttgart, Germany.

## disclosure

D.A., D.C., W.W., M.W., S.L., M.D., G.U.E., J.H., A.H., V.E., P.U.T., M.K., S.F., G.J., L.K., T.K., U.H., P.R. declare no conflicts of interest. S.S.B. has accepted payments as a consultant from Merck, Takeda Millenium and Roche. R.K. has accepted payments as a consultant from Stryker.

## references

- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
- Bacci G, Longhi A, Versari M et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106: 1154–1161.
- Weeden S, Grimer RJ, Cannon SR et al. The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 39–46.
- Rodriguez-Galindo C, Shah N, McCarville MB et al. Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970-2000). *Cancer* 2004; 100: 1928–1935.
- Ozaki T, Flege S, Kevric M et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 334–341.
- Kawai A, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH. Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 348: 196–207.
- Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699–2705.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Winkler K. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996; 14: 683–684.
- Bacci G, Forni C, Longhi A et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol* 2007; 96: 118–123.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 106–120.
- Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 204: 9–24.

12. Grimer RJ, Sommerville S, Warnock D et al. Management and outcome after local recurrence of osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2005; 41: 578–583.
13. Picci P, Sangiorgi L, Bahamonde L et al. Risk factors for local recurrences after limb-salvage surgery for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Ann Oncol* 1997; 8: 899–903.
14. Grimer RJ, Taminiu AM, Cannon SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 395–400.
15. Heck RK, Carnesale PG. General principles of tumors. In Canale ST (ed): *Campbell's Operative Orthopaedics*, 10th edition. Philadelphia, PA: Mosby 2003; 733–792.
16. Gitelis S, Malawer M, MacDonald D, Derman G. Principles of limb salvage surgery. In Chapman MW (ed): *Chapman's Orthopaedic Surgery*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins 2001; 3309–3381.
17. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 230–236.
18. Brosjö O. Surgical procedure and local recurrence in 223 patients treated 1982–1997 according to two osteosarcoma chemotherapy protocols. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 1999; 285: 58–61.
19. Kager L, Zoubek A, Pötschger U et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011–2018.
20. Winkler K, Bielack S, Delling G et al. Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86). *Cancer* 1990; 66: 1703–1710.
21. Bielack S, Kempf-Bielack B, Schwenzler D et al. Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the Cooperative osteosarcoma study group COSS of 925 patients. *Klin Padiatr* 1999; 211: 260–270.
22. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–481.
23. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163–170.
24. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972; 34: 187–220.
25. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York, NY: Springer-Verlag 2002.
26. Aksnes LH, Bauer HC, Jebsen NL et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 786–794.
27. Eiser C, Darlington AS, Stride CB, Grimer R. Quality of life implications as a consequence of surgery: limb salvage, primary and secondary amputation. *Sarcoma* 2001; 5: 189–195.
28. Sluga M, Windhager R, Lang S et al. Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 358: 120–127.
29. Bacci G, Ferrari S, Lari S et al. Osteosarcoma of the limb. Amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 88–92.
30. Bloem JL, Taminiu AH, Eulderink F et al. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography, and CT correlated with pathologic examination. *Radiology* 1988; 169: 805–810.
31. Gillespy T III, Manfrini M, Ruggieri P et al. Staging of intraosseous extent of osteosarcoma: correlation of preoperative CT and MR imaging with pathologic macroslices. *Radiology* 1988; 167: 765–767.
32. Kumta SM, Chow TC, Griffith J et al. Classifying the location of osteosarcoma with reference to the epiphyseal plate helps determine the optimal skeletal resection in limb salvage procedures. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119: 327–331.
33. Cho HS, Oh JH, Han I, Kim HS. Joint-preserving limb salvage surgery under navigation guidance. *J Surg Oncol* 2009; 100: 227–232.
34. Baumgart R, Lenze U. Expandable endoprostheses in malignant bone tumors in children: indications and limitations. *Recent Results Cancer Res* 2009; 179: 59–73.
35. Unwin PS, Cannon SR, Grimer RJ et al. Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 5–13.
36. Windhager R, Leithner A, Hochegger M. Revision of tumour endoprostheses around the knee joint. Review and own results. *Orthopade* 2006; 35: 176–183.
37. Picci P, Mercuri M, Ferrari S et al. Survival in high-grade osteosarcoma: improvement over 21 years at a single institution. *Ann Oncol* 2010; 21: 1366–1373.
38. Bleyer A, Montello M, Budd T, Saxman S. National survival trends of young adults with sarcoma: lack of progress is associated with lack of clinical trial participation. *Cancer* 2005; 103: 1891–1897.
39. Mitchell AE, Scarcella DL, Rigutto GL et al. Cancer in adolescents and young adults: treatment and outcome in Victoria. *Med J Aust* 2004; 180: 59–62.
40. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1121–1127.
41. Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS. A review of 13-years experience of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 270: 45–51.
42. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 656–663.
43. Werner M, Delling G. Chemotherapy-induced changes in high grade central osteosarcomas-experiences gained through the assignment as reference-pathologists of the COSS-studies. *Pathologe* 2004; 25: 445–453.
44. Spanier SS, Shuster JJ, Vander Griend RA. The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 643–653.



## Sentinel node biopsy in synovial sarcoma

P.-U. Tunn<sup>a,\*</sup>, D. Andreou<sup>a</sup>, H. Illing<sup>b</sup>, B. Fleige<sup>c</sup>, S. Dresel<sup>b</sup>, P.M. Schlag<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Surgery and Surgical Oncology, Robert-Rössle-Klinik, Charité Campus Buch, Universitätsmedizin Berlin, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Germany

<sup>b</sup> Department of Nuclear Medicine, Helios Hospital Berlin, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Germany

<sup>c</sup> Institute of Pathology, Helios Hospital Berlin, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Germany

Accepted 19 July 2007

Available online 17 September 2007

### Abstract

**Aims:** To examine the relevance of sentinel node biopsy in patients with synovial sarcoma.

**Methods:** Between July 2004 and February 2007 11 consecutive patients with synovial sarcoma treated in our clinic underwent sentinel node biopsy after a preoperative lymphoscintigraphy. A handheld  $\gamma$ -probe was used during the procedure to identify the sentinel nodes, which were then resected and submitted for histopathologic evaluation.

**Results:** At least one sentinel node was identified in every patient. Of a total of 15 sentinels, one was positive and 14 negative. The patient with the positive sentinel underwent a regional lymph node dissection and remains disease-free 17 months later. One patient developed regional nodal metastases despite negative sentinel node biopsy and died 12 months after the procedure. No biopsy-associated complications were observed.

**Conclusions:** Sentinel node biopsy can be successfully and safely applied to patients with synovial sarcoma. Further prospective studies are required to determine the optimal treatment approach, the false negative rate and the prognostic significance of a positive sentinel node biopsy.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Synovial sarcoma; Lymphatic mapping; Sentinel node biopsy; Multimodal treatment

### Introduction

Synovial sarcoma is a rare, highly aggressive tumor, representing 5–10% of all soft tissue sarcomas.<sup>1–4</sup> The median age of patients at the time of diagnosis lies in the third decade of life, with approximately 30% of the cases being children and adolescents younger than 20 years of age.<sup>3,5</sup> A slight male predominance has been reported.<sup>6</sup>

The most common location of synovial sarcoma is the lower extremity, followed by the upper extremity.<sup>3,4</sup> An extracompartmental growth is frequently exhibited.<sup>2</sup> Despite its name, synovial sarcoma is not thought to derive from synovial tissue, usually arising near rather than within a joint.<sup>5–7</sup> The tissue of origin remains unknown.<sup>6,7</sup> Due to the presence of two morphologically distinct cell types

in varying proportions, epithelial and spindle cells, synovial sarcomas are divided into four histological subtypes: biphasic, monophasic fibrous, monophasic epithelial and poorly differentiated, the first two being those most commonly encountered.<sup>7,8</sup> On the molecular level, more than 90% of synovial sarcomas demonstrate a specific translocation  $t(X;18)(p11.2;q11.2)$ , producing the distinct chimeric gene SYT-SSX, which appears in both cell types of the tumors.<sup>7,8</sup>

As in other sarcomas, the most frequent site of metastasis is the lung.<sup>1,9,10</sup> However, unlike most soft tissue sarcomas, regional lymph node metastases are described in 6–14% of patients with synovial sarcoma.<sup>1,2,11</sup> Data regarding the prognosis vary significantly, with pediatric trials reporting 5-year survival rates of up to 80%,<sup>5</sup> compared to 57–75% in adult series.<sup>4,10</sup> Several studies suggest that this could be attributed to the different therapy strategies applied in children and adults.<sup>1,5,9</sup> Whereas approximately 80% of pediatric patients additionally receive a systemic chemotherapy, usually within clinical or

\* Corresponding author. Department of Surgery and Surgical Oncology, Helios Hospital Berlin, Schwanebecker Chaussee 50, 13125, Berlin, Germany. Tel.: +49 30 94011 2295; fax: +49 30 94015 2209.

E-mail address: [per-ulf.tunn@charite.de](mailto:per-ulf.tunn@charite.de) (P.-U. Tunn).

cooperative group trials,<sup>5</sup> the respective ratio for adults lies at 40–50%,<sup>4,10</sup> with the exact role of adjuvant chemotherapy in both children and adults with grossly resected synovial sarcoma remaining controversial due to the lack of prospective randomized trials.<sup>1,5,12,13</sup> However, complete surgical removal of the primary tumor and of all metastases remains, with or without radiotherapy, the cornerstone of curative treatment modalities in both groups.<sup>1,3,7,14</sup>

A potentially useful diagnostic tool for detecting lymph node metastases is the sentinel lymph node biopsy. The concept of this technique is that the sentinel represents the first node to receive lymphatic drainage from a tumor; an involvement of this lymph node could therefore indicate a potential tumor spread in the entire regional basin, whereas a tumor-free sentinel would render nodal involvement unlikely.<sup>15,16</sup> Sentinel node biopsy has been established over the years in the treatment of malignant melanoma<sup>17</sup> and breast cancer,<sup>18</sup> while its role is being currently explored in cancers of the gastrointestinal tract<sup>19</sup> and numerous other carcinomas.<sup>16</sup> However the possible advantages of implementing sentinel node biopsy in patients with synovial sarcoma have yet to be investigated.

The aim of this preliminary prospective study was to examine the relevance of sentinel node biopsy in patients with synovial sarcoma and report our experience with this technique.

## Patients and methods

### Patients

Eleven consecutive patients with synovial sarcoma, 7 women and 4 men, treated in our clinic between July 2004 and February 2007, underwent lymphatic mapping with sentinel node biopsy. Their age ranged from 17 to 72 years (median, 41 years). The tumor was located in the lower extremity in nine patients and in the upper extremity in two patients. Four patients presented with a primary tumor, one with a local recurrence, one with a subcutaneous metastasis in the lower limb, while five patients were referred to us from other centers after marginal resection of a synovial sarcoma. The patient presenting with the subcutaneous metastasis had received adjuvant radiochemotherapy during the treatment of the primary tumor, while a further patient presenting with a primary tumor received neoadjuvant chemotherapy prior to wide resection and sentinel node biopsy; the remaining patients had not received radiation or chemotherapy at the time of the sentinel node biopsy. All patients were subjected to a complete staging, including a clinical and sonographic evaluation of the regional lymph nodes. Follow-up data was either acquired at the surgical policlinic in the routine aftercare or provided by the referral physician.

### Lymphatic mapping

The sentinel node biopsy was performed in the same session as another operating procedure in all but one patient.

Our protocol involved a preoperative lymphoscintigraphy after four injections of <sup>99m</sup>Tc-labelled colloidal albumin (Nanocoll<sup>®</sup>, GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, Germany) around the primary tumor or its resection site. The distribution of the nanocolloid was detected using a  $\gamma$ -camera (DigiCam<sup>®</sup> MB9100, Gamma-Budapest, Hungary) in defined intervals up to 19 h post injection; the lymph node closest to the tumor identified was marked on the skin surface using waterproof ink.

During the operation a small incision was made through the marked area, in a way that a future, potentially necessary lymph node dissection would incorporate the incision tract. The operation site was explored using a handheld, sterile covered  $\gamma$ -probe (G100 Gamma Finder<sup>®</sup>, World of Medicine AG, Germany), sentinel nodes being defined as those considerably radioactive above background. A specific sentinel-to-background ratio was not determined in the protocol, as the background count has been reported to be quite variable depending on the location of the primary tumor and the placement of the probe.<sup>20</sup> The site was re-examined with the  $\gamma$ -probe until no further substantially radioactive nodes could be identified.

### Histopathologic analysis

All lymph nodes resected were fixed in formalin and submitted for serial, 500  $\mu$ m step sections of the entire nodes. Analysis was performed with hematoxylin-eosin stains, as well as with various immunostains (usually Cytokeratin and EMA, depending on the immunohistochemistry of the primary tumor).<sup>7</sup> Given the lack of data regarding sentinel biopsy in synovial sarcoma, intraoperative frozen sections were not performed.

## Results

At least one sentinel node was identified in each patient (mean, 1.36; range, 1–2 nodes). Of a total of 15 sentinels, one was positive and 14 negative. No patient developed complications associated with the biopsy. One patient underwent isolated limb perfusion (ILP) and is currently awaiting surgical removal of the tumor; the mean follow-up of the remaining patients was 17.6 months (range, 7–34 months). ILP was performed in a total of four patients, always subsequent to the sentinel node biopsy. In all patients the regional lymph nodes were neither dissected nor perfused during the ILP.

The positive sentinel node was identified microscopically on hematoxylin and eosin staining in a patient referred to us after marginal resection of a synovial sarcoma of the upper extremity. He subsequently underwent axillary lymph node dissection; no further evidence of nodal disease was detected and staging had been negative for systemic metastases, so that no additional treatment was recommended. 17 months after surgery the patient remains disease free.

One patient, initially presenting with a primary tumor, developed regional nodal metastases, despite negative sentinel node biopsy, as well as pulmonary metastases seven months after surgery. She then received systemic chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine; after five cycles she presented with severe sepsis and acute renal failure, followed by a fatal respiratory failure.

Another patient, presenting with subcutaneous metastasis of a synovial sarcoma of the left foot in the left lower leg, developed pulmonary metastases 31 months after negative sentinel node biopsy. The clinical and sonographic examination showed no evidence of tumor spread in the regional lymph nodes. She is currently receiving third-line chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine.

The remaining patients developed neither local recurrences nor regional or systemic metastases. Six of them are still alive; one patient died of other causes 13 months after the biopsy with no evidence of recurrent or metastatic disease.

## Discussion

Although large prospective studies have produced contradictory data concerning prognostic factors in patients with synovial sarcoma, several authors have identified advanced stage as an independent prognostic factor in both children and adults.<sup>5</sup> Curative treatment modalities require the complete surgical resection of all metastases.<sup>14,21</sup> However there appears to be no validated, non-invasive format to assess regional lymph node status in soft tissue sarcomas of the extremities,<sup>14,22,23</sup> especially since regional nodes may be histologically positive even when they are clinically negative.<sup>3</sup> Lymphatic mapping with sentinel node biopsy has been recommended for synovial sarcoma by Andrassy (2001)<sup>3</sup> and Blazer (2003);<sup>16</sup> to our knowledge, this is the first study to evaluate the feasibility and the potential benefits of this method in patients with synovial sarcoma prospectively.

Our findings indicate that sentinel node biopsy can be successfully and safely applied to patients with synovial sarcoma; at least one sentinel was identified in every patient, while no biopsy-related complications were observed. The limited experience and the size of this study do not allow definitive conclusions to be drawn regarding the false negative rate. Several possible reasons have been proposed for false negatives, including large primary or nodal tumor which might obstruct the lymphatic channels, prior operation or neoadjuvant radiotherapy.<sup>15,17,18</sup> Furthermore there is currently no data regarding optimal injection method and pathologic assessment of sentinel nodes in patients with soft tissue sarcomas.

In our series a positive sentinel node was identified in one out of eleven patients (9%). The regional lymph node dissection that followed, in accordance with our protocol, showed no further evidence of metastatic disease and the patient remains disease free 17 months later. This appears

to be a promising development, although no definitive conclusions can be reached due to the rather short follow-up. Moreover the small number of patients renders the reliable assessment of the optimal treatment approach and the prognostic significance of a positive sentinel node biopsy difficult. In our opinion, these issues should be addressed in further prospective studies.

## Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose.

## References

- Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004;**101**:627–34.
- Ulmer C, Kettelhack C, Tunn PU, Reichardt P, Hohenberger P, Schlag PM. Synovial sarcoma of the extremities. Results of surgical and multimodal therapy. *Chirurg* 2003;**74**:370–4.
- Andrassy RJ, Okcu MF, Despa S, Raney RB. Synovial sarcoma in children: surgical lessons from a single institution and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2001;**192**:305–13.
- Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging and prognostic assessment. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3794–803.
- Okcu MF, Munsell M, Treuner J, et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J Clin Oncol* 2003;**21**:1602–11.
- Spurrell EL, Fischer C, Thomas JM, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann Oncol* 2005;**16**:437–44.
- Randall RL, Schabel KL, Hitchcock Y, Joyner DE, Albritton KH. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2005;**6**:449–59.
- Lazar A, Abruzzo LV, Pollock RE, Lee S, Czerniak B. Molecular diagnosis of sarcomas: chromosomal translocations in sarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 2006;**130**:1199–207.
- Brecht IB, Ferrari A, Int-Veen C, et al. Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies. *Pediatr Blood Cancer* 2006;**46**:11–7.
- Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DH, et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol* 2000;**18**:2087–94.
- Mazeron JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987;**60**:1800–8.
- Ferrari A, Casanova M. New concepts for the treatment of pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;**5**:307–18.
- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;**19**:1238–47.
- Riad S, Griffin AM, Liberman B, et al. Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2004;**426**:129–34.
- Neville HL, Andrassy RJ, Lally KP, Corpron C, Ross MI. Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2000;**35**:961–4.
- Blazer 3rd DG, Sabel MS, Sondak VK. Is there a role for sentinel lymph node biopsy in the management of sarcoma? *Surg Oncol* 2003;**12**:201–6.

17. Estourgie SH, Nieweg OE, Valides Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;**10**:681–8.
18. Bembenek A, Markwardt J, Schlag P. Lymphatic mapping and retrieval of the sentinel lymph node in treatment of early breast cancer. *Eur Radiol* 2001;**11**:1191–4.
19. Schlag PM, Bembenek A, Schulze T. Sentinel node biopsy in gastrointestinal-tract cancer. *Eur J Cancer* 2004;**40**:2022–32.
20. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;**18**:2560–6.
21. Abdalla EK, Pisters PW. Metastasectomy for limited metastases from soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2002;**3**:497–505.
22. Al-Refaie WB, Ali MW, Chu DZ, Paz IB, Blair SL. Clear cell sarcoma in the era of sentinel lymph node mapping. *J Surg Oncol* 2004;**87**:126–9.
23. McMulkin HM, Yanchar NL, Fernandez CV, Giacomantonio C. Sentinel lymph node mapping and biopsy: a potentially valuable tool in the management of childhood extremity rhabdomyosarcoma. *Pediatr Surg Int* 2003;**19**:453–6.



**Stellenwert der Beckenendoprothetik in der operativen Therapie von Tumoren des knöchernen Beckens (Literaturhinweis)**

Z Orthop Unfall. 2007; 145(6): 753-9

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Erklärung**

Ich, Dimosthenis Andreou, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Aktuelle Aspekte in der operativen Behandlung von primär malignen Tumoren des muskuloskeletalen Systems“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 30.01.2012

Dimosthenis Andreou

## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas und die Betreuung des Dissertationsverfahrens möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Josef Zacher herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Stefan Bielack und seinen Mitarbeitern in der COSS Studienzentrale – insbesondere Frau Dr. Dorothe Carrle und Herrn Matthias Kevric – für die vielfältige Unterstützung bei der Erhebung und Auswertung der Daten der Osteosarkom-Patienten sowie bei der Vorbereitung des Manuskripts.

Herr Dr. med. Per-Ulf Tunn hat meine Begeisterung für die Tumororthopädie gefördert und hat mich an die klinische Forschung herangeführt. Sowohl klinisch als auch wissenschaftlich hat er mich immer bestärkt und begleitet. Dafür bin ich ihm großen Dank schuldig.

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.