

Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

(Muskuloskelettales Universitätszentrum München)

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktoren:

Prof. Dr. med. W. Böcker; Lehrstuhl Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. Boris Holzapfel, PhD; Lehrstuhl Orthopädie

**Evaluation und Optimierung von Diagnostik und Therapie der seltenen primären muskuloskelettalen Tumoren**

Habilitationsschrift zum Erwerb der Venia Legendi

für das Fach Orthopädie

der Medizinischen Fakultät



vorgelegt von

Dr. med. Alexander Klein

München 2022

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitende Zusammenfassung und aktueller Stand der Forschung</b>	<b>3</b>
1.1. Epidemiologische Daten und Klassifikation	3
1.2. Radiologische und histologische Diagnostik der muskuloskelettalen Tumoren	6
1.3. Behandlungsmethoden der muskuloskelettalen Tumoren	7
<b>2. Zielsetzung der kumulativen Habilitationsarbeit</b>	<b>11</b>
<b>3. Wissenschaftliche Projekte der kumulativen Habilitationsarbeit</b>	<b>12</b>
# 1: Relative Genauigkeit der Stanzbiopsien und Inzisionsbiopsien bei muskuloskelettalen Sarkomen.	12
# 2: Einfluss der Biopsieart auf das Risiko eines Lokalrezidivs und das lokalrezidivfreie Überleben bei muskuloskelettalen Sarkomen.	15
# 3: Myxoide Liposarkome: Ungewöhnliche Metastasierungsmuster und entsprechend adaptierte Diagnoseverfahren.	18
# 4: Aneurysmale Knochenzysten: Ergebnisse einer off-label Behandlung mit Denosumab.	20
# 5: Klarzellchondrosarkome: Unterschätzte Tumoren.	22
# 6: Technik und Ergebnisse nach orthotoper Replantation von extrakorporal bestrahlten autologen Knochentumorresektaten mit und ohne Fibulaaugmentation bei Extremitätentumoren.	25
# 7: Funktionelle Ergebnisse nach tumorbedingter Scapularesektion.	29
<b>4. Auswirkungen auf die klinische Versorgung und zukünftige Projekte</b>	<b>33</b>
<b>5. Referenzen</b>	<b>35</b>
<b>6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen</b>	<b>40</b>
<b>7. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen</b>	<b>42</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>48</b>

## 1. Einleitende Zusammenfassung und aktueller Stand der Forschung

### 1.1. Epidemiologische Daten und Klassifikationen

Die primären Tumoren des muskuloskelettalen Apparates sind sehr seltene Entitäten. Sie entstammen dem mesenchymalen Gewebe und betreffen je nach Entität alle Altersgruppen vom Kleinkind bis zu Erwachsenen höheren Alters. Diese Tumoren sind von sekundären Tumoren zu unterscheiden. Es handelt sich dabei um metastatische Absiedlungen von Tumoren anderen Ursprungs (z.B. Karzinometastasen), die häufig den Knochen betreffen. Die WHO-Klassifikation unterscheidet bei den primären Tumoren des muskuloskelettalen Apparates die benignen von den semimalignen (intermediären, lokal aggressiven) und malignen Entitäten (Sarkome) [15].

Über die Epidemiologie der benignen Weichteil- und Knochentumoren im Allgemeinen ist wenig bekannt. Es gibt keine Studien oder Register, die epidemiologische Daten in einzelnen Ländern oder Bevölkerungsgruppen erheben. Die Quellen, auf denen die Einschätzung der Häufigkeit oder Verteilung der Läsionen basiert, sind die Daten der einzelnen, historisch gewachsenen Tumorzentren. So zum Beispiel die Daten aus Bologna, Italien (Istituto Orthopedico Rizolli). Seit 1900 bis 2014 konnten dort die Behandlungsdaten erfasst werden. Sie wurden im „Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions“ zusammengefasst [39]. Von etwas mehr als 40 000 erfassten Patienten wurden 29 000 aufgrund eines Knochentumors behandelt. Davon war rund ein Viertel (28%) maligne Tumoren. Jedoch bilden diese Zahlen keine realistische Inzidenz ab. Die fünfte Ausgabe der WHO-Klassifikation der Weichteil- und Knochentumoren beschreibt folgende Daten [15]: Bei den Weichteiltumoren liegt die Inzidenz der benignen Tumoren bei 3.000/1 Mio. Einwohner/Jahr, die malignen Weichteilsarkome sind mit 50/1 Mio. Einwohner/Jahr noch deutlich seltener. Die Inzidenz der benignen Knochentumoren kann nur vermutet oder geschätzt werden, da sehr viele Läsionen klinisch „stumm“ bleiben und häufig als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Im Allgemeinen wird die Annahme akzeptiert, dass die benignen Knochenläsionen ca. 100 Mal häufiger auftreten, als die Knochensarkome [39]. Diese variieren mit einer Inzidenz um ca. 15/Mio. Einwohner/Jahr in Abhängigkeit vom Kontinent [15]. Erst in den letzten Jahren erschienen die ersten Studien, die validierte, multizentrische Daten veröffentlichten. Die RARECARE-Studie zeigt, dass von ca. 45.500 erfassten Sarkomfällen 84% in den Weichteilen lokalisiert waren und eine Inzidenz von 47/Mio Einwohner/Jahr aufwiesen. Die Knochensarkome waren mit 8/1 Mio. Einwohner/Jahr in Europa deutlich seltener [47].

Bei diesen relativ geringen absoluten Fallzahlen werden bei primären Knochtumoren aktuell 62 Tumorentitäten unterschieden, von denen 26 als maligne gewertet werden. Bei den Weichteiltumoren werden über 100 Entitäten unterschieden, von denen gut die Hälfte zu den Sarkomen gezählt werden [15, 39].

Die Grundlage für die Klassifikation und Einteilung der primären muskuloskelettalen Läsion ist das Ursprungsgewebe: primär erfolgt eine Differenzierung zwischen Tumoren, die im Knochen ihren Ursprung haben, von jenen, die den Weichteilen entstammen. Des Weiteren erfolgt die Gliederung nach einzelnen Gewebetypen (Knochen, Knorpel, Muskelgewebe, Fettgewebe, Gefäßgewebe und viele mehr). So unterscheidet die aktuelle Klassifikation 22 unterschiedliche Tumorfamilien, die dem mesenchymalen Ursprung zugeordnet werden [15].

Um eine gewisse Standardisierung in der Behandlung der Sarkome einzubringen, wird auch bei diesen Entitäten die TNM-Klassifikation (UICC/AJCC 2017) verwendet [18], die einen prognostischen positiv-prädiktiven Wert hat (s. Abb. 1).

Platzhalter für Abbildung 1.

Quelle: Tanaka K, Ozaki T: New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. Japanese journal of clinical oncology 2019, 49(2):103-107.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 1: TNM-Klassifikation der malignen Tumoren des muskuloskelettalen Apparates (aus [48] analog [18]).

Dabei unterscheiden sich die Subtypen der Sarkome innerhalb der einzelnen Entitäten in ihrem biologischen Verhalten und der Therapie teilweise erheblich. So zum Beispiel die Chondrosarkome. Allein bei dieser Entität werden acht verschiedene Subtypen unterschieden, die verschiedene Biologien aufweisen und unterschiedlichen Therapien von der alleinigen Resektion (klassisches Chondrosarkom) bis hin zur multimodalen Behandlung zugeführt werden (dedifferenziertes Chondrosarkom). In der differenzierteren Betrachtung der einzelnen Subtypen kommen weitere Faktoren hinzu, die auch innerhalb dieser Gruppe zu

unterschiedlichen Herangehensweisen in der Diagnostik und Therapie führen, wie zum Beispiel das Grading. Für die Graduierung der Sarkome wurde von „French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC)“ eine Klassifikation entwickelt (s. Abb. 2; [11]).

Platzhalter für Abbildung 2.

Quelle: Coindre JM: Grading of soft tissue sarcomas: review and update. Archives of pathology & laboratory medicine 2006, 130(10):1448-1453.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 2: FNCLCC-Klassifikation des Gradings für Sarkome (aus [11])

Ein gutes Beispiel für die klinische Verwendung der genannten Klassifikationen ist der häufigste Subtyp der Chondrosarkome, das zentrale klassische Chondrosarkom. Es hat eine schlechtere Prognose und bedarf der weiten Resektion bei schlechterer Differenzierung (high-grade Sarkome, G2-3 nach FNCLCC) [16]. Dies belegt unter anderem eine retrospektive Untersuchung aus dem eigenen Haus (s. Abb. 3). In diesen Fällen müssen die betroffenen Knochenabschnitte weit reseziert werden, während bei gut differenzierten G1-Chondrosarkomen ein intraläsionales operatives Vorgehen gerechtfertigt ist [17].

Platzhalter für Abbildung 3.

Quelle: Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Birkenmaier C, Roeder F, Jansson V, Dürr HR: Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma. BMC cancer 2018, 18(1):849.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 3: Gesamtüberleben bei zentralen Chondrosarkomen in Abhängigkeit vom Grading (aus [16]).

Aufgrund der relativen Seltenheit der primären muskuloskelettalen Tumoren existieren bis dato auf der nationalen und internationalen Ebene lediglich S1-Leitlinien zu einzelnen Entitäten. Erst 2021 wurde die weltweit erste S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der

Weichteilsarkome in Deutschland erarbeitet [21]. Diese Tatsache verdeutlicht die vielen noch offenen Fragen in der Diagnostik und Therapie dieser Entitäten.

## **1.2 Radiologische und histologische Diagnostik der muskuloskelettalen Tumoren**

In der radiologischen Diagnostik der tumorverdächtigen muskuloskelettalen Läsionen etablierten sich gewisse Standards in Form von Röntgen (bei Knochenläsionen), MRT und/oder CT. Bei einzelnen Entitäten sollte die Diagnostik um ein PET-CT ergänzt werden (z.B. Ewing-Sarkome) [10]. Bei in der Regel typischen hämatogenen Metastasierungswegen der Sarkome haben sich einzelne radiologische Methoden als Standards der Umgebungsuntersuchung (Staging) etabliert: CT des Thorax zum Ausschluss/Nachweis von Fernmetastasen und MRT des betroffenen Kompartimentes [9, 10]. In den klinischen Beobachtungen der Sarkompatienten konnten bei einzelnen Subentitäten jedoch auch atypische Metastasierungswege dokumentiert werden. In der bereits in den 70-er Jahren publizierten Serie zu Klarzellchondrosarkomen beschreiben die Autoren um Unni et al. ein atypisches Muster mit high-grade-Komponente [50]. Klarzellchondrosarkome sind ein seltener Subtyp und vertreten 2,7 % aller Chondrosarkome. Jedoch unterscheiden sich die Klarzellchondrosarkome in ihrem histologischen Aufbau von den klassischen Chondrosarkomen deutlich [33]. In der obengenannten Studie von Unni et al. konnte bei vielen Patienten ein hoher Anteil der Metastasenausbreitung im Achsenskelett gezeigt werden. Ähnliches wird bei einer Subentität der Liposarkome, den myxoiden Liposarkomen beschrieben [13, 45]. Sie machen ca. 30-50 % aller Liposarkome aus und zeichnen sich durch die Gentranslokation t(12:16) aus [2]. Die Metastasen der myxioiden Liposarkome bei Lokalisationen an Knochen sind mit konventionellen Methoden erst spät detektierbar. Daher existieren bisher keine ausgearbeiteten Leitlinien zur Nachsorge der behandelten Tumoren. Erst in den letzten Jahren erschienen einzelne Arbeiten, die auf dem Boden der multizentrischen Daten, Nachsorgerichtlinien propagierten [44].

Für die bioptische Sicherung der Diagnose gibt es keine klaren oder gar evidenzbasierten Empfehlungen [49]. Auch in Sarkomzentren mit großer Erfahrung unterscheidet sich die Biopsie methodisch und variiert zwischen Inzisions- oder Stanzbiopsie, teilweise in Abhängigkeit von der vorhandenen Infrastruktur. Kohorten, die eine Evaluation der Sensitivität der jeweiligen Methode, bzw. vergleichende Studien beinhalten, haben selten über 200 Patienten [49]. In den letzten Jahren publizierte Studien zeigen in kleineren Fallserien die Kontamination des Biopsietraktes mit Tumorzellen und ihren Einfluss auf das onkologische

Ergebnis. Eine 2017 publizierte Arbeit von Barrientos-Ruiz et al. analysiert ein Kollektiv von 180 Patienten, die in unterschiedlichen Zentren biopsiert wurden. Hier zeigte sich bei der Inzisionsbiopsie eine signifikant höhere Kontamination des Biopsietraktes mit malignen Tumorzellen im Vergleich zur Stanzbiopsie. Das spiegelt sich in der relevant höheren Rate von Lokalrezidiven nach stattgehabter Behandlung wieder [3]. Durch die Mischung der Patientenkollektive verschiedener Zentren und damit einer sehr heterogenen Kohorte ist die Aussagekraft dieser Arbeit jedoch eingeschränkt.

Der Einfluss von Grading, Entität und perioperativer multimodaler Behandlung auf die Prognose wurde in mehreren Studien bereits untersucht und hat seinen Eingang in die Therapieentscheidungen gefunden [9, 10]. Jedoch wurde noch nie der mögliche Einfluss der Biopsietechnik und somit der potentiellen Tumorkontamination im Biopsiekanal auf das gesamt- und lokalrezidivfreie Überleben bei Sarkompatienten untersucht.

### **1.3 Behandlungsmethoden der muskuloskelettalen Tumoren**

Bedingt durch unterschiedliche Lokalisationen und Ausbreitung der Tumoren ist eine standardisierte chirurgische Versorgung der Patienten kaum möglich. Jede Tumorsektion bedarf der individuellen Planung. Abgesehen von den etablierten, multimodalen, zentrumsindividuellen Therapieschemata bei z.B. Weichteilsarkomen können bei Entitäten mit typischerweise primären alleinigen chirurgischer Behandlung auch in der interdisziplinären Betrachtung neo-/adjuvante Verfahren sinnvoll sein. Ein gutes Beispiel ist der Riesenzelltumor des Knochens (Osteoklastom). Diese Tumoren führen typischerweise zu ausgedehnten Osteolysen in gelenknahen Abschnitten der langen Röhrenknochen. Dabei handelt es sich um eine lokal aggressive Erkrankung, die regelhaft chirurgisch mittels aggressiver Kürettage und ggf. Adjuvantien versorgt wird. Bei kritischen Lokalisationen oder großen Ausdehnungen könnte die alleinige chirurgische Therapie den Erhalt des Gelenkes oder gar der gesamten Extremität gefährden. Daher wird in solchen Fällen zunehmend eine neoadjuvante Behandlung mit einem Antikörper für Receptor-Activator NF- $\kappa$ B Liganden (RANKL; Denosumab) diskutiert [38]. Das Medikament bewirkt eine Inaktivierung der Knochenmakrophagen (Osteoklasten oder auch Riesenzellen genannt) an. Dies resultiert in einer Rekalzifikation der Osteolyse und gewährt eine bessere Chance des Erhalts des betroffenen Knochen-/Gelenkabschnittes. Ähnliche Riesenzellen lassen sich auch in anderen lokal aggressiven Tumoren des Knochens finden. Die Effektivität einer solchen Behandlung bei anderen

aggressiven Läsionen des Knochens (z.B. der aneurysmalen Knochenzysten) ist bis dato nicht oder nur an geringen Fallzahlen untersucht [12, 37].

Eine vollständige Tumorresektion ist ein wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Sarkombehandlung. Traditionell wurde eine radikale Kompartimentresektion angestrebt, was jedoch häufig im Konflikt mit dem Erhalt der Extremität und ihrer Funktion steht [1] (s. Abb. 4). Im Laufe der späteren 80er Jahre entwickelte sich der Trend zur weiten Resektion ohne relevante Auswirkung auf das Überleben der Patienten [20, 54]. Die meisten Studien suggerieren einen positiven Einfluss der sicheren und weiten Tumorentfernung auf das lokalrezidivfreie und Gesamtüberleben der Patienten, dies wird jedoch in der Literatur immer wieder kontrovers diskutiert [52]. So konnte sich in den letzten Jahrzehnten bei einzelnen Entitäten der low-grade Sarkome (atypisches Lipom, atypischer kartilaginärer Tumor) die marginale Resektion durchsetzen [17, 41].

Platzhalter für Abbildung 4.

Quelle: Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical orthopaedics and related research* 1980(153):106-120.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 4: Definition der Resektionsränder bei Entfernung der Weichteil- und Knochtumoren (aus [14]).

Trotz der teilweise sehr intensiven Forschung im Bereich der Sarkome, bestehen immer noch große Lücken und Dissens in der Beurteilung einzelner Subentitäten. Ein Beispiel dafür ist die Uneinigkeit in der Beurteilung der Aggressivität der bereits erwähnten Klarzellchondrosarkome und in ihrer Behandlungsstrategie. Die bisher größte veröffentlichte Serie umfasst 47 Fälle [8]. Bis heute ist keine Studie publiziert, die das Verhalten dieser Tumoren analysiert und eine valide Therapieempfehlung abgibt. Selbst bei Experten der Tumororthopädie besteht keine Einigkeit in der Aggressivität der operativen Herangehensweise bei diesen Tumoren.

Der Resektion der muskuloskelettalen Tumoren kommt eine Schlüsselrolle in der Behandlung zu. Dies führt teilweise zu großen Defekten in der betroffenen Region. Während in den Weichteilen sehr häufig keine Rekonstruktion notwendig ist, müssen die Knochendefekte meist rekonstruiert werden. Dabei wird grundsätzlich zwischen zwei Rekonstruktionsansätzen

unterschieden: endoprothetischer und biologischer Knochen- und/oder Gelenkersatz. Eine Methode, die eine sichere Rekonstruktion, eine zügige Belastbarkeit und eine gute Funktion der Extremität erlaubt, sind Tumorendoprothesen. Modular zusammengesetzt, gewährleisten sie eine nahezu ideale Rekonstruktion des Gelenkes oder der Knochenabschnitte (s. Abb. 5). Langfristige Ergebnisse zeigen jedoch, dass durch die große Metalloberfläche die Implantate für Superinfektionen anfällig sind. Schon ohne eine adäquate Ursache beträgt das Infektionsrisiko 1% pro Lebensjahr [19]. Biologische Rekonstruktionsverfahren bieten eine Alternative. Kommt es zur Regeneration des Konstruktes und Durchbauung des Knochens, entfallen die typischen langfristigen Risiken der endoprothetischen Rekonstruktion, wie zum Beispiel das Risiko der Prothesenlockerung. Hier steht eine breite Palette an möglichen Rekonstruktionsmöglichkeiten zur Verfügung: Rekonstruktion mit Allograft, autologem Transplantat, Masquelet-Technik, Kallusdistraction und nicht zuletzt Replantation der bestrahlten Knochenresektate (s. Abb. 6). Nur kleine Serien mit Kohorten unter 20 Patienten wurden bisher hinsichtlich der mittel- und langfristigen klinischen Ergebnisse evaluiert.



Abbildung 5: Endoprothetische Rekonstruktion des Hüftgelenkes und proximalen Femurs nach der Resektion einer Bronchialkarzinom-Metastase am linken proximalen Femur.

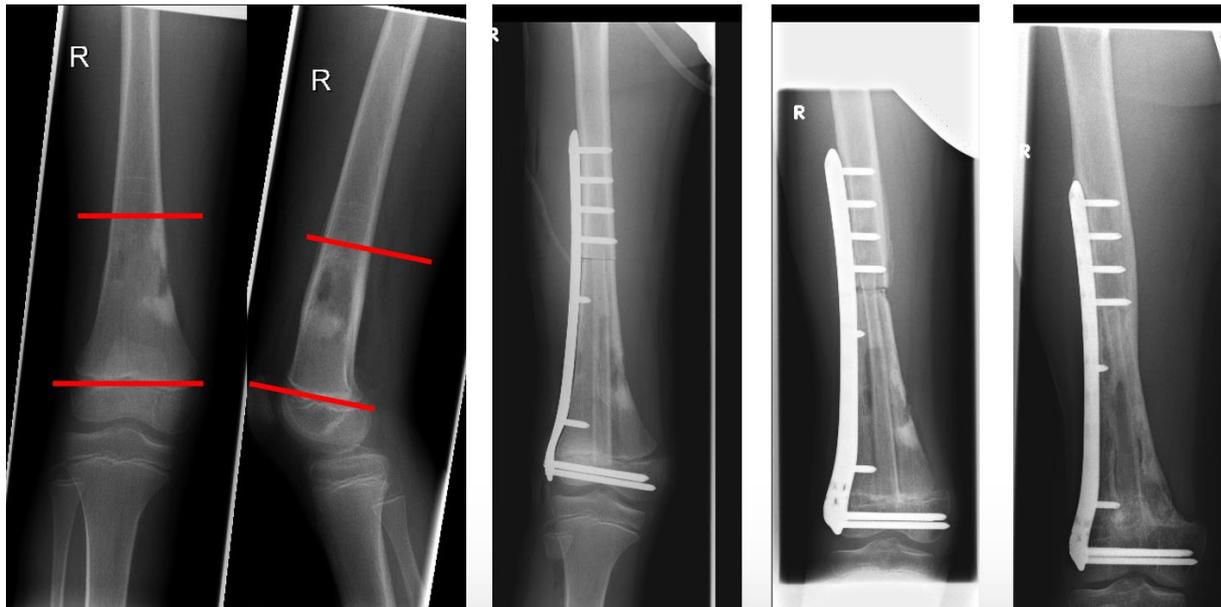


Abbildung 6: Rekonstruktion des distalen Femurs mit Hilfe der Replantation des bestrahlten Autografts (Resektat des distalen Femurs) unter Kombination mit autologer Fibula und Plattenosteosynthese bei einem Osteosarkom.

Die Frage der Auswirkungen der Behandlungen auf die Lebensqualität der Patienten ist sehr wichtig. Mit der Entwicklung neuerer Behandlungstechniken ist der Extremitätenerhalt in einem immer größeren Anteil der Patienten möglich [43, 51]. Doch zeigen sich die aufwendigen Rekonstruktionen häufig anfällig für Komplikationen. Erstaunlicherweise zeigen dabei Patienten mit ablativen Verfahren das gleiche Niveau der Zufriedenheit mit ihrer Lebensqualität, wie jene Patienten mit Extremitätenerhalt [56]. Ob sich diese Ergebnisse auch auf die einzelnen OP-Techniken übertragen lassen, bleibt unklar. Als Beispiel sei die (partielle) Scapularesektion angeführt. Bisher sind in der Literatur lediglich einzelne Fallserien mit geringen Fallzahlen zu finden [40]. Diese beschreiben zwar teilweise die postoperative Funktion und Patientenzufriedenheit, es sind allerdings keine Arbeiten zu finden, die den Einfluss des Erhalts der einzelnen Muskeln des Schultergürtels auf seine Restfunktion beschreiben.

Die oben genannten Zahlen und Fakten verdeutlichen die Probleme in der Diagnostik und Therapie der primären Knochen- und Weichteiltumoren. Entsprechend sollte sowohl die Diagnostik wie auch die Therapie der primären muskuloskelettalen Tumoren in spezialisierten Zentren mit hoher Fallzahl erfolgen. Dies verbessert signifikant die Qualität der Versorgung und das Behandlungsergebnis bei Sarkompatienten [9, 34]. In Deutschland setzt die Entwicklung dieser Zentren langsam ein. Eines dieser Zentren ist das SarkUM, das Zentrum für Weichteil- und Knochentumoren am LMU Klinikum. Der Schwerpunkt Tumororthopädie

der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie ist wesentlicher Bestandteil dieses Zentrums. In den letzten zwei Jahrzehnten fand hier die intensive Forschung zu Grundlagen und der klinischen Versorgung statt. Über Jahrzehnte konnten klinische Erfahrungen und Patientendaten von teilweise sehr seltenen Tumorerkrankungen des muskuloskelettalen Apparates in nun vorliegend relevanten Fallzahlen gesammelt werden.

In diese Habilitationsarbeit fließen die Auswertungen der Ergebnisse in der Diagnostik und Therapie aus dem Schwerpunkt Tumororthopädie (Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, LMU Klinikum) als monozentrische Studien ein. Die Daten der Patientenkohorte sind seit 1980 erfasst. Für die durchgeführten Studien liegen die entsprechenden Voten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU vor.

## **2. Zielsetzung der kumulativen Habilitationsarbeit**

Die in der Einleitung genannten Fakten und Sachverhalte zeigen, dass die Diagnostik und Therapie der seltenen primären muskuloskelettalen Tumoren nur unzureichend auf evidenzbasierten Empfehlungen aufbaut. Das Ziel dieser kumulativen Habilitationsarbeit ist in einzelnen Bereichen der Diagnostik und Therapie muskuloskelettaler Tumorerkrankungen die aktuellen Daten zu evaluieren, um evidenzbasierte Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie abzuleiten. Des Weiteren werden in einzelnen Projekten Daten zur Lebensqualität der betroffenen Patienten erhoben und analysiert.

Folgende Projektarbeiten wurden zur Erörterung der Fragestellungen im Rahmen der Habilitationsarbeit durchgeführt:

1. Evaluation und Verbesserung von diagnostischen Maßnahmen bei seltenen muskuloskelettalen Tumorerkrankungen:
  - # 1: Relative Genauigkeit der Stanzbiopsien und Inzisionsbiopsien bei muskuloskelettalen Sarkomen.
  - # 2: Einfluss der Biopsieart (Stanzbiopsie vs. Inzisionsbiopsie) auf das Risiko eines Lokalrezidivs und das lokalrezidivfreie Überleben bei muskuloskelettalen Sarkomen.
  - # 3: Myxoide Liposarkome: Ungewöhnliche Metastasierungsmuster.
2. Evaluation und Verbesserung der Therapie bei seltenen muskuloskelettalen Erkrankungen:
  - # 4: Aneurysmale Knochenzysten: Ergebnisse der off-label Behandlung mit Denosumab.

# 5: Klarzellchondrosarkome: Unterschätzte Tumoren.

# 6: Technik und Ergebnisse nach orthotoper Replantation von extrakorporal bestrahlten autologen Knochentumorresektaten mit und ohne Fibulaaugmentation bei Extremitätentumoren.

# 7: Funktionelle Ergebnisse nach tumorbedingter Scapularesektion.

### 3. Wissenschaftliche Projekte der kumulativen Habilitationsarbeit

#### # 1: Relative Genauigkeit der Stanzbiopsien und Inzisionsbiopsien bei muskuloskelettalen Sarkomen

Klein A, Fell T, Birkenmaier C, Fromm J, Jansson V, Knösel T, Dürr HR.

Relative Sensitivity of Core-Needle Biopsy and Incisional Biopsy in the Diagnosis of Musculoskeletal Sarcomas. Cancers (Basel). 2021 Mar 19;13(6):1393. doi: 10.3390/cancers13061393.

#### Hintergrund

Sarkome des muskuloskelettalen Apparates sind seltene Entitäten und machen ca. 3 % aller malignen Tumorerkrankungen der Erwachsenen aus [47]. Dadurch bedingt ist die Diagnostik der Tumoren häufig verzögert. Wurde in der radiologischen Abklärung der Verdacht auf ein Weichteil- oder Knochensarkom geäußert, muss die Diagnose mittels Biopsie gesichert werden. Zu diesem Zweck gibt es zwei standardisierte Verfahren: die Stanzbiopsie oder die Inzisionsbiopsie (s. Abb. 7).

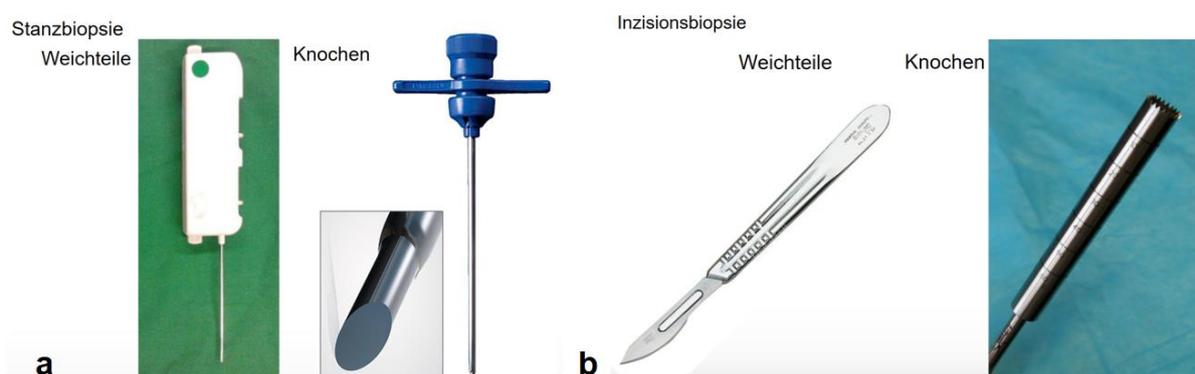


Abbildung 7: a) Instrumente für die Durchführung einer Stanzbiopsie b) Instrumente für die Durchführung einer Inzisionsbiopsie.

Die Präferenz für die Benutzung der jeweiligen Biopsiemethode ist sehr stark von einzelnen Personen/Zentren oder ihrer Infrastruktur abhängig. Vergleichende Studien zur Untersuchung der Sensitivität der jeweiligen Methode liegen mit Fallzahlen deutlich unter 100 vor [7]. Zwar

geht aus dem zitierten Review eine vergleichbare Sensitivität der Stanz- und Inzisionsbiopsie hervor, jedoch waren die untersuchten Patientenkollektive sehr heterogen und schlossen sowohl die benignen, als auch die malignen Diagnosen ein. Andere Autoren berichten über ein deutlich erhöhtes Komplikationsrisiko bei der Inzisionsbiopsie [49]. Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war entsprechend, die Sensitivität der jeweiligen Biopsiemethode im homogenen, monozentrischen Kollektiv der Sarkompatienten mit der Beteiligung von Knochen und Weichteilen an Extremitäten zu vergleichen.

### **Patienten und Methoden:**

Im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Arbeit wurden Patienten ausgesucht und in die Studie eingeschlossen, die am Sarkomzentrum des LMU Klinikums bei Verdacht auf ein Sarkom der Extremitäten und Beckenregion biopsiert und nach der eventuellen neoadjuvanten Behandlung im Sinne einer Tumorsektion zwischen 2003 und 2017 reseziert wurden. Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen die Sarkomdiagnose nach der Tumorsektion bestätigt wurde.

Traditionell hat die Stanzbiopsie einen hohen Stellenwert am hiesigen Tumorzentrum. Der Algorithmus der Diagnostik im Sarkomzentrum berücksichtigt diese primär bei gut zugänglichen Tumoren. Bei Nähe zu den Gefäß-Nerven-Strängen besteht die Möglichkeit der CT- oder Ultraschallsteuerung. Eine Inzisionsbiopsie wurde bei Patienten durchgeführt, bei denen eine Stanzbiopsie inkonklusiv oder die Tumoren in der Nähe von kritischen anatomischen Strukturen lokalisiert waren. Alle Biopsien wurden durch zwei erfahrenen Tumororthopäden durchgeführt. Die histologische Begutachtung erfolgte von zwei Sarkompathologen. In der Befundung der Biopsien und endgültigen Tumorsektaten wurden Parameter wie „Entität“ und „Dignität“ anhand der gültigen WHO-Klassifikation für muskuloskeletale Tumoren evaluiert. Des Weiteren wurde das Grading der Tumoren nach FNCLCC (Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer, Paris, France [11]) in der Biopsie und dem Tumorsektat verglichen (sofern nicht neoadjuvant vorbehandelt).

### **Ergebnisse:**

Insgesamt wurden in 417 Fällen 472 Biopsien durchgeführt. 409 (68,7%) wurden in primären Tumoren durchgeführt, 63 (10,3%) bei rezidivierenden Tumoren. 258 (55%) Biopsien erfolgten an Weichteiltumoren, 214 (45%) an Knochen. Insgesamt waren 351 (74,4%) Biopsien Stanzbiopsien, 121 (25,6%) Inzisionsbiopsien. In 352 von 417 Patienten (84,4%) konnte die Diagnose eines Sarkoms beim ersten Versuch gestellt werden. Insgesamt mussten 51 Patienten

ein zweites Mal und 2 ein drittes Mal aufgrund einer inkonklusiven Histologie biopsiert werden. Der Anteil der wiederholten Biopsien war in der Gruppe der Stanzbiopsien signifikant höher, als bei den Inzisionsbiopsien ( $n = 50$  von  $351$  (14,2%) vs.  $n = 5$  von  $121$  (4,1%;  $p = 0,003$ ). In  $404$  Patienten (96,9%) wurde schließlich die Diagnose eines Sarkoms gestellt. In  $13$  Fällen (3,1%) konnte auch in den wiederholten Biopsien keine Diagnose eines Sarkoms gesichert werden. Diese Fälle wurden jedoch beim radiologischen Verdacht auf ein Sarkom primär reseziert.

Weitere Ergebnisse, auch in einzelnen Sarkomsubtypen, sind in der Tabelle 1 gezeigt. Zusammenfassend konnten keine Vorteile für eine Biopsiemethode bei der Bestimmung von Entität, Dignität und des Gradings gefunden werden. Einzige Ausnahme waren die Chondrosarkome: in der Bestimmung der Dignität hatte die Inzisionsbiopsie einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Stanzbiopsie ( $p=0,024$ ).

Platzhalter für Tabelle 1.

Quelle: Klein A, Fell T, Birkenmaier C, Fromm J, Jansson V, Knösel T, Dürr HR: Relative Sensitivity of Core-Needle Biopsy and Incisional Biopsy in the Diagnosis of Musculoskeletal Sarcomas. *Cancers* 2021, 13(6).

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Tabelle 1: Sensitivität unterschiedlicher Biopsiearten bei einzelnen Subentitäten der Sarkome (CNB: Stanzbiopsie; IB: Inzisionsbiopsie;  $p < 0,05$ ) aus [26].

### **Schlussfolgerung:**

Die untersuchten Biopsiemethoden zeigen mit Ausnahme der Chondrosarkome keine signifikanten Unterschiede der Sensitivität in der Bestimmung der Parameter „Entität“, „Dignität“ und „Grading“. In Anbetracht des in der Literatur belegten höheren Komplikationsrisikos und einer potentiell höheren Kontamination mit Tumorzellen bei der Inzisionsbiopsie sollte die Stanzbiopsie als primäre Methode der Wahl zur Diagnostik eines muskuloskelettalen Sarkoms verwendet werden. Lediglich in der Diagnostik der Chondrosarkome sollte eine Inzisionsbiopsie präferiert werden.

## **# 2: Einfluss der Biopsieart (Stanzbiopsie vs. Inzisionsbiopsie) auf das Risiko eines Lokalrezidivs und das lokalrezidivfreie Überleben bei muskuloskelettalen Sarkomen.**

**Klein A**, Birkenmaier C, Fromm J, Knösel T, Di Gioia D, Dürr HR.

Sarcomas of the extremities and the pelvis: comparing local recurrence after incisional and after core-needle biopsy. *World J Surg Oncol*; 2022 Jan 11;20(1):14. doi: 10.1186/s12957-021-02481-2.

### **Hintergrund:**

In der vorausgegangenen Arbeit konnte von uns gezeigt werden [26], dass die Stanzbiopsie und Inzisionsbiopsie in ihrer Aussagekraft in Hinsicht auf Bestimmung der Parameter „Entität“, „Dignität“ und „Grading“ in der Sarkomdiagnostik vergleichbar sind. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die Studien anderer Arbeitsgruppen [49, 55]. Weiterführende Arbeiten anderer Autoren konnten im Biopsiekanal nach Stanzbiopsien keine relevante Tumoraussaat detektieren [6, 42]. Daraus resultierte der allgemeine Konsens, dass der Biopsietrakt nach einer Stanzbiopsie nicht exzidiert werden muss. Bei den Inzisionsbiopsien hingegen konnte in einer histologischen Untersuchung der exzidierten Biopsietrakte ein relevanter Tumorzellennachweis und später im klinischen Verlauf ein höheres Risiko für ein Lokalrezidiv gezeigt werden [3]. Als klinische Konsequenz daraus etablierte sich im Alltag die Notwendigkeit der weiten Resektion des Biopsietraktes nach Inzisionsbiopsien. Dies kann wiederum zu einem höheren Verlust der umliegenden Weichteilmasse mit konsequenterweise höherer Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer plastischen Deckung nach Sarkomresektion führen. Bisher fehlen jedoch Studien, die den Einfluss der Biopsieart auf das Risiko eines Lokalrezidivs untersuchten.

Das Ziel dieser Arbeit war es entsprechend, den Einfluss der Biopsieart (Stanzbiopsie vs. Inzisionsbiopsie) auf das Risiko eines Lokalrezidivs und das lokalrezidivfreie Überleben nach weiter Sarkomresektion von Weichteile und Knochen der Extremitäten und des Beckens zu untersuchen.

### **Patienten und Methoden:**

Im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven Studie wurden die Patienten mit folgenden Parametern eingeschlossen:

- Finale Diagnose eines Sarkoms der Knochen oder Weichteile an Extremitäten oder Becken
- Biopsie und Tumorresektion wurden an unserem Zentrum durchgeführt
- Weite (R0-) Resektion des Tumors konnte erreicht werden

- Nachbeobachtungszeit mindestens sechs Monate

174 Patienten konnten eingeschlossen werden, alle zwischen 2013 und 2018 an unserem Zentrum behandelt. Die Patienten wurden posttherapeutisch prospektiv beobachtet und relevante klinische Daten erfasst. Patienten mit Resektionen, bei denen der Tumor randbildend war (R1 oder R2), wurden von dieser Arbeit ausgeschlossen. Alle Biopsien wurden von zwei erfahrenen Tumororthopäden durchgeführt. Gut zugängliche Tumoren wurden primär der Diagnostik mittels Stanzbiopsie zugeführt, bei kritischer Lage neben den Gefäß-Nerven-Straßen oder tiefer Lage wurde die Stanzbiopsie als Ultraschall- oder CT-gesteuerte Biopsie realisiert. In Fällen, in denen die Stanzbiopsie das Risiko der Perforation kritischer Strukturen mit sich brachte, wurde eine Inzisionsbiopsie indiziert. Nach Stanzbiopsien wurde der Biopsietrakt routinemäßig belassen, nach Inzisionsbiopsien immer mit einem Sicherheitsabstand von ca. 2 cm in alle Richtungen weit reseziert. Die prospektive Erfassung der Daten erfolgte im Rahmen der onkologischen Nachsorge standardisiert. Primär wurden MRT der betroffenen Region und CT Thorax-Untersuchungen durchgeführt.

### **Ergebnisse:**

174 Patienten wurden eingeschlossen. 12 Patienten hatten eine Nachbeobachtungszeit von < 6 Monaten und wurden nicht eingeschlossen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 55,6 Monate (7-103 Monaten). Das durchschnittliche Alter betrug 52,9 Jahre (10-86 Jahre). 137 Biopsien (84,6%) waren Stanzbiopsien, 25 (15,4%) Inzisionsbiopsien. In 70 Fällen (43,2%) waren die Knochen, in 92 (56,8%) die Weichteile betroffen. Eine neoadjuvante Vorbehandlung (Bestrahlung und/oder Chemotherapie) erhielten 118 Patienten (72,8%). In der Nachbeobachtungszeit entwickelten 22 Patienten (13,6%) ein Lokalrezidiv in durchschnittlich 28,7 Monaten (4-48 Monate) nach der Tumorsektion. Im weiteren Verlauf werden die Knochen- und Weichteilsarkome differenziert betrachtet.

### Knochensarkome:

70 Patienten mit Knochensarkomen wurden in diese Studie eingeschlossen. 58 (82,9%) wurden mittels Stanzbiopsie diagnostiziert. Es kam zu 11 Rezidiven (15,7 %). 10 von ihnen traten nach einer Stanzbiopsie auf (17,2 %), eines nach einer Inzisionsbiopsie (8,3%;  $p=0,675$ ). Das mediane lokalrezidivfreie Überleben bei Stanzbiopsien betrug 49,5 Monate, bei Inzisionsbiopsien 69,1 ( $p=0,476$ , s. Abb. 8).

Platzhalter für Abbildung 8.

Quelle: Klein A, Birkenmaier C, Fromm J, Knösel T, Di Gioia D, Dürr HR: Sarcomas of the extremities and the pelvis: comparing local recurrence after incisional and after core-needle biopsy. World journal of surgical oncology 2022, 20(1):14.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 8: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit Knochensarkomen in Abhängigkeit von der Biopsieart ( $p=0,476$ ; aus [25]).

#### Weichteilsarkome:

Von 92 Patienten mit Weichteilsarkomen wurden 79 (85,9 %) durch eine Stanzbiopsie diagnostiziert. Von jenen entwickelten 10 Patienten (12,7 %) ein Lokalrezidiv, einer von 13 Patienten nach Inzisionsbiopsie (7,7 %;  $p=0,517$ ). In der Analyse des rezidivfreien Überlebens konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p=0,610$ ) gezeigt werden (s. Abb. 9).

Platzhalter für Abbildung 9.

Quelle: Klein A, Birkenmaier C, Fromm J, Knösel T, Di Gioia D, Dürr HR: Sarcomas of the extremities and the pelvis: comparing local recurrence after incisional and after core-needle biopsy. World journal of surgical oncology 2022, 20(1):14.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 9: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit Weichteilsarkomen in Abhängigkeit von der Biopsieart ( $p=0,611$ ; aus [25]).

In beiden Gruppen konnte weder in der univariaten, noch in der multivariaten Analyse der signifikante Einfluss des Biopsietypes (in Abhängigkeit von Faktoren „neoadjuvante Vorbehandlung“, „Grading“ oder „Entität“) auf das Risiko des Lokalrezidivs oder das lokalrezidivfreie Überleben gezeigt werden.

#### **Zusammenfassung:**

In dieser weltweit größten Serie zu dieser Fragestellung konnten wir zeigen, dass die Entscheidung zwischen der Stanz- und Inzisionsbiopsie das Risiko eines Lokalrezidivs nach

Sarkomresektionen nicht beeinflusst. Voraussetzung dafür ist die weite Exzision des Biopsiekanals nach der Inzisionsbiopsie. Weitere Faktoren, wie Entität, multimodale neoadjuvante Therapie oder Grading des Sarkoms beeinflussen ebenfalls das Risiko eines Lokalrezidivs in Hinsicht auf die Biopsieart nicht. Basierend auf diesen Ergebnissen, ist die Exzision des Biopsietraktes nach Stanzbiopsie nicht notwendig.

### **# 3: Myxoide Liposarkome: Ungewöhnliche Metastasierungsmuster und entsprechend adaptierte Diagnoseverfahren.**

Dürr HR, Rauh J, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Roeder F, Jansson V, **Klein A.**

Myxoid liposarcoma: local relapse and metastatic pattern in 43 patients. BMC Cancer. 2018 Mar 20;18(1):304.

#### **Hintergrund:**

Das Liposarkom ist die zweithäufigste Entität unter den Weichteilsarkomen. 30-50% von ihnen sind vom myxoiden Subtyp. Diesen Subtyp zeichnet die Gentranslokation t(12:16) aus. In einigen Fällen können auch Rundzellen diagnostiziert werden, bei denen ein Anteil von über 5% sich besonders ungünstig auf die Prognose der Patienten auswirkt [2]. Bereits im Vorfeld berichtete Spillane et al. in einer Fallserie über den außergewöhnlichen Metastasierungsweg der myxoiden Liposarkome im Retroperitoneum und Knochen der kontralateralen Extremitäten [45]. Das Ziel dieser retrospektiven Studie war die Evaluation des Metastasierungsmusters, der lokalen Kontrolle und des Überlebens der Patienten mit myxoiden Liposarkomen.

#### **Patienten und Methoden:**

Im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Arbeit konnten 43 Patienten mit myxoiden Liposarkom der Extremitäten eingeschlossen werden. Die Behandlungen erfolgten zwischen 1983 und 2017. 37 Patienten wurden nach 2005 behandelt. Ebenfalls 37 Patienten wurden an einem primären Tumor behandelt, sechs bei rezidivierenden Erkrankungen. Im prätherapeutischen Setting wurde als standardisierte radiologische Abklärung eine MRT der betroffenen Region und ein CT Thorax durchgeführt. Die Patienten wurden nach der Therapie bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen im Rahmen der onkologischen Nachsorge beobachtet. Die klinischen Daten wurden retrospektiv erfasst. Das Gesamt- und tumorfreie Überleben der Patienten wurden kalkuliert.

**Ergebnisse:**

Das durchschnittliche Alter der Patienten war 48,6 Jahre. In 40 Fällen war die untere Extremität betroffen. In 31 Fällen gelang die weite Resektion des Tumors, in 12 Fällen waren die Schnittträger kontaminiert. 14 der Tumoren waren hochdifferenziert. 9 Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum, 4 von ihnen an Metastasen. Das lokalrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 82%. 4 (9,3%) entwickelten ein Lokalrezidiv: Alle 4 Fälle waren nicht im Gesunden (R1) reseziert (Lokalrezidiv in 4/12 R1, 0 von 31 R0;  $p = 0,0034$ ). Das Gesamtüberleben betrug 81% nach 5 Jahren und 72% nach 10 Jahren (Abb. 10). In der multivariaten Analyse zeigte sich das Grading als einzig signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben ( $p=0,0239$ ). In der univariaten Analyse waren die Faktoren „Alter über 48 Jahre“ und „Auftreten von Fernmetastasen“ signifikante Faktoren für die Verschlechterung des Gesamtüberlebens. Bei diesen Tumoren konnte ein atypisches Metastasierungsmuster im Vergleich zur anderen Liposarkomen festgestellt werden. Viele Metastasen waren im Knochen, vor allem in der Wirbelsäule und im Beckenknochen lokalisiert und konnten in der CT teilweise nicht identifiziert werden. Die sonst typischen pulmonalen Läsionen waren eher selten. Das Auftreten von Fernmetastasen beeinflusste hochsignifikant ( $p<0,0001$ ) das Gesamtüberleben der Patienten. Alle vier Patienten verstarben an der disseminierten Metastasierung nach einer medianen Zeit von 33 Monaten. Auffällig an der Detektion der knöchernen Metastasen war, dass diese kaum bis gar nicht den Knochen lysierten und somit in der CT nicht detektierbar waren. Auch das Fehlen eines erhöhten Tracer-Uptakes in der FDG-PET-CT verursachte eine falsch negative Befundung der Untersuchung. Lediglich in der MRT konnten die Knochenmetastasen mit hoher Sensitivität diagnostiziert werden.

Platzhalter für Abbildung 10.

Quelle: Dürr HR, Rauh J, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Roeder F, Jansson V, Klein A: Myxoid liposarcoma: local relapse and metastatic pattern in 43 patients. BMC cancer 2018, 18(1):304.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus und Lokalrezidiv (aus [13]).

**Zusammenfassung:**

Zusammenfassend zeigen die Patienten mit myxoiden Liposarkomen im Allgemeinen eine gute Prognose. Das gesamte Überleben der Patienten betrug 72 % nach zehn Jahren. In 9% der Fälle kam es zu Lokalrezidiven (allesamt R1 reseziert). Die Durchführung einer lokalen Bestrahlung wirkte sich positiv auf die Prognose aus. Das ungewöhnliche an dieser Entität ist das atypische Metastasierungsmuster mit primärer Aussaat in den Weichgeweben, abdominellen Organen und Knochen (primär Wirbelsäule, Becken und kontralaterale Extremität). Aufgrund einer hohen Versagerquote in der konventionellen Nachsorge mittels CT sollte bei Patienten nach überstandener Erkrankung die Nachsorge mittels CT Thorax und erweiterter MRT Diagnostik der gesamten Wirbelsäule, des Beckens, bei Lokalisation in der unteren Extremität und zusätzlich der gesamten betroffenen Extremität empfohlen werden.

**# 4: Aneurysmale Knochenzysten: Ergebnisse einer off-label Behandlung mit Denosumab.**

Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, Knösel T, Birkenmaier C, Jansson V, **Klein A.**

Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Oct 20;20(1):456. doi: 10.1186/s12891-019-2855-y.

**Hintergrund:**

Die aneurysmalen Knochenzysten sind lokal aggressive benigne Neoplasien, die unter anderem Riesenzellen vom Osteoklastentyp enthalten. In ca. 75% der Fälle ist eine Translokation am USP 6-Gen nachweisbar [4]. Diese Läsionen können in großer Ausdehnung an kritischen Knochenlokalisationen auftreten, in denen die typischerweise indizierte operative Therapie einen relevanten Funktionsverlust oder Einschränkungen mit sich bringen würde. Aufgrund der histologischen Ähnlichkeit mit Riesenzelltumoren der Knochen wurden in letzten Jahren Einzelfallberichte über Erfahrungen der Denosumabbehandlung bei aneurysmalen Knochenzysten veröffentlicht [28, 37]. Denosumab ist ein aus der Osteoporosetherapie bekannter monoklonaler Antikörper, der sich an spezifische RANKL (cytokine receptor activator of nuclear faktor- $\kappa$ B ligand) bindet und somit die Differenzierung von Osteoklasten aus ihren Vorläuferzellen und ihre Aktivierung über RANK-Rezeptoren und somit ihre Funktion hemmt [5]. Der Ansatz dieser (neoadjuvanten) Therapie ist die (präoperative) Stabilisierung des meist stark ausgedünnten Knochens mit dem Ziel der besseren intraläsionalen Resektabilität oder dauerhaften Befundkontrolle bei nicht operablen Läsionen

(oder mit hohem Risiko des operativ bedingten Funktionsverlustes eingehend, zum Beispiel am Sakrum). Das Ziel dieser Arbeit war, das eigene Patientenkollektiv zu analysieren und Therapieverläufe zu dokumentieren.

### **Patienten und Methoden:**

Wir konnten 6 Patienten mit aneurysmalen Knochenzysten an anatomisch kritischen Lokalisationen mit Denosumabtherapie in diese Studie einschließen (behandelt zwischen 2011 und 2018), 4 davon waren weiblich. Das durchschnittliche Alter war 17 Jahre. Zwei der Läsionen waren im Sakrum, jeweils eine im distalen Radius, Femur, Talus und Becken. Die Behandlung wurde mit 120 mg Denosumab nach folgendem Schema durchgeführt: Einmalgaben an Tagen 1, 8, 15 und 29, und dann alle 4 Wochen. Additiv wurde Calcium und Vitamin D appliziert. Der Therapieverlauf wurde meist mittels MRT-Verlaufskontrollen im dreimonatlichen Rhythmus mit teilweise zusätzlichen bedarfsorientierten CT-Kontrollen überwacht.

### **Ergebnisse:**

Beim ersten Patienten mit Läsion des Sakrums wurde Denosumab 12 Monate appliziert, die Läsion heilte aus. Im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren blieb der Patient rezidivfrei. Im zweiten Fall mit sakraler Läsion wurde der Patient über 2 Jahre behandelt. 1 Jahr nach der Beendigung der Therapie kam es zur Reaktivierung des Tumors. Nach der Wiederaufnahme der Behandlung blieb die Läsion bei mehreren Therapieunterbrechungen stabil (s. Abb. 11). Eine Läsion im Talus sprach auf die Behandlung nicht an. Dies führte zur Progredienz der Arthrose und Destruktion im Sprunggelenk und entsprechender chirurgischer Versorgung. Rezidivierende Läsionen im distalen Radius und Femur wurden über ein Jahr mit Denosumab behandelt. Darunter heilten diese aus und blieben über 2, beziehungsweise 3 Jahre in der Nachbeobachtung stabil. In einem Fall eines 7-jährigen Mädchens kam es nach dem Absetzen der über 6 Monate durchgeführten Denosumabtherapie zur therapiebedürftigen Hyperkalzämie als sogenanntes Rebound-Phänomen.

### **Zusammenfassung:**

Denosumab erlaubt eine zusätzliche (neoadjuvante) nicht-operative Behandlungsmethode bei aneurysmalen Knochenzysten in schwierigen Lokalisationen. Eine adjuvante Applikation kann unter Umständen das Risiko des Lokalrezidivs reduzieren. Das Einsetzen des Medikamentes bei aneurysmalen Knochenzysten im Sinne einer Verwendung außerhalb der Zulassung bietet ein zusätzliches Tool. Zu berücksichtigen sind jedoch die potentiellen Risiken der Behandlung,

wie Kiefernekrosen oder reaktive Hyperkalziämie (bei Kindern und Jugendlichen). Darüber müssen die Patienten und ihre Angehörigen ausführlich aufgeklärt werden.

Platzhalter für Abbildung 11.

Quelle: Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, Knösel T, Birkenmaier C, Jansson V, Klein A: Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. BMC musculoskeletal disorders 2019, 20(1):456.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 11: Einfluss der Denosumabtherapie auf die Knochenheilung (A und B vor Therapie, C und D im Verlauf; aus [12]).

## # 5: Klarzellchondrosarkome: Unterschätzte Tumoren.

**Klein A**, Tauscher F, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Knösel T, Jansson V, Dürr HR.

Clear cell chondrosarcoma is an underestimated tumor: Report of 7 cases and meta-analysis of the literature. J Bone Oncol. 2019 Oct 31;19:100267. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100267. eCollection 2019 Dec.

### **Hintergrund:**

Klarzellchondrosarkome sind eine sehr seltene Untergruppe mit einem Anteil von etwa 2,7% aller Chondrosarkome [50]. Bisher wurden die Klarzellchondrosarkome als eher wenig aggressive Tumoren angesehen und sind am häufigsten am proximalen Femur lokalisiert [39]. Typischerweise wachsen sie langsam und werden häufig als benigne interpretiert. Dies führt zu einer verspäteten Diagnostik und Therapieeinleitung. Aufgrund der Seltenheit dieser Subentität ist die Erfahrung in der Therapie sogar in spezialisierten Sarkomzentren limitiert. Die notwendige Aggressivität in der Behandlung dieser Sarkome wird diskutiert. Das langsame Wachstum suggeriert die primäre Einordnung in die low-grade-Gruppe, was bei der typischen histologischen Befundung bestätigt wird. Im Allgemeinen hat sich bei den low-grade Chondrosarkomen (atypische cartilaginäre Tumoren) das intraläsionale chirurgische Vorgehen im Sinne einer Kürettage durchgesetzt [17]. Jedoch zeigen die klinischen Erfahrungen, dass diese Subentität deutlich aggressiver im Sinne von rekurrerender Tumorerkrankung lokal und systemisch auftritt. Dies wird von einigen Fallberichten bestätigt [29, 35].

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des eigenen Patientenkollektivs und ein Review der Daten aus allen publizierten Fällen, um anhand der Überlebenskurven eine Empfehlung zur Therapie der Klarzellchondrosarkome abzugeben.

### **Patienten und Methoden:**

Für diese Arbeit konnten 7 Fälle aus den eigenen Klinik in die Studie eingeschlossen werden. Die klinischen Verläufe dieser Patienten wurden retrospektiv erfasst. Da kaum klinische Serien zur Entität der Klarzellchondrosarkome in der Literaturrecherche zu finden sind, wurde eine Suche in der PubMed-Datenbank mit den Suchworten "clear cell chondrosarcoma" durchgeführt. Es wurden Suchergebnisse mit 233 Fällen angezeigt. Die Arbeiten mit der Tumorlokalisation im Schädel und anderssprachige Arbeiten außer Deutsch und Englisch wurden nicht berücksichtigt. Es konnten 187 Patienten mit klinischen Daten identifiziert und in die Auswertung aufgenommen werden.

### **Ergebnisse:**

Die Daten der eigenen Patienten wurden mit den recherchierten Daten zusammengeführt. Die Patienten wurden zwischen 1976 und 2015 behandelt. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose war 40 Jahre, 2/3 der Patienten waren männlich. Die häufigste Tumorlokalisation war das proximale Femur in 52% der Fälle. Die Behandlungsmodalitäten waren in 153 Fällen (78,9%) bekannt. In 99 Fällen (66,9%) wurde der Tumor im Sinne einer R0-Resektion vollständig entfernt. In 45 Fällen (30,6%) wurde der Tumor intraläsional im Sinne einer R1-Resektion reseziert. In drei Fällen (2%) kam es zu einer inkompletten Tumorentfernung. Die Angaben zum Grading wurden in 61 Fällen gemacht. In ca. 10 % der Fälle konnten dedifferenzierte Areale identifiziert werden.

Das durchschnittliche Follow-up betrug 109 Monate. In der Nachsorge kam es überraschend in 30% der Fälle zu einem Lokalrezidiv, in 20% zu Fernmetastasen. 15% der Lokalrezidive und 20% der Fernmetastasen traten später als 10 Jahre nach der primären Operation auf. Im Falle einer Metastasierung kam es zu einem für Chondrosarkome untypischen Verteilungsmuster. Ein relevanter Anteil der Metastasen war in der Wirbelsäule und anderen zentralen Knochen lokalisiert. Dies entspricht eher dem Verhalten eines hoch aggressiven Tumors. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben betrug nahezu 80%, das tumorfreie 10-Jahres-Überleben 60%. Kontaminierte Resektionsränder ( $p=0.038$ , s. Abb. 12) und das Auftreten von Metastasen ( $p=0.006$ ) reduzierten signifikant das Gesamtüberleben. Das Auftreten eines Lokalrezidivs hing

signifikant vom Resektionsstatus des Tumors ab, mit schlechtem Verlauf bei R1-Resektion ( $p < 0.001$ ).

### **Schlussfolgerung:**

Zusammenfassend stellten wir fest, dass die verbreitete Annahme, Klarzellchondrosarkome können intraläsional reseziert werden ein höheres Risiko einer lokal und systemisch rezidivierenden Erkrankung und ein schlechteres Überleben zeigt. Die erhobenen Daten zeigen, dass Klarzellchondrosarkome eine deutlich aggressivere Entität sind als bisher vermutet. Die hohe Rate an Lokalrezidiven und metastatischen Erkrankungen in über 20% der Fälle treten vor allem in Fällen mit intraläsionalem Vorgehen auf. Daher ist bei der operativen Versorgung eine weite R0-Resektion anzustreben. 15% aller Lokalrezidive und 20% der Metastasen fanden sich zehn Jahre nach der Diagnosestellung. Daher sollte die Nachsorge auch nach diesem Zeitraum fortgeführt werden.

Platzhalter für Abbildung 12.

Quelle: Klein A, Tauscher F, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Knösel T, Jansson V, Dürr HR: Clear cell chondrosarcoma is an underestimated tumor: Report of 7 cases and meta-analysis of the literature. *Journal of bone oncology* 2019, 19:100267.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus ( $p=0,006$ ; aus [27]).

## **# 6: Technik und Ergebnisse nach orthotoper Replantation von extrakorporal bestrahlten autologen Knochentumorresektaten mit und ohne Fibularaugmentation bei Extremitätentumoren.**

**Klein A, Bakhshai Y, Roeder F, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Dürr HR.**

Technique and results after immediate orthotopic replantation of extracorporeally irradiated tumor bone autografts with and without fibular augmentation in extremity tumors. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Aug 31;22(1):750. doi: 10.1186/s12891-021-04629-3.

### **Hintergrund:**

Viele primäre und sekundäre Knochentumoren betreffen die langen Röhrenknochen der Extremitäten. Häufig betreffen die Läsionen die diaphysären und metaphysären Abschnitte des Knochens und bedürfen grundsätzlich der weiten Resektion. Für die Rekonstruktion der entstehenden Knochendefekte stehen die Möglichkeiten einer endoprothetischen oder biologischen Rekonstruktion zur Verfügung. Rekonstruktion mithilfe einer Prothese bringt langfristig die Risiken der Infektion und Lockerung mit sich. So zeigte eine Studie mit Langzeitergebnissen der Endoprothesen bei Tumorerkrankungen, dass allein pro Lebensjahr der Patienten das Risiko einer Infektion von einem Prozent besteht [19]. Dies führt insbesondere bei jungen Patienten zu langfristigen Problemen mit den betroffenen Extremitäten.

So richtet sich der Blick bei der Wahl der Rekonstruktionsmethode insbesondere bei jungen Patienten auf die biologische Rekonstruktion. Hier steht eine Palette an potentiellen Rekonstruktionsmöglichkeiten zur Verfügung: Rekonstruktion mit einem Autograft, Distraction des Knochenkallus, Rekonstruktion mit Allografts und einige weitere Möglichkeiten. Eine dieser Möglichkeiten ist die Replantation eines vom Tumor befallenen Knochensegmentes nach weiter Resektion und intraoperativer Strahlensterilisation. Durch diese erstmalig 1968 beschriebene Technik [46] kann durch die Applikation von 50-300 Gy im Rahmen einer intraoperativen Präparatbestrahlung der intraossäre Tumor zur kompletten Nekrose gebracht werden [53]. Das so sterilisierte Knochensegment kann für die Rekonstruktion des Knochendefektes unter der Hinzunahme einer Osteosynthese verwendet werden. Additiv kann ein Fibulaautograft zur Augmentierung der Rekonstruktion verwendet werden (mit oder ohne Gefäßanschluss). Diese Technik erlaubt eine nahezu ideale anatomische Rekonstruktion des betroffenen Knochens und eine zügige Belastbarkeit der betroffenen Extremität. Jedoch sind in den früheren kleineren Serien auch einige Risiken, wie

Pseudarthrosenbildung, Rekonstruktionsversagen und Infektionen beschrieben [36]. Um diese Risiken zu vermeiden und bessere Vitalität der Rekonstruktion und somit die bessere ossäre Integration zu erreichen, hat sich die Rekonstruktionsaugmentation mit einem Fibulaautograft etabliert [32]. Ein gefäßgestieltes Autograft lässt zwar einen Vorteil im klinischen Ergebnis vermuten, dies bestätigte sich jedoch in den klinischen Studien bisher nicht .

Die Fragestellung dieser Arbeit war, die Behandlungsergebnisse der Knochenrekonstruktion mit bestrahlten Autografts mit oder ohne Fibulaautograftaugmentation zu evaluieren und mögliche Einflussfaktoren auf das Ergebnis zu detektieren.

### **Patienten und Methoden:**

Im monozentrischen, retrospektiven Design konnten 21 Patienten mit 22 Rekonstruktionen evaluiert und in die Analyse aufgenommen werden. Die weite Resektion wurde nach onkologischen Standards durchgeführt. Anschließend wurde das Knochensegment steril eingepackt und mit 300 Gy bestrahlt. Im nächsten Schritt wurde das Knochensegment zubereitet und reimplantiert. In einigen Patienten entschieden wir uns für die Fibulaaugmentation in Inlay-Technik (intraossär), teilweise mit Gefäßanschluss (s. Abb. 13). Die Patienten wurden regelmäßig postoperativ in unserer Ambulanz kontrolliert [31].

Platzhalter für Abbildung 13.

Quelle: Klein A, Bakhshai Y, Roeder F, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Dürr HR: Technique and results after immediate orthotopic replantation of extracorporeally irradiated tumor bone autografts with and without fibular augmentation in extremity tumors. BMC musculoskeletal disorders 2021, 22(1):750

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 13: Die Technik der Knochendefektrekonstruktion mit einem bestrahlten Autograft und Fibulaaugmentation an der Tibiadiaphyse ( aus [23]).

### **Ergebnisse:**

In sechs Fällen erfolgte die operative Versorgung aufgrund einer ossären Oligometastasierung, in den restlichen Fällen lagen primäre Knochentumoren vor. Die häufigste Lokalisation war in

zwölf Fällen das Femur. Die durchschnittliche Follow-up-Zeit betrug 70 Monate (Spanne zwischen 16 und 154 Monaten). Fünf Patienten verstarben in der Nachbeobachtungszeit aufgrund der progredienten Tumorerkrankung. In der gesamten Kohorte waren durchschnittlich 2,54 Revisionen pro Fall notwendig (Spanne zwischen 0 und 8).

Im Verlauf kam es zu einem Lokalrezidiv bei einem Patienten mit Osteosarkom der Femurdiaphyse, das zu einer primären pathologischen Fraktur geführt hat. Dies machte die weite Nachresektion unter der Mitnahme der bereits erfolgten Resektion notwendig. Nach dem Einsetzen einer Tumorprothese ist der Patient bis heute tumorfrei. Alle Patienten konnten extremitätenerhaltend operiert werden.

In zehn von 18 Patienten (55,6%) mit Rekonstruktionen der langen Röhrenknochen kam es zu Komplikationen. Die häufigste in sechs Fällen war die Entwicklung einer Pseudoarthrose und das Versagen der Osteosynthese. In drei Fällen wurde eine Revision aufgrund von Infektionen notwendig, in einem Fall bei einem Hämatom. Es wurde kein Fall einer Autograftfraktur beobachtet. Die komplette Durchbauung der knöchernen Rekonstruktion an langen Röhrenknochen konnte schließlich in 16 von 18 Fällen (88,9%) nach durchschnittlich 13,6 Monaten (Spanne zwischen 4 und 35 Monaten) erreicht werden.

Platzhalter für Abbildung 14.

Quelle: Klein A, Bakhshai Y, Roeder F, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Dürr HR: Technique and results after immediate orthotopic replantation of extracorporeally irradiated tumor bone autografts with and without fibular augmentation in extremity tumors. BMC musculoskeletal disorders 2021, 22(1):750

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 14 Das Ergebnis der Rekonstruktion mit einem bestrahlten Autograft und Fibulaaugmentation am distalen Femur 4 Jahre postoperativ bei einem Osteosarkom (aus [23]).

Von sechs Patienten mit initialer Pseudoarthrose konnten vier zur Ausheilung gebracht werden, ein Patient benötigte eine Revision mit dem Einsetzen einer Endoprothese. Eine Pseudoarthrose

blieb klinisch asymptomatisch und der Patient benötigte keine weitere operative Revision (s. Abb. 14).

In der Literatur wird häufig die Rate der erfolgreichen Ausheilung der Osteotomien von der Lokalisation im entsprechenden Knochensegment abhängig gemacht. In unserer Serie waren von 18 Tumoren in den langen Röhrenknochen elf in der Diaphyse und sieben in der Epi-/Metaphyse lokalisiert. Davon waren 15 Osteotomien in der epi-/metaphysären Zone lokalisiert, 18 in der diaphysären Zone. Das Risiko der Pseudoarthrose unterschied sich jedoch in diesen Zonen nicht ( $p=0,662$ ). Die Länge der Rekonstruktionsstrecke zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko der Pseudoarthrose, jedoch war die Rekonstruktionsstrecke bei Pseudoarthrose länger, als bei erfolgreicher Ausheilung ( $p = 0.229$ ; 16,9 cm vs 12,7 cm). Die Verwendung der Fibulaaugmentation brachte ebenfalls keinen signifikanten Vorteil im Durchbau der Rekonstruktion (s. Tabelle 2).

Platzhalter für Tabelle 2.

Quelle: Klein A, Bakhshai Y, Roeder F, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Dürr HR: Technique and results after immediate orthotopic replantation of extracorporeally irradiated tumor bone autografts with and without fibular augmentation in extremity tumors. BMC musculoskeletal disorders 2021, 22(1):750

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Tabelle 2: Darstellung der univariaten Analyse der möglichen Einflussfaktoren auf die erfolgreiche Durchbauungsrate der Rekonstruktionen (aus [23]).

### **Zusammenfassung:**

Eine etablierte Methode für die Rekonstruktion tumorbedingter Knochendefekte ist die Replantation der bestrahlten Autografts. Die Rate an registrierten Komplikationen ist vergleichbar zu anderen publizierten Arbeiten und anderen alternativen Methoden der Knochenrekonstruktion (zum Beispiel Endoprothesen). Eine mögliche Erklärung für die hohe Rate an Komplikationen in einer Pseudoarthrose könnte die hohe Dosis der intraoperativen Bestrahlung (300 Gy) sein, die ihrerseits zur Destruktion der Proteinstruktur im Knochengewebe führt. In Zukunft kann die intraoperative Bestrahlung mit geringeren Dosen von 100 Gy durchgeführt werden, was einerseits weiterhin in eine große onkologische

Sicherheit bietet, aber andererseits das Risiko einer Pseudoarthrose im späteren Heilungsverlauf reduzieren könnte. Die von uns untersuchte Methode eignet sich aus unserer Sicht insbesondere für junge Patienten mit extraartikulären Knochentumoren. Jedoch müssen die Patienten bereit sein eine längere Behandlungsphase in Kauf zu nehmen.

## **# 7: Funktionelle Ergebnisse nach tumorbedingter Scapularesektion**

**Klein A**, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Roeder F, Jansson V, Dürr HR.

Functional Results After Oncological Scapula Resections. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021 Aug 24;S1058-2746(21)00639-X. doi: 10.1016/j.jse.2021.07.023. Online ahead of print.

### **Hintergrund:**

Bedenkt man die relative Seltenheit der muskuloskelettalen Tumoren, sind die Tumoren in und an der Scapula noch viel seltener. 1,6-2,8 % aller skelettalen Tumoren sind in der Scapula lokalisiert [30]. Die Scapula ist von vielen Muskeln umgeben (unter anderem die Rotatorenmanschette), die entscheidend für die Bewegung im Schultergelenk sind. Ist eine weite Tumorresektion am Schulterblatt indiziert, so müssen häufig diese Muskeln mitreseziert werden. Dies führt zwangsläufig zu einer deutlichen Verschlechterung der Schultergelenkfunktion. Bei den insgesamt sehr seltenen (partiellen) Resektionen am Schulterblatt liegen bisher kaum klinische Berichte über die postoperativen Ergebnisse vor. Zwar ist die Bedeutung der Rotatorenmanschette für die Schultergelenkfunktion groß und bestens bekannt [22], es liegen aber gar keine Erkenntnisse zum Einfluss des Erhalts der einzelnen Muskeln auf die Funktion des Schultergürtels nach partieller oder vollständiger Scapularesektion vor.

Primäres Ziel dieser Analyse war es, die postoperative Schultergelenkfunktion nach kompletter oder partieller Scapularesektion zu erheben. Des Weiteren sollte die Patientenzufriedenheit und Funktion des Schultergelenkes aus subjektiver Sicht des Patienten evaluiert werden. Zusätzlich wurde der Einfluss des Erhalts der einzelnen Rotatorenmanschettenmuskeln auf die postoperative Schultergelenkfunktion evaluiert.

### **Patienten und Methoden:**

Die Daten wurden im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Arbeit erfasst. Zwischen 1995 und 2014 wurden 31 Patienten an einem Tumor der Scapula in unserer Klinik operiert. Das Patientenkollektiv war sehr heterogen, von lokal aggressiven weichteiligen Tumoren mit

Scapulainfiltration bis hin zu primären Knochentumoren reichend. 4 Patienten verstarben an den Folgen der Tumorerkrankung im kurzfristigen Verlauf, daher wurden sie aus der Analyse ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde entweder eine partielle oder eine komplette Scapularesektion durchgeführt. Das Ausmaß der weichteiligen Resektion war durch die Tumorausdehnung vorgegeben.

Die Evaluation der postoperativen Schultergelenkfunktion erfolgte mithilfe von zwei Skalen: dem Musculoskeletal Tumor Society Scoring System (MSTS-score) und dem Toronto Extremity Salvage Score (TESS-Score). Der MSTS-Score wurde in Form eines Fragebogens entwickelt, der die subjektive Einschätzung des Patienten von Schmerzniveau, Funktion im Schultergelenk, emotionale Akzeptanz des funktionellen Ergebnisses, Handpositionierung, manuelle Geschicklichkeit und Fähigkeit zur Armhebung abfragt. Der TESS-Score ist der funktionelle Score, der darauf abzielt, objektiv die Schultergelenkfunktion anhand von 28 Fragen zur täglichen Aktivität unter Benutzung des Schultergelenkes einzuschätzen. Des Weiteren wurde die Auswirkung von erhaltenen Rotatorenmanschettenmuskeln auf die Funktion des Schultergelenkes evaluiert.

### **Ergebnisse:**

In 23 von 31 Fällen wurde eine partielle Scapularesektion durchgeführt, in den restlichen 8 eine komplette Scapulektomie. Die meisten Tumoren waren Chondrosarkome (n=11). Vier Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da sie innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ an den Folgen der Tumorerkrankung verstarben. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 88 Monate (Spanne zwischen 7 und 240 Monaten). In der Befragung der Patienten, konnte der MSTS-Score durchschnittlich 83,3% (23-100%) ermittelt werden. In der Erhebung des TESS-Score konnten durchschnittlich 81,1% (20,4-100%) der möglichen Punkte erreicht werden. Der Vergleich der Gruppe der partiellen und kompletten Scapularesektionen zeigte einen signifikanten Unterschied im MSTS-Score ( $p=0.047$ ): während die Patienten mit der partiellen Scapularesektion durchschnittlich 86,7% (46,3-100%) erreichten, konnten die Patienten nach der kompletten Scapulektomie lediglich 65% (23,3-83,3%) erzielen. Beim TESS-Score waren die Ergebnisse ähnlich, jedoch ohne relevante Signifikanz ( $p=0,065$ ; s. Abb. 15).

Platzhalter für Abbildung 15.

Quelle: Klein A, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Roeder F, Jansson V, Dürr HR: Functional Results After Oncological Scapula Resections. Journal of shoulder and elbow surgery 2021.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 15: Ergebnisse der MSTS- und TESS-Score-Erhebung in Abhängigkeit vom Resektionstyp der Scapula (aus [24]).

Analysiert man die Rolle der einzelnen erhaltenen Muskeln, so zeigt der Erhalt des Musculus supraspinatus eine signifikant bessere Gelenkfunktion ( $p=0,011$  für MSTS- und  $p=0,013$  für TESS-Score; s. Abb. 16). Der Erhalt von Musculus infraspinatus und Musculus subscapularis zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Gelenkfunktion. Ähnliche Ergebnisse konnten in der Analyse der Faktoren Dignität und Alter gesehen werden.

Platzhalter für Abbildung 16.

Quelle: Klein A, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Roeder F, Jansson V, Dürr HR: Functional Results After Oncological Scapula Resections. Journal of shoulder and elbow surgery 2021.

Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abbildung 16: Auswirkung des Erhaltes vom M. supraspinatus auf die Gelenkfunktion (aus [24]).

### **Zusammenfassung:**

In der klinischen Nachuntersuchung der Patienten nach kompletter oder partieller Scapularesektion konnten wir zeigen, dass die Schultergelenkfunktion nach der partiellen Scapularesektion und dem Erhalt des Glenoids signifikant besser ist. Erstaunlich war eine gute bis sehr gute Akzeptanz der objektiv eher schlechten Funktionsergebnisse nach den oben genannten Operationen. Wir konnten erstmalig zeigen, dass einzelne Muskeln der Rotatorenmanschette (insbesondere Musculus supraspinatus) einen deutlich positiven Einfluss auf die postoperative Gelenkfunktion nach Tumorresektion aufwiesen. Die jüngeren Patienten

hatten tendenziell etwas bessere Ergebnisse, da sie sich vermutlich besser an die neue Situation anpassen und entsprechende Kompensationsmechanismen entwickeln können.

#### **4. Auswirkungen auf die klinische Versorgung und zukünftige Projekte**

Die Subspezialität Tumororthopädie im Fach „Orthopädie und Unfallchirurgie“ ist eine in den deutschsprachigen Ländern im Gegensatz zum angloamerikanischen Sprachraum nicht formalisierte Spezialisierung. Mit der Entwicklung der ersten tumororthopädischen Zentren in Europa in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, wie in Bologna oder Birmingham, intensivierte sich auch die Forschung an muskuloskelettalen Tumoren. Nur langsam etablierte sich auch im deutschsprachigen Raum diese Konzentration mit der Bildung erster Zentren in den neunziger Jahren. Mittlerweile sind in Deutschland ein Dutzend spezialisierter Zentren für die Behandlung muskuloskelettaler Tumoren nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert und weisen entsprechende Expertise auf. Das erste in Deutschland zertifizierte Sarkomzentrum ist das SarKUM, das Zentrum für Weichteil- und Knochensarkome am LMU Klinikum. Der Schwerpunkt Tumororthopädie wurde Anfang der 2000-er gegründet, weiterentwickelt und ist ein wesentlicher Bestandteil des SarKUM. Der Schwerpunkt der Forschungstätigkeit liegt klar im Bereich der klinischen Forschung.

Die anfangs der Arbeit aufgeführten epidemiologischen Zahlen verdeutlichen die geringen absoluten Zahlen an primären muskuloskelettalen Tumoren. Jeder Tumor, jeder betroffene Patient ist individuell und kann kaum einer standardisierten Therapie zugeführt werden. Dies betrifft alle Bereiche der klinischen Versorgung, angefangen von der Diagnostik bis hin zur Therapie. Viele Sarkome wurden erst in den siebziger und achtziger Jahren differenzierter betrachtet, die Grundsätze der multimodalen Therapien entwickelt. Es zeigt sich immer mehr, dass auch einzelne Subentitäten innerhalb einer Sarkomfamilie ein teilweise sehr unterschiedliches biologisches Verhalten aufweisen. Dementsprechend bedürfen diese Subentitäten der angepassten Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

Vor jeder Therapie steht die Diagnosesicherung. Bis dato sind kaum größere Serien publiziert, die die Sensitivität und Sicherheit einzelner Biopsiemethoden vergleichen und bewerten. In den letzten 20 Jahren haben sich zwar die Stanz- und Inzisionsbiopsien als Standards etabliert, unsere Arbeiten aus dieser kumulativen Habilitationsarbeit sind aber die ersten, die diese in einer relevant hohen Anzahl analysieren. In Zukunft werden sicher noch größere Kohorten notwendig sein, um Differenzen in der Diagnostik einzelner Subgruppen ausarbeiten zu können. In der Arbeit zu myxoiden Liposarkomen konnten wir bestätigen, dass diese Subentität ein für die Liposarkome atypisches Metastasierungsverhalten aufweist und Metastasen nur schwer detektierbar sind. Auf Basis dieser Erkenntnisse konnte eine Empfehlung zur

radiologischen Diagnostik und Nachsorge bei diesen Tumoren erarbeitet und somit eine differenziertere Herangehensweise etabliert werden.

Die Problematik der seltenen Tumoren setzt sich auch in der Therapie fort. So zeigt das Beispiel der Klarzellchondrosarkome, dass bei dieser extrem seltenen Subentität bis dato kein einheitliches Vorgehen bezüglich der Resektionsränder bestand. In unserer Arbeit konnten wir einen klaren Überlebensvorteil durch die weite Resektion zeigen. Aus unserer Sicht ist es das beste Beispiel dafür, wie die Therapie einzelner Sarkomentitäten durch eine differenzierte Betrachtung verbessert werden kann, wie sie, bedingt durch die geringen Fallzahlen, nur an großen Sarkomzentren möglich ist. Ähnliches konnte auch in der Beurteilung der aneurysmalen Knochenzysten erreicht werden.

Das gilt auch für die operativen Techniken. Im vergangenen Jahrhundert wurden Operationstechniken entwickelt, die sich in der Versorgung der Knochentumoren etabliert haben. Die Evaluation und Bewertung dieser Behandlungsmethoden an größeren Fallserien hat bisher kaum stattgefunden. So konnten wir in unserer Arbeit zur Evaluation der Ergebnisse von Replantation der bestrahlten Autografts die Komplikationen der Versorgung evaluieren und die Behandlungstechnik modifizieren. In einer weiteren Arbeit zu Ergebnissen der Scapularesektion konnten neue Erkenntnisse zur postoperativen Schultergelenkfunktion gewonnen werden, mögliche Einflussfaktoren auf das postoperative Ergebnis wurden evaluiert. Mithilfe solcher Arbeiten können auch in Zukunft einzelne OP-Techniken an größeren Kollektiven evaluiert und gegebenenfalls angepasst werden.

Die im Rahmen dieser Habilitationsarbeit gewonnenen Erkenntnisse haben jetzt schon die klinische Versorgung der Patienten verbessert und haben die differenzierteren Sichtweisen auf einzelne Entitäten zugelassen. Weitere Projekte sind bereits geplant, die auf diesen Erkenntnissen aufbauen.

## 5. Referenzen:

1. Consensus Conference. *Limb-sparing treatment of adult soft-tissue sarcomas and osteosarcomas*. *Jama*, 1985. **254**(13): p. 1791-4.
2. Antonescu, C.R., A. Elahi, M. Humphrey, M.Y. Lui, J.H. Healey, M.F. Brennan, et al., *Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classic myxoid/round cell liposarcoma: absence in predominantly myxoid well-differentiated liposarcomas*. *J Mol Diagn*, 2000. **2**(3): p. 132-8 DOI: 10.1016/s1525-1578(10)60628-9.
3. Barrientos-Ruiz, I., E.J. Ortiz-Cruz, J. Serrano-Montilla, D. Bernabeu-Taboada, and J.J. Pozo-Kreilinger, *Are Biopsy Tracts a Concern for Seeding and Local Recurrence in Sarcomas?* *Clin Orthop Relat Res*, 2017. **475**(2): p. 511-518 DOI: 10.1007/s11999-016-5090-y.
4. Baumhoer, D., F. Amary, and A.M. Flanagan, *An update of molecular pathology of bone tumors. Lessons learned from investigating samples by next generation sequencing*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019. **58**(2): p. 88-99 DOI: 10.1002/gcc.22699.
5. Bekker, P.J., D.L. Holloway, A.S. Rasmussen, R. Murphy, S.W. Martin, P.T. Leese, et al., *A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women*. *J Bone Miner Res*, 2004. **19**(7): p. 1059-66 DOI: 10.1359/jbmr.040305.
6. Binitie, O., S. Tejiram, S. Conway, D. Cheong, H.T. Temple, and G.D. Letson, *Adult soft tissue sarcoma local recurrence after adjuvant treatment without resection of core needle biopsy tract*. *Clin Orthop Relat Res*, 2013. **471**(3): p. 891-8 DOI: 10.1007/s11999-012-2569-z.
7. Birgin, E., C. Yang, S. Hetjens, C. Reissfelder, P. Hohenberger, and N.N. Rahbari, *Core needle biopsy versus incisional biopsy for differentiation of soft-tissue sarcomas: A systematic review and meta-analysis*. *Cancer*, 2020. **126**(9): p. 1917-1928 DOI: 10.1002/cncr.32735.
8. Bjornsson, J., K.K. Unni, D.C. Dahlin, J.W. Beabout, and F.H. Sim, *Clear cell chondrosarcoma of bone. Observations in 47 cases*. *Am J Surg Pathol*, 1984. **8**(3): p. 223-30 DOI: 10.1097/00000478-198403000-00009.
9. Casali, P.G., N. Abecassis, H.T. Aro, S. Bauer, R. Biagini, S. Bielack, et al., *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv51-iv67 DOI: 10.1093/annonc/mdy096.
10. Casali, P.G., S. Bielack, N. Abecassis, H.T. Aro, S. Bauer, R. Biagini, et al., *Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv79-iv95 DOI: 10.1093/annonc/mdy310.
11. Coindre, J.M., *Grading of soft tissue sarcomas: review and update*. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. **130**(10): p. 1448-53 DOI: 10.5858/2006-130-1448-gostr.
12. Dürr, H.R., F. Grahneis, A. Baur-Melnyk, T. Knösel, C. Birkenmaier, V. Jansson, et al., *Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab*. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2019. **20**(1): p. 456 DOI: 10.1186/s12891-019-2855-y.
13. Dürr, H.R., J. Rauh, A. Baur-Melnyk, T. Knösel, L. Lindner, F. Roeder, et al., *Myxoid liposarcoma: local relapse and metastatic pattern in 43 patients*. *BMC Cancer*, 2018. **18**(1): p. 304 DOI: 10.1186/s12885-018-4226-8.
14. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. *Clin Orthop Relat Res*, 1980(153): p. 106-20.
15. Fletcher, C.D.M., J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, and F. Mertens, *WHO Classification of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours*. IARC Press; 2020. **5th Edition**.
16. Fromm, J., A. Klein, A. Baur-Melnyk, T. Knösel, L. Lindner, C. Birkenmaier, et al., *Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma*. *BMC Cancer*, 2018. **18**(1): p. 849 DOI: 10.1186/s12885-018-4741-7.
17. Fromm, J., A. Klein, A. Baur-Melnyk, T. Knösel, L. Lindner, C. Birkenmaier, et al., *Survival and prognostic factors in conventional G1 chondrosarcoma*. *World J Surg Oncol*, 2019. **17**(1): p. 155 DOI: 10.1186/s12957-019-1695-4.

18. Gaspar, L.E., D.C. Sullivan, R.K. Brookland, F.L. Greene, M.B. Amin, R.L. Schilsky, et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. Switzerland: Springer; 2017. **8th edition**.
19. Grimer, R.J., B.K. Aydin, H. Wafa, S.R. Carter, L. Jeys, A. Abudu, et al., *Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone*. Bone Joint J, 2016. **98-b(6)**: p. 857-64 DOI: 10.1302/0301-620x.98b6.37417.
20. Gundle, K.R., L. Kafchinski, S. Gupta, A.M. Griffin, B.C. Dickson, P.W. Chung, et al., *Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection*. J Clin Oncol, 2018. **36(7)**: p. 704-709 DOI: 10.1200/jco.2017.74.6941.
21. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/>, abgerufen am 04.09.2021.
22. Jeon, Y.S., R.G. Kim, and S.J. Shin, *What Influence Does Progression of a Nonhealing Rotator Cuff Tear Have on Shoulder Pain and Function?* Clin Orthop Relat Res, 2017. **475(6)**: p. 1596-1604 DOI: 10.1007/s11999-017-5251-7.
23. Klein, A., Y. Bakhshai, F. Roeder, C. Birkenmaier, A. Baur-Melnyk, and H.R. Dürr, *Technique and results after immediate orthotopic replantation of extracorporeally irradiated tumor bone autografts with and without fibular augmentation in extremity tumors*. BMC Musculoskelet Disord, 2021. **22(1)**: p. 750 DOI: 10.1186/s12891-021-04629-3.
24. Klein, A., C. Birkenmaier, A. Baur-Melnyk, F. Roeder, V. Jansson, and H.R. Dürr, *Functional Results After Oncological Scapula Resections*. J Shoulder Elbow Surg, 2021 DOI: 10.1016/j.jse.2021.07.023.
25. Klein, A., C. Birkenmaier, J. Fromm, T. Knösel, D. Di Gioia, and H.R. Dürr, *Sarcomas of the extremities and the pelvis: comparing local recurrence after incisional and after core-needle biopsy*. World J Surg Oncol, 2022. **20(1)**: p. 14 DOI: 10.1186/s12957-021-02481-2.
26. Klein, A., T. Fell, C. Birkenmaier, J. Fromm, V. Jansson, T. Knösel, et al., *Relative Sensitivity of Core-Needle Biopsy and Incisional Biopsy in the Diagnosis of Musculoskeletal Sarcomas*. Cancers (Basel), 2021. **13(6)** DOI: 10.3390/cancers13061393.
27. Klein, A., F. Tauscher, C. Birkenmaier, A. Baur-Melnyk, T. Knösel, V. Jansson, et al., *Clear cell chondrosarcoma is an underestimated tumor: Report of 7 cases and meta-analysis of the literature*. J Bone Oncol, 2019. **19**: p. 100267 DOI: 10.1016/j.jbo.2019.100267.
28. Kurucu, N., C. Akyuz, F.B. Ergen, B. Yalcin, K. Kosemehmetoglu, M. Ayvaz, et al., *Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: Evaluation of nine cases*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65(4)** DOI: 10.1002/pbc.26926.
29. Liska, F., A. Toepfer, M. Straub, H. Rechl, and R. von Eisenhart-Rothe, *Delayed diagnosis of clear cell chondrosarcoma after total hip replacement. A case report of a rare entity encountered in common surgery*. Hip Int, 2015. **25(1)**: p. 98-100 DOI: 10.5301/hipint.5000181.
30. Malawer, M.M., I. Meller, and W.K. Dunham, *A new surgical classification system for shoulder-girdle resections. Analysis of 38 patients*. Clin Orthop Relat Res, 1991(267): p. 33-44.
31. Malizos, K.N., J.A. Nunley, R.D. Goldner, J.R. Urbaniak, and J.M. Harrelson, *Free vascularized fibula in traumatic long bone defects and in limb salvaging following tumor resection: comparative study*. Microsurgery, 1993. **14(6)**: p. 368-74 DOI: 10.1002/micr.1920140603.
32. Manfrini, M., S. Bindiganavile, F. Say, M. Colangeli, L. Campanacci, M. Depaolis, et al., *Is There Benefit to Free Over Pedicled Vascularized Grafts in Augmenting Tibial Intercalary Allograft Constructs?* Clin Orthop Relat Res, 2017. **475(5)**: p. 1322-1337 DOI: 10.1007/s11999-016-5196-2.
33. Masui, F., S. Ushigome, and K. Fujii, *Clear cell chondrosarcoma: a pathological and immunohistochemical study*. Histopathology, 1999. **34(5)**: p. 447-52 DOI: 10.1046/j.1365-2559.1999.00656.x.
34. Meyer, M. and M. Seetharam, *First-Line Therapy for Metastatic Soft Tissue Sarcoma*. Curr Treat Options Oncol, 2019. **20(1)**: p. 6 DOI: 10.1007/s11864-019-0606-9.
35. Moura, D.L., R. Fonseca, J. Freitas, A. Figueiredo, and J. Casanova, *Reconstruction with iliac pedestal cup and proximal femur tumor prosthesis after wide resection of chondrosarcoma -*

- 10-year follow-up results. *Rev Bras Ortop*, 2017. **52**(6): p. 748-754 DOI: 10.1016/j.rboe.2016.11.007.
36. Muratori, F., F. Totti, A. D'Arienzo, M. Scorianz, G. Scoccianti, G. Beltrami, et al., *Biological Intercalary Reconstruction with Bone Grafts After Joint-Sparing Resection of the Lower Limb: Is this an Effective and Durable Solution for Joint Preservation?* *Surg Technol Int*, 2018. **32**: p. 346-345.
37. Palmerini, E., P. Ruggieri, A. Angelini, S. Boriani, D. Campanacci, G.M. Milano, et al., *Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: A case series with preliminary results*. *Tumori*, 2018. **104**(5): p. 344-351 DOI: 10.1177/0300891618784808.
38. Palmerini, E., E.L. Staals, L.B. Jones, D.M. Donati, A. Longhi, and R.L. Randall, *Role of (Neo)adjuvant Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone*. *Curr Treat Options Oncol*, 2020. **21**(8): p. 68 DOI: 10.1007/s11864-020-00766-4.
39. Picci, P., M. Manfrini, N. Fabbri, M. Gambarotti, and D. Vanel, *Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions*. . 2014.
40. Puchner, S.E., J. Panotopoulos, R. Puchner, R. Schuh, R. Windhager, and P.T. Funovics, *Primary malignant tumours of the scapula--a review of 29 cases*. *Int Orthop*, 2014. **38**(10): p. 2155-62 DOI: 10.1007/s00264-014-2417-8.
41. Rauh, J., A. Klein, A. Baur-Melnyk, T. Knösel, L. Lindner, F. Roeder, et al., *The role of surgical margins in atypical Lipomatous Tumours of the extremities*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018. **19**(1): p. 152 DOI: 10.1186/s12891-018-2053-3.
42. Siddiqi, M.A., H.S. Kim, F. Jede, and I. Han, *Association of core needle biopsy tract resection with local recurrence in extremity soft tissue sarcoma*. *Skeletal Radiol*, 2017. **46**(4): p. 507-512 DOI: 10.1007/s00256-017-2579-8.
43. Silva, R.S., D.B. Guilhem, K.T. Batista, and L.P. Tabet, *QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH SARCOMA AFTER CONSERVATIVE SURGERY OR AMPUTATION OF LIMBS*. *Acta Ortop Bras*, 2019. **27**(5): p. 276-280 DOI: 10.1590/1413-785220192705219143.
44. Smolle, M.A., M.V. Sande, D. Callegaro, J. Wunder, A. Hayes, L. Leitner, et al., *Individualizing Follow-Up Strategies in High-Grade Soft Tissue Sarcoma with Flexible Parametric Competing Risk Regression Models*. *Cancers (Basel)*, 2019. **12**(1) DOI: 10.3390/cancers12010047.
45. Spillane, A.J., C. Fisher, and J.M. Thomas, *Myxoid liposarcoma--the frequency and the natural history of nonpulmonary soft tissue metastases*. *Ann Surg Oncol*, 1999. **6**(4): p. 389-94 DOI: 10.1007/s10434-999-0389-5.
46. Spira, E. and E. Lubin, *Extracorporeal irradiation of bone tumors. A preliminary report*. *Isr J Med Sci*, 1968. **4**(5): p. 1015-9.
47. Stiller, C.A., A. Trama, D. Serraino, S. Rossi, C. Navarro, M.D. Chirlaque, et al., *Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(3): p. 684-95 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.011.
48. Tanaka, K. and T. Ozaki, *New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group*. *Jpn J Clin Oncol*, 2019. **49**(2): p. 103-107 DOI: 10.1093/jjco/hyy157.
49. Traina, F., C. Errani, A. Toscano, C. Pungetti, D. Fabbri, A. Mazzotti, et al., *Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors*. *J Bone Joint Surg Am*, 2015. **97**(1): p. e7.
50. Unni, K.K., D.C. Dahlin, J.W. Beabout, and F.H. Sim, *Chondrosarcoma: clear-cell variant. A report of sixteen cases*. *J Bone Joint Surg Am*, 1976. **58**(5): p. 676-83.
51. van Houdt, W.J., A.M. Griffin, J.S. Wunder, and P.C. Ferguson, *Oncologic Outcome and Quality of Life After Hindquarter Amputation for Sarcoma: Is it Worth it?* *Ann Surg Oncol*, 2018. **25**(2): p. 378-386 DOI: 10.1245/s10434-017-5806-6.
52. Vraa, S., J. Keller, O.S. Nielsen, A.G. Jurik, and O.M. Jensen, *Soft-tissue sarcoma of the thigh: surgical margin influences local recurrence but not survival in 152 patients*. *Acta Orthop Scand*, 2001. **72**(1): p. 72-7 DOI: 10.1080/000164701753606734.

53. Weichselbaum, R.R., J. Rotmensch, S. Ahmed-Swan, and M.A. Beckett, *Radiobiological characterization of 53 human tumor cell lines*. Int J Radiat Biol, 1989. **56**(5): p. 553-60 DOI: 10.1080/09553008914551731.
54. Wittekind, C., C.C. Compton, F.L. Greene, and L.H. Sobin, *TNM residual tumor classification revisited*. Cancer, 2002. **94**(9): p. 2511-6 DOI: 10.1002/cncr.10492.
55. Yang, J., F.J. Frassica, L. Fayad, D.P. Clark, and K.L. Weber, *Analysis of nondiagnostic results after image-guided needle biopsies of musculoskeletal lesions*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(11): p. 3103-11 DOI: 10.1007/s11999-010-1337-1.
56. Zahlten-Hinguranage, A., L. Bernd, and D. Sabo, *[Amputation or limb salvage? Assessing quality of life after tumor operations of the lower extremity]*. Orthopade, 2003. **32**(11): p. 1020-7 DOI: 10.1007/s00132-003-0548-5.

## 6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: TNM-Klassifikation der malignen Tumoren des muskuloskelettalen Apparates

Abbildung 2: FNCLCC-Klassifikation des Gradings für Sarkome

Abbildung 3: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens bei zentralen Chondrosarkomen in Abhängigkeit vom Grading

Abbildung 4: Definition der Resektionsränder bei Entfernung der Weichteil- und Knochentumoren

Abbildung 5: Endoprothetische Rekonstruktion des Hüftgelenkes und proximalen Femurs nach der Resektion einer Bronchialcarcinom-Metastase am linken proximalen Femur

Abbildung 6: Rekonstruktion des distalen Femurs mit Hilfe der Replantation des bestrahlten Autografts (Resektat des distalen Femurs) unter Kombination mit autologer Fibula und Plattenosteosynthese

Abbildung 7: a) Instrumente für die Durchführung einer Stanzbiopsie b) Instrumente für die Durchführung einer Inzisionsbiopsie

Abbildung 8: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit Knochensarkomen in Abhängigkeit von der Biopsieart

Abbildung 9: Lokalrezidivfreies Überleben von Patienten mit Weichteilsarkomen in Abhängigkeit von der Biopsieart

Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus und Lokalrezidiv

Abbildung 11: Einfluss der Denosumabtherapie auf die Knochenheilung (A und B vor Therapie, C und D im Verlauf)

Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus ( $p=0,006$ )

Abbildung 13: Die Technik der Knochendefektrekonstruktion mit einem bestrahlten Autograft und Fibulaaugmentation an der Tibiadiaphyse

Abbildung 14 Das Ergebnis der Rekonstruktion mit einem bestrahlten Autograft und Fibulaaugmentation am distalen Femur 4 Jahre postoperativ

Abbildung 15: Ergebnisse der MSTs- und TESS-Score-Erhebung in Abhängigkeit vom Resektionstyp der Scapula

Abbildung 16: Auswirkung des Erhaltes vom M. supraspinatus auf die Gelenkfunktion

Tabelle 1: Sensitivität unterschiedlicher Biopsiearten bei einzelnen Subentitäten der Sarkome (CNB: Stanzbiopsie; IB: Inzisionsbiopsie;  $p < 0,05$ )

Tabelle 2: Darstellung der univariaten Analyse der möglichen Einflussfaktoren auf die erfolgreiche Durchbauungsrate der Rekonstruktionen

## 7. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

### Originalarbeiten als Erst- und Letztautor

1. Myxoid liposarcoma: local relapse and metastatic pattern in 43 patients.  
Dürr HR, Rauh J, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Roeder F, Jansson V, **Klein A.**  
BMC Cancer. 2018 Mar 20;18(1):304.  
**IF 2018 3.453**
2. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab.  
Dürr HR, Grahnies F, Baur-Melnyk A, Knösel T, Birkenmaier C, Jansson V, **Klein A.**  
BMC Musculoskelet Disord. 2019 Oct 20;20(1):456. doi: 10.1186/s12891-019-2855-y.  
**IF 2019 2.398**
3. Clear cell chondrosarcoma is an underestimated tumor: Report of 7 cases and meta-analysis of the literature.  
**Klein A,** Tauscher F, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Knösel T, Jansson V, Dürr HR.  
J Bone Oncol. 2019 Oct 31;19:100267. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100267. eCollection 2019 Dec.  
**IF 2019 3.066**
4. Desmoid Tumors of the Foot: A Retrospective Study of Four Patients.  
Dürr HR, Wirth L, Baur-Melnyk A, Knösel T, Roeder F, Jansson V, **Klein A.**  
J Am Podiatr Med Assoc. 2020 Nov 1;110(6):Article\_14. doi: 10.7547/19-042.  
**IF 2020 0.698**
5. Relative Sensitivity of Core-Needle Biopsy and Incisional Biopsy in the Diagnosis of Musculoskeletal Sarcomas.  
**Klein A,** Fell T, Birkenmaier C, Fromm J, Jansson V, Knösel T, Dürr HR.  
Cancers (Basel). 2021 Mar 19;13(6):1393. doi: 10.3390/cancers13061393.  
**IF 2021 6.639**
6. Functional Results After Oncological Scapula Resections.  
**Klein A,** Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Roeder F, Jansson V, Dürr HR.  
J Shoulder Elbow Surg. 2021 Aug 24:S1058-2746(21)00639-X. doi: 10.1016/j.jse.2021.07.023. Online ahead of print.  
**IF 2021 3.267**

7. Technique and results after immediate orthotopic replantation of extracorporeally irradiated tumor bone autografts with and without fibular augmentation in extremity tumors.

**Klein A**, Bakhshai Y, Roeder F, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Dürr HR.

BMC Musculoskelet Disord. 2021 Aug 31;22(1):750. doi: 10.1186/s12891-021-04629-3.

**IF 2021 2.999**

8. Sarcomas of the extremities and the pelvis: comparing local recurrence after incisional and after core-needle biopsy.

**Klein A**, Birkenmaier C, Fromm J, Knösel T, Di Gioia D, Dürr HR.

World J Surg Oncol; 2022 Jan 11;20(1):14. doi: 10.1186/s12957-021-02481-2.

**IF 2022 2.780**

**Kumulativer Impact Factor 25,300**

**Originalarbeiten als Coautor**

1. External-beam radiation therapy combined with limb-sparing surgery in elderly patients (>70 years) with primary soft tissue sarcomas of the extremities : A retrospective analysis.  
Andrä C, **Klein A**, Dürr HR, Rauch J, Lindner LH, Knoesel T, Angele M, Baur-Melnyk A, Belka C, Roeder F.  
Strahlenther Onkol. 2017 Aug;193(8):604-611  
**IF 2017 2.500**
2. Desmoid Tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients.  
Wirth L, **Klein A**, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner LH, Roeder F, Jansson V, Dürr HR.  
BMC Musculoskelet Disord. 2018 Jan 5;19(1):2.  
**IF 2018 2.050**
3. The role of surgical margins in atypical Lipomatous Tumours of the extremities.  
Rauh J, **Klein A**, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Roeder F, Jansson V, Dürr HR.  
BMC Musculoskelet Disord. 2018 May 17;19(1):152.  
**IF 2018 2.050**
4. Lowering the recurrence rate in pigmented villonodular synovitis: A series of 120 resections.  
Capellen CF, Tiling R, **Klein A**, Baur-Melnyk A, Knösel T, Birkenmaier C, Roeder F, Jansson V, Dürr HR.  
Rheumatology (Oxford). 2018 Aug 1;57(8):1448-1452.  
**IF 2018 5.606**
5. Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma.  
Fromm J, **Klein A**, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Birkenmaier C, Roeder F, Jansson V, Dürr HR.  
BMC Cancer. 2018 Aug 24;18(1):849  
**IF 2018 3.453**
6. The effects of radiosynoviorthesis in pigmented villonodular synovitis of the knee.  
Dürr HR, Capellen CF, **Klein A**, Baur-Melnyk A, Birkenmaier C, Jansson V, Tiling R.  
Arch Orthop Trauma Surg. 2019 May;139(5):623-627.  
**IF 2019 2.070**

7. Aneurysmal bone cyst: A review of 65 patients.  
Grahneis F, **Klein A**, Baur-Melnyk A, Knösel T, Birkenmaier C, Jansson V, Dürr HR.  
J Bone Oncol. 2019 Aug 6;18:100255. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100255. eCollection  
2019 Oct.  
**IF 2019 3.066**
9. Survival and prognostic factors in conventional G1 chondrosarcoma.  
Fromm J, **Klein A**, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Birkenmaier C, Roeder F,  
Jansson V, Dürr HR.  
World J Surg Oncol. 2019 Sep 3;17(1):155  
**IF 2019 1.937**
10. Evaluation of the use and efficacy of (neo)adjuvant chemotherapy in angiosarcoma: a  
multicentre study.  
Anastasia Constantinidou, Nicolas Sauve, Silvia Stacchiotti, Jean-Yves Blay, Bruno  
Vincenzi, Giovanni Grignani, Piotr Rutkowski, Michele Guida, Nadia Hindi,  
**Alexander Klein**, Valentin Thibaud, Jozef Sufliarsky, Ingrid Desar, Neeltje Steeghs,  
Saskia Litiere, Hans Gelderblom, Robin L Jones  
ESMO Open. 2020 Aug;5(4):e000787. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000787.  
**IF 2020 5.329**
11. The Effect of Resection Margin on Local Recurrence and Survival in High Grade Soft  
Tissue Sarcoma of the Extremities: How Far Is Far Enough?  
Bilgeri A, **Klein A**, Lindner LH, Nachbichler S, Knösel T, Birkenmaier C, Jansson V,  
Baur-Melnyk A, Dürr HR.  
Cancers (Basel). 2020 Sep 8;12(9):E2560. doi: 10.3390/cancers12092560.  
**IF 2020 6.126**
12. Primary bone lymphoma: Clinical presentation and therapeutic considerations.  
Müller A, Dreyling M, Roeder F, Baur-Melnyk A, Knösel T, **Klein A**, Birkenmaier C,  
Jansson V, Dürr HR.  
J Bone Oncol. 2020 Sep 28;25:100326. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100326. eCollection  
2020 Dec.  
**IF 2020 3.066**
13. Expression Patterns of TOP2A and SIRT1 Are Predictive of Survival in Patients with  
High-Risk Soft Tissue Sarcomas Treated with a Neoadjuvant Anthracycline-Based  
Chemotherapy.

Berclaz LM, Altendorf-Hofmann A, Dürr HR, **Klein A**, Angele MK, Albertsmeier M, Schmidt-Hegemann NS, Di Gioia D, Knösel T, Lindner LH. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 29;13(19). doi: 10.3390/cancers13194877.

**IF 2021 6.639**

14. Amputation for Extremity Sarcoma: Indications and Outcomes.

Kirilova M, **Klein A**, Lindner LH, Nachbichler S, Knösel T, Birkenmaier C, Baur-Melnyk A, Dürr HR. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 13;13(20). doi: 10.3390/cancers13205125

**IF 2021 6.639**

**Kumulativer Impact Factor 50,531**

## Übersichtsarbeiten

1. Diagnosis and therapy of benign intraarticular tumors.

Dürr HR, **Klein A.**

Orthopade. 2017 Jun; 46(6):498-504.

2. Diagnostik und Therapie der primären malignen Knochentumoren

**Klein A.**, Dürr HR

OUP 2018; 7: 083–088 DOI 10.3238/oup.2018.0083–0088

### 3. Aktuelle Therapeutische Konzepte bei Osteosarkomen

**Klein A.**, Dürr HR

TumorDiagnostik & Therapie 2019; 40(04): 229-232; DOI: 10.1055/a-0825-0523

4. Resection of soft tissue tumours: Pitfalls, typical complications and prevention strategies.

Dürr HR, Müller A, **Klein A.**

Orthopade. 2020 Feb;49(2):98-103

## 8. Danksagung

In erster Linie möchte meinem klinischen und wissenschaftlichen Mentor Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr danken! Stets ansprechbar, wusste er mit seiner Begeisterung für die Forschung und Lehre, seiner sehr großen klinischen Erfahrung und seinen Ideen mich auf den Weg der klinischen Forschung zu bringen. Dank Ihrer bedingungslosen Unterstützung konnte dieses große Projekt verwirklicht werden.

Als nächstes möchte ich meinen Fachmentoren Herrn Prof. em. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson und Prof. Dr med. Lars Lindner für die Unterstützung in vielen Projekten dieser Arbeit und Begleitung während des Habilitationsprozesses vom ganzen Herzen danken.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen unserer Klinik und anderen Kliniken des Sarkomzentrums bedanke ich mich ebenfalls für die zuverlässige Unterstützung bei den einzelnen Projekten, insbesondere Frau Prof. Dr. med. Andrea Baur-Melnyk, Herr Prof. Dr. med. Christof Birkenmaier, Herr Prof. Dr. med. Falk Roeder und Herr Prof. Dr. med. Thomas Knösel.

Mein ganz liebevoller Dank gilt meiner Familie! Meine Frau, meine Eltern und Kinder haben mich immer unterstützt, motiviert und mir immer ausreichend Zeit gegeben, dieses Projekt zu realisieren! Ohne eure Unterstützung wäre es nicht möglich gewesen.