

**Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Mutschler**

Thema der Dissertation

**Epidemiologie und Therapie primärmaligner und sekundärer Knochenneoplasien
Ein Überblick über das Patientengut der Chirurgischen Klinik Innenstadt der LMU
München der Jahre 1992-2000**

Dissertation

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Daniela Chkodrova

aus

Plovdiv

Jahr

2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Euler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. D. Issels

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2006

Inhaltsverzeichnis:

I. Zusammenfassung	4
II. Maligne Knochenneoplasien	
1. Primärmaligne Knochentumoren	5 - 36
1. 1. Häufigkeit - Alters und Geschlechtsverteilung, Lokalisation	
1. 2. Navigation in der Diagnostik der Knochentumoren	
1. 3. Biopsie	
1. 4. Histo - pathologische Bewertung	
1. 5. Staging	
1. 6. Therapieverfahren	
1. 7. Knochenbildende Tumoren - Osteosarkom	
1. 8. Knorpelbildende Tumoren – Chondrosarkom	
1. 9. Knochenmarktumoren – Ewing-Sarkom	
1. 10. Riesenzelltumoren	
1. 11. Plasmozytom	
2. Knochenmetastasen	37 - 63
2. 1. Häufigkeit - Alters und Geschlechtsverteilung, Lokalisation	
2. 2. Radiologische Diagnostik	
2. 3. Therapiemöglichkeiten	
- Operativ	
- Strahlentherapie	
- Systemische Hormon und Chemotherapie	
III. Ergebnisse	64 - 69
IV. Diskussion	70 - 73
V. Literatur	74 - 75
VI. Danksagung	76
VI. Lebenslauf	77

Epidemiologie und Therapie primärmaligner und sekundärer Knochenneoplasien

Ein Überblick über das Patientengut der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt der LMU München der Jahre 1992-2000

I. Zusammenfassung: Die Einteilung der Knochentumoren erfolgt in primäre Knochentumoren, Knochenmetastasen und tumorähnliche Läsionen (Böhm, Wirth, Refior). Die primärmalignen Knochentumoren werden zu den seltenen Neoplasien gerechnet, während die Skelettmetastasen die häufigste maligne Knochenkrankung darstellen. Die Unsicherheit in der Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung der Knochentumoren resultiert aus ihrem seltenen Auftreten, der Vielfalt ihrer Erscheinungsformen und der Schwierigkeit der histo - pathologischen Beurteilung. Es werden eigenen Ergebnisse der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Klinikum Innenstadt der LMU München zwischen 1992 - 2000 mit 19 primärmalignen Knochentumoren und 85 Skelettmetastasen unter Berücksichtigung der Tumorklassifikation, Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation, verschiedenen bildgebenden Verfahren sowie deren Bedeutung im Rahmen der präoperativen Diagnostik und Therapiemöglichkeiten dargestellt. Als Basis der operativen Therapieplanung dient das „Surgical - Staging - System“ nach Enneking. Die operative Therapie der primärmalignen Knochentumoren hat in der Regel kurativen, die der Skelettmetastasen palliativen Charakter. Man spricht von einem „multimodalen Konzept“, das zusätzliche Elemente wie Strahlentherapie, systemische Tumorbehandlung (Chemo,- Hormon,- und Immuntherapie) und andere medikamentöse Therapieverfahren (z.B. Osteoklastenhemmer) beinhaltet.

II. Maligne Knochenneoplasien

1. Primär maligne Knochentumoren

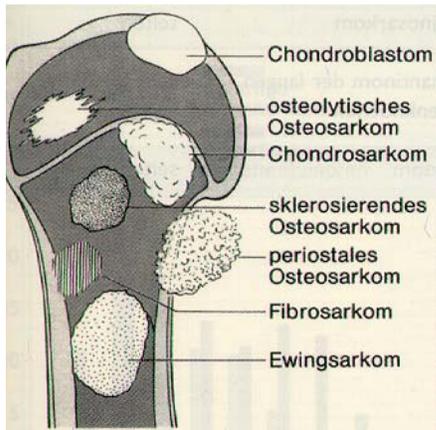
1.1. Häufigkeit- Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation primär malignen Knochentumoren

Primär maligne Knochentumoren sind vergleichsweise **selten**. Sie haben an der Gesamtzahl der Malignome etwa einen Anteil von 0,5%. Dabei kommt das Osteosarkom am häufigsten vor, gefolgt von Chondrosarkom und das maligne Lymphom.

1. Osteosarkom 40 %
2. Chondrosarkom 20%
3. Malignes primäres Lymphom 10 %
4. Fibrosarkom 8 %
5. Ewing - Sarkom 7,5%
6. Chordom 6 %
7. Malignes Histiocytom 2%

Das durchschnittliche **Alter** liegt bei den primär malignen Tumoren zwischen 12 und 14 Jahren und zwischen 55 und 65 Jahren. Es besteht ein deutliches Übergewicht des männlichen **Geschlechts**.

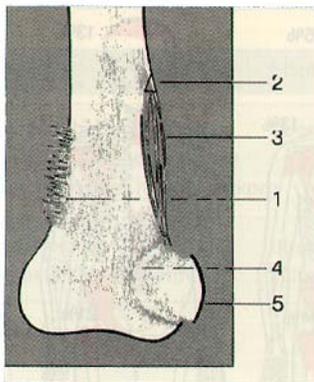
Lokalisation



Chirurgie; v. Schumpelick, N. Bleese, Mommsen;S.655

1.2. Navigation in der Diagnostik von Knochentumoren

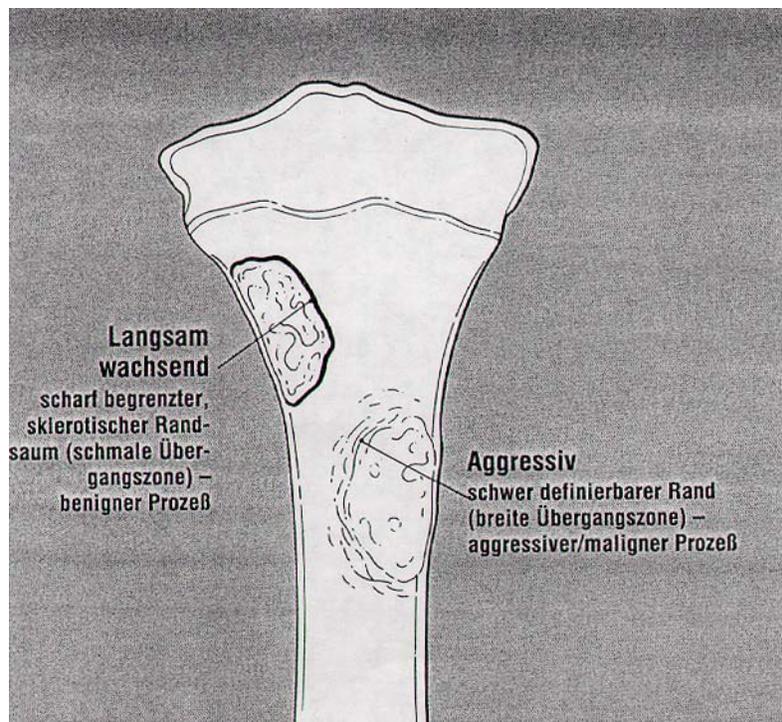
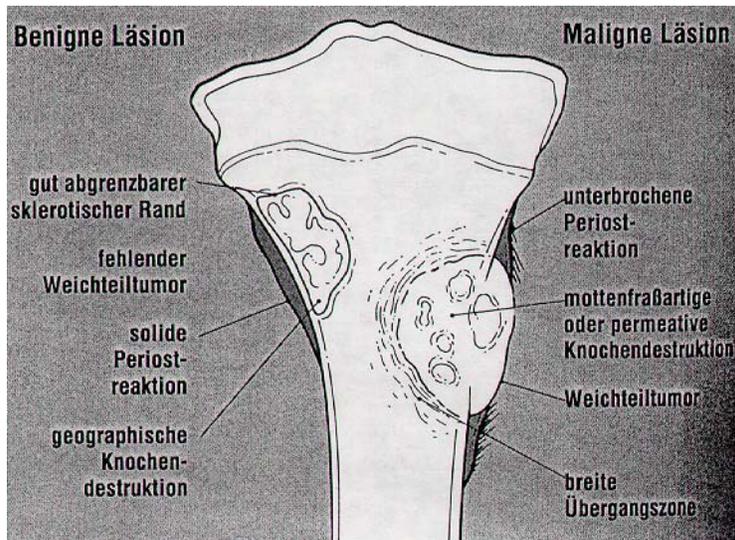
Das primäre bildgebende Verfahren für die Diagnostik eines Knochentumors ist die **Röntgenuntersuchung** des entsprechenden Skelettabschnittes in mindestens 2 Ebenen unter Einbeziehung der benachbarten Gelenke. Hierdurch können Ausdehnung und Muster der ossären Veränderungen beurteilt und Hinweise zur Dignität und engeren Differentialdiagnose gewonnen werden.

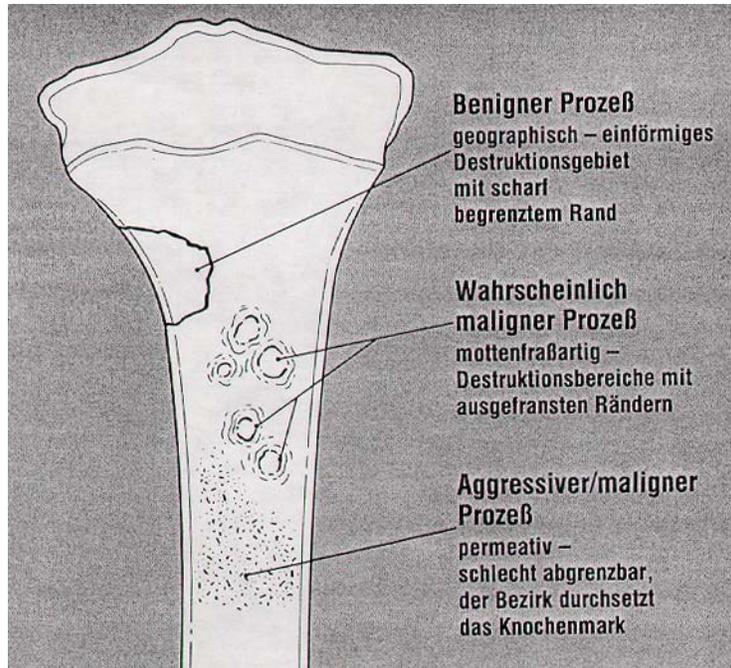


Röntgenzeichen maligner Knochentumoren:
1 Spiculae
2 Codman-Dreieck
3 Zwiebschalenartige Struktur
4 Sklerosierungssaum
5 Unterbrechung der Kortikalis. Charakteristische Erscheinungsformen der Knochentumoren

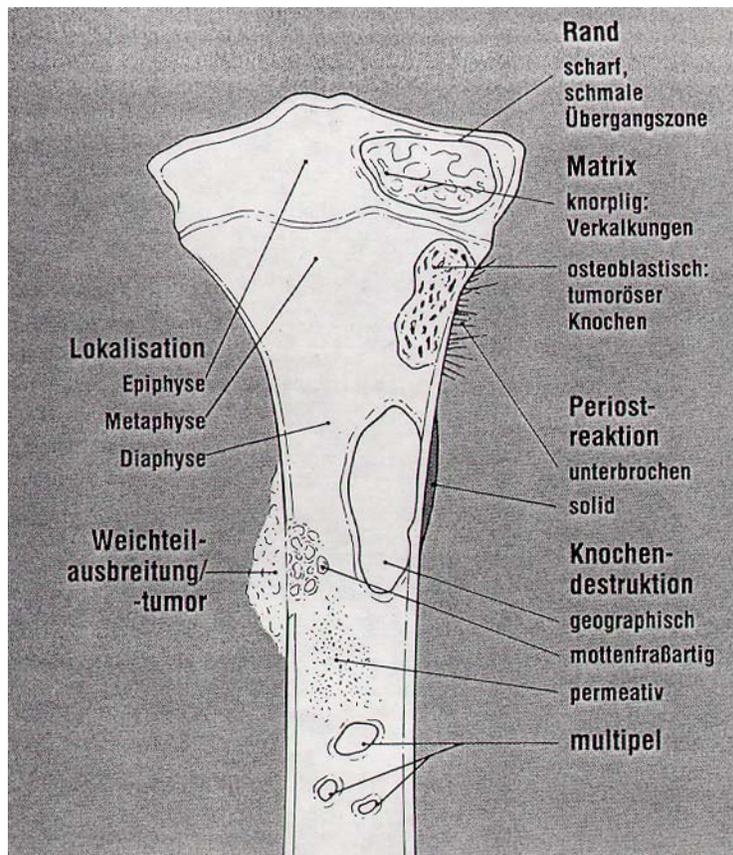
Chirurgie; v. Schumpelick, N. Bleese, Mommsen;S.657

Knochentumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt





Knochtumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt



Dabei sollte das Muster der Knochendestruktion nach der Lodwick - Klassifikation beschrieben werden. Dadurch können Verknöcherungen, Verkalkungen und Periostreaktionen wichtige diagnostische Aufschlüsse geben.

Die **Knochenszintigraphie** unter Verwendung von ^{99m}Tc -markierten Phosphatverbindungen und in Verbindung mit der Szintillationskamera ergänzt die röntgenologische Untersuchung im Hinblick auf die Diagnosestellung in ausgezeichneter Weise. **Die Vorteile der Szintigraphie liegen in der Lokalisierung und Abgrenzung der Größe der Tumoren sowie der Bestimmung ihrer metabolischen Aktivität in bezug auf den Knochenstoffwechsel.** Darüber hinaus ist die szintigraphische Knochenuntersuchung eine **empfindliche Methode, um Verlauf und Effekt einer Therapie abzuschätzen.** Nachteil der Skelettszintigraphie ist jedoch, dass sie **unspezifisch** ist. Sie erfasst den lokal erhöhten Stoffwechselumsatz ohne über dessen Ätiologie eine Aussage zu erlauben. Jeder Umbauprozess im Knochen, sei es Wachstum, Heilung oder Umbau, wie er z.B. bei der Pagetschen Krankheit beobachtet wird, erzeugt eine verschieden starke Anreicherung von Radionukliden. (Blair et al 1972; Hör 5 et al 1975). **Somit wird die Knochenszintigraphie nur in Verbindung mit einer Grunddiagnose zur spezifischen Aussagen verwendet. Die Szintigraphie allein erlaubt nicht die Diagnose eines malignen Tumors.**

Computertomographie (CT). Durch die hohe Dichteauflösung und die Möglichkeit der transversalen Schnittführung stellt die Computertomographie heute eine optimale Möglichkeit dar, einen Geschwulstprozess im Hinblick auf seine Gewebszusammensetzung (z.B. eher flüssig oder solide) und seine räumliche Ausdehnung inner- und außerhalb des Knochens abzubilden. Vor allem die überlagerungsfreie Darstellung ohne Verwischungseffekte ermöglicht es, nicht nur in überlagerungsträchtigen Skelettregionen wie Wirbelsäule oder Becken (Majewski u. Freyschmidt 1982) eine einwandfreie Darstellung des Tumors und seiner Ausdehnung zu erzielen, sondern auch in das " Tumorinnere hineinzuschauen " .

Magnetresonanztomographie (MRT). Die MRT ist eine exzellente Methode zur

Darstellung vor allem von **Weichgewebsstrukturen** (Muskeln, Faszien, Gefäßnervenbündel, Knorpel, Gelenkflüssigkeit etc.). **Der Knochen selbst ist mit der MRT nur indirekt darstellbar.** Man kann zwar einen Knochenmarkprozess sehr subtil mit MRT darstellen, über eine evtl. vorliegende Zerstörung kleinerer Spongiosabälkchen oder eine für die Diagnostik nicht unwichtige reaktiv - reparative Sklerose bekommt man jedoch keine Auskunft. **Aus dem Gesagten geht hervor, dass man zur Interpretation von MRT-Bildern eines Knochentumors immer das konventionelle Röntgenbild oder manchmal auch die Computertomographie hinzuziehen muss. Zur Primärdiagnostik ist also die MRT weniger geeignet.**

Durch die MRT kann die Ausdehnung des Tumors im Knochen (einschließlich „Skip lesions“) und in den Weichteilen bestimmt werden. Darüber hinaus kann zwischen vitalen und nekrotischen Tumoranteilen unterschieden werden. Die Lagebeziehung des Tumors zur benachbarten Muskulatur sowie zu den Gefäß-Nervenstraßen werden kontrastreich dargestellt, so dass die Beteiligung der Kompartimente festgelegt werden kann. Es ist darauf zu achten, dass bei der longitudinalen Schichtung die gesamte Tumorausdehnung und mindestens eines der angrenzenden Gelenke dargestellt wird, um im Falle einer postoperativen Strahlentherapie eine exakte Bestimmung des Zielvolumens zu ermöglichen.

Der Vergleich der beiden Methoden CT und MRT lässt prinzipiell erkennen, dass zur Darstellung knöcherner und verknöcherter Strukturen die CT die Methode der Wahl ist, während zur Darstellung des Knochenmarkraums und anderen Weichgewebsstrukturen sowie der angrenzenden Gelenken die MRT überlegen ist. Das gilt auch für die übersichtliche dreidimensionale anatomische Darstellung vor allem vor operativen Eingriffen. Daraus leitet sich ab, dass **der CT bei der Primärdiagnostik eine bedeutsame Rolle zukommt und dass man die MRT eher beim präoperativen Staging einsetzen sollte.**

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Knochentumors sollte die Ausbreitungsdiagnostik sofort und vor der Biopsie erfolgen (Gefahr der Fehlinterpretation durch biopsiebedingte Veränderungen!).

Aus der Arbeitsdiagnose und der Differentialdiagnose muss ein Behandlungsplan erstellt werden. Erst aufgrund dieses Behandlungsplanes kann die Biopsie zielgerecht

vorgenommen werden, da sie integraler Behandlungsbestandteil ist.

1.3. Biopsie

„Die Biopsie von Läsionen des Knochens ist wenn auch meist vom technischen her einfach so doch im Grunde genommen ein komplexes Unterfangen, das der Integration vielseitiger Wahrnehmungsfähigkeiten bedarf“ - Simon 1982.

Enneking (1983) hat die Verbesserungen der Heilungschancen bei malignen Tumoren des Bewegungsapparates mit Erarbeitung der Resektionsbedingungen, welche z.B. mit den „surgical margins“ gefordert werden müssen, entscheidend mitgeprägt. Integraler Bestandteil der Therapie ist die Biopsie, bei der leider immer noch allzu oft entscheidende Fehler gemacht werden.

Die Biopsie eines Knochens hat höchste Bedeutung für die exakte Diagnose, birgt jedoch potentielle Risiken, welche die Prognose signifikant beeinflussen können.

Nach sorgfältiger klinischer Untersuchung und der Diagnostik mit den genannten bildgebenden Verfahren erfolgt die Probeexzision. Ziel der Biopsie ist es repräsentatives vitales Tumorgewebe für eine sichere histologische Diagnose zu gewinnen. **Vitales Tumorgewebe findet sich meist im Randbereich des Tumors.** Beim Verdacht auf einen primären Knochentumor muss neben dem meist leichter zugänglichen Weichteilanteil auch knöchernes Gewebe gewonnen werden, um die sichere Diagnose zu ermöglichen.

Definitionsgemäß lassen sich unterscheiden:

Exzisions - PE: Als Exzisions - PE muss die Exstirpation eines Knochentumors mit dem Zufallsbefund eines Sarkoms gewertet werden. Sie sollte nur bei kleinen Tumoren angewendet werden, die sicher oberflächlich liegen.

Inzisions - PE : Vor allem bei Verdacht auf einen tiefliegenden Knochentumor. Bei der Präparation dürfen keine zusätzlichen Kompartimente oder Gelenke eröffnet werden.

Stanz - PE (Geschlossene Biopsie) : Sie liefert oft nicht ausreichendes Material, der Aufwand ist durchaus nicht kleiner.

Grundsätzlich gilt : Eine falsch durchgeführte Biopsie kann eine spätere funktionserhaltende bzw. Gliedmaßenerhaltende Operation unmöglich machen.

Jede Biopsie bedeutet eine Kontamination des Biopsieweges mit Tumorzellen und erhöht

das Risiko der systemischen Streuung. Um diese unvermeidlichen Risiken klein zu halten, muss die Biopsie in jedem Fall äußerst schonend vorgenommen werden und die Anzahl berührter Kompartimente auf das Minimum reduziert werden. Der Biopsieweg muss bei der späteren Resektion „en bloc“ am Tumor belassen mitreseziert werden.

In Anbetracht des hohen Stellenwertes der Biopsie für die Behandlung maligner Knochentumoren und der negativen Konsequenzen einer inadäquaten Biopsie kann die Biopsie nur von demjenigen sachgerecht ausgeführt werden, der den gesamten Behandlungsplan überblicken kann. Dies ist meist nur dort gewährleistet, wo auch die definitive Therapie durchgeführt wird.

1.4. Histo - pathologische Bewertung

- **Histopathologische Graduierung von Knochentumoren (Tumorzentrum München)**

GX Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1 Hoch differenziert
G2 Mittelgradig differenziert
G3 Gering differenziert

- **Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung berücksichtigt neben der bei den meisten Knochentumoren komplexen Graduierung auch die Anwesenheit von Metastasen.

- **Resektionsränder**

In Übereinstimmung mit der R-Klassifizierung (AJC 1977 bzw. UICC) erfolgt für die Knochentumoren eine Stratifizierung entsprechend:

R0 Kein Residualtumor

R1 Residualtumor nur mikroskopisch

R2 Residualtumor schon makroskopisch nachweisbar

R0 in Abwesenheit oder nach Resektion von Metastasen wird dabei als **kurativ**

bezeichnet!

Der minimale und maximale Abstand von Tumor zum Resektionsrand muss zusätzlich in cm oder mm angegeben werden.

1.5. Staging

Sind die differentialdiagnostischen Fragen soweit möglich beantwortet und bleibt der Verdacht auf einen malignen Tumor, muss vor der Operation ein genaues „Staging“ vorgenommen werden, da die Biopsie dies verändern kann und das „Staging“ für die Behandlung große Bedeutung hat. **Das lokale Staging bedeutet die Erfassung der Ausdehnung des Tumors lokal, also einerseits die Erfassung der Größe, andererseits inwiefern sich die Ausdehnung über das betroffene Organ hinaus erstreckt.** Beschränkt sich der Tumor z.B. auf den befallenen Knochen, ist die Corticalis durchbrochen, ist das Periost durchbrochen, welche weitere Kompartimente (Epiphysen, Gelenkstrukturen, Nerven, Gefäße etc) sind von Tumoren befallen?

Das systemische Staging bezieht sich auf die Metastasierung (regional (skip metastasen), lymphogen, hämatogen).

1.6. Therapieverfahren

1.6.1. Operative Therapie

Bei der Diskussion über chirurgische Prinzipien muss die historische Entwicklung der operativen Behandlung mitberücksichtigt werden. Bereits in den 80er Jahren hat Enneking vier verschiedene Arten von Resektionsgrenzen definiert und ein chirurgisches Staging System vorgestellt:

Intraläsional - Tumor wird geöffnet, das OP - Gebiet mit Tumorzellen kontaminiert, Residualtumor bis 100 % Rezidive

Marginal - Der Tumor wird „so eben im Gesunden“ entfernt, entspricht der Exzisionsbiopsie, Rezidivrate > 90 %

Weit - Tumor mit mikroskopisch gesicherter intakter 2cm Hülle extirpiert. Diskontinuierliche Metastasen möglich. Rezidivrate 60 %

Radikal - Alle tumortragenden Kompartimente/Organe sind in tot en bloc entfernt. Rezidive 0 - bis 10 %

Ursprünglich bestand die chirurgische Therapie zum größten Teil aus einer **limitierten Exzision** und führte nahezu unweigerlich zu lokalen Rezidiven, da die Pseudokapsel dieser Tumoren mit Tumorzellnestern besiedelt ist. Als man diese Tatsache erkannte, änderte man die Therapie und führte **radikale Amputationen** und Resektionen ganzer Kompartimente durch. Neuere Therapieansätze mit prä - oder postoperativer Chemotherapie bzw. Bestrahlung, sowie die Erweiterung der operativen Möglichkeiten zeigten dann, dass **funktionserhaltende erweiterte Resektionen ohne Amputationen gleich gute Ergebnisse erbringen. Endpunkt dieser Entwicklung ist heute ein nach Tumorausdehnung und Grading differenziertes operatives Vorgehen, welches allgemein akzeptiert und empfohlen wird.**

1.6.2. Chemotherapie

Für den Einsatz einer systemischen Chemotherapie sind grundsätzlich folgende Therapiestrategien zu unterscheiden:

1. Präoperative (**neoadjuvante**) plus postoperative Chemotherapie bei kurativem multimodalen Konzept.
2. Postoperative (**adjuvante**) Chemotherapie bei multimodalem Konzept mit kurativer Intention.
3. **Palliative** Chemotherapie bei metastasierten Sarkome.

Die neoadjuvante Chemotherapie verfolgt zwei Ziele: Verbesserung der lokalen Tumoreradikation durch präoperative Tumorverkleinerung und weiterhin die Steigerung des Gesamtüberlebens durch Therapie subklinischer Fernmetastasen.

Die Entscheidung zur palliativen Chemotherapie nicht resektabler oder metastasierter Knochentumoren ist von den individuellen Gegebenheiten bestimmt. Im Falle neu auftretender Lungenmetastasen ist in Abhängigkeit von Risikofaktoren immer im Rahmen eines interdisziplinäres Konsils die sofortige oder verzögerte Metastasektomie mit vorgeschalteter Chemotherapie zu erörtern. Grundsätzlich ist in metastasierten Stadien die systemische Chemotherapie außerhalb von Studien indiziert und sollte nach Standard appliziert werden.

1.7. Knochenbildende Tumoren - Osteosarkom

Definition (WHO) : " Beim Osteosarkom handelt es sich um einen malignen Tumor, der dadurch charakterisiert ist, dass die Tumorzellen direkt Osteoid oder Knochen bilden."

Das Osteosarkom stellt mit **40%** die häufigste maligne Entität dar. Man unterscheidet:

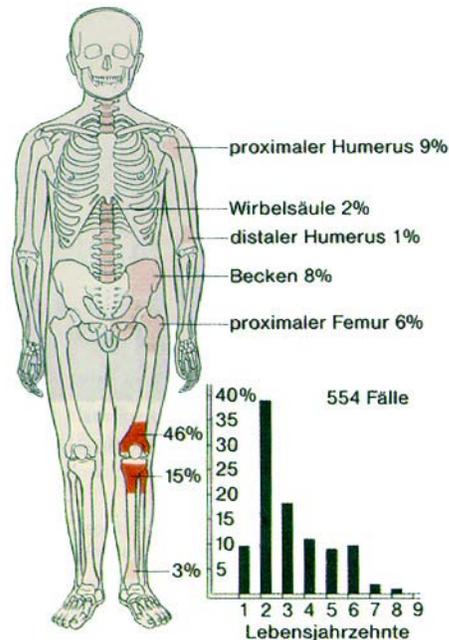
- Primär - von hohem Malignitätsgrad (konventionelles Osteosarkom)
- Primär - von niedrigem Malignitätsgrad
- Sekundär - von hohem Malignitätsgrad
- OS im Paget - Knochen
- OS im bestrahlten Knochen
- OS an anderen Knochenläsionen
- Multifokales Osteosarkom

Lokalisation:

Lieblingssitz des Osteosarkoms ist die **kniegelenknahe methaphysäre Region von Femur und Tibia**, wo sich gut 50 % aller Osteosarkome finden.

Bei diesen hauptsächlichen Lokalisation ist der natürliche Verlauf der Erkrankung sehr ungünstig. Ohne die heute üblichen modernen interdisziplinären Behandlungsmethoden beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 10 - 20 %, da bereits zur Zeitpunkt der Diagnosestellung schon Lungenmetastasen vorliegen. Deutlich noch schlechter ist die Prognose bei der Lokalisation im proximalen Femuranteil, wo praktisch kein Patient 5 Jahre überlebt. Günstiger dagegen ist der Verlauf beim Befall des Gesichtsschädels (Ober- und Unterkiefer). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei diesen Patienten ca. 50%.

Typisch im Röntgenbild sind strahlenförmig vom Periost ausgehende Sklerosierungen, sogenannte **spiculae** (sun burst effect = Sonnenstrahlenphänomen) und periostale



Chirurgie; v. Schumpelick, N. Bleese, Mommsen; S.661

Auflagerungen am Rand der Osteodestruktion (**Coldman –Dreieck**).

Diagnostik und Therapie der Osteosarkome lassen sich nicht isoliert betrachten. Schon bei einem ersten klinischen Verdacht ist es notwendig die Strategie des gesamten diagnostischen und therapeutischen Vorgehens festzulegen.

Ein wichtiger Hinweis auf ein Osteosarkom kann die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum sein, die bei ca. 60 % dieser Patienten erhöht ist und sowohl ein prognostisches Kriterium wie auch einen guten Verlaufsparemeter darstellt. Zu beachten ist jedoch, dass für junge, noch im Knochenwachstum befindliche Patienten der Referenzbereich für die alkalische Phosphatase höher liegt als für Erwachsene.

Allgemeiner Therapieplan für Osteosarkome:

Primär - Tumor (lokal begrenzte Erkrankung)

Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie

Klinische Bewertung des Effektes

Weiterführung der Chemotherapie (ggf. Modifikation je nach Ansprechen)

Onkologisch radikale Operation (möglichst extremitäten - bzw. funktionserhaltend)

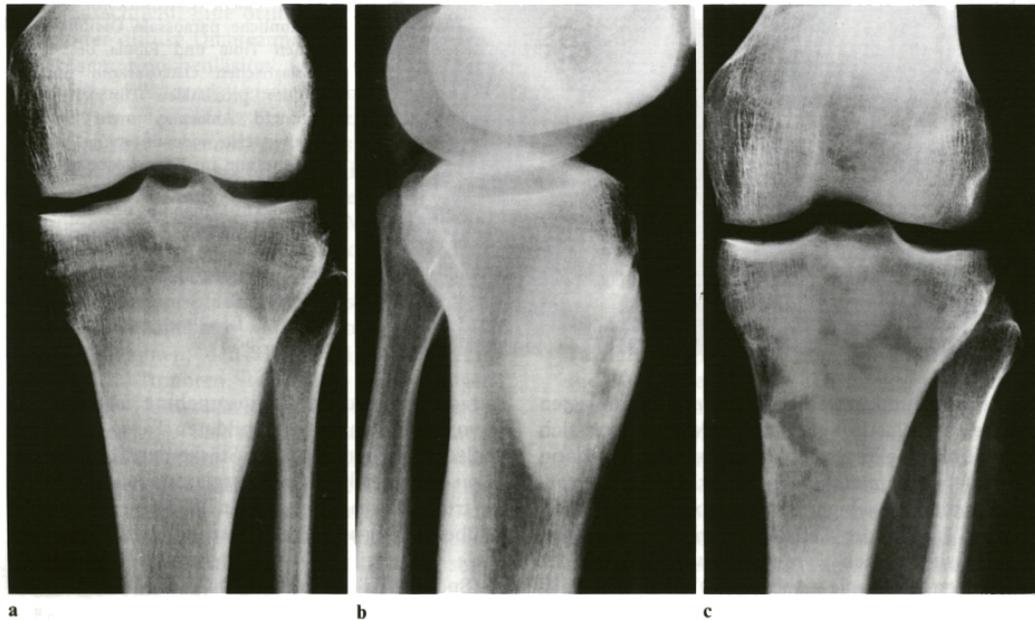
Histologische Evaluierung des Chemotherapieeffektes (nach Sulzer - Kuntschik)



Abb. 3.31 a,b. Unterbrochene lamelläre Periostreaktionen bei Osteosarkomen. a Fibroblastisch, b chondroblastisch. Der große Pfeil zeigt auf ein Codman-Dreieck

Knochtumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt, S.66

Abb. 3.34 a-c. Ausgedehnte, fast elfenbeinartige Matrixossifikationen bei einem osteoblastischen Osteosarkom. a,b Die Sklerose dominiert, die osteolytischen Veränderungen im Zentrum der Sklerose kommen nur schwach zur Darstellung. Zu beachten ist die verhältnismäßig solide Periostreaktion bei zerstörter Kompakta im lateralen dia-/metaphysären Übergangsbereich. Der Tumor wurde bestrahlt, 2 Jahre später (c) kommt es zu einem ausgedehnten Rezidiv, das vor allem auf die Epiphysenabschnitte übergegriffen hat. Die sklerosierenden Veränderungen haben deutlich an Intensität abgenommen, gleichzeitig aber auch auf die medialen Tibiakopfabschnitte übergegriffen. Es sind jetzt auch stärkere osteolytische Veränderungen mit deutlicher Kompaktadestruktion insbesondere an der medialen Metaphysenkante zu sehen



Knochtumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt, S.68

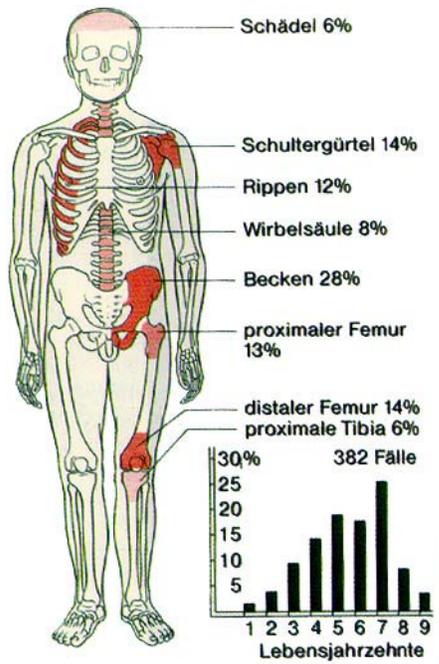
Die lokale operative Therapie des Osteosarkoms stellt eine entscheidende Säule für das Überleben der Patienten dar, integriert in einen Therapieplan, der multidisziplinär individuell erarbeitet werden muss. Um Zeitverzögerungen zu vermeiden, soll der Patient bei radiologischer Verdachtsdiagnose in ein Tumorzentrum eingewiesen werden. Sämtliche diagnostischen Möglichkeiten sollten in kurzer Zeit erfolgen und nach einem grundlegenden Staging die diagnosesichernde Probebiopsie durchgeführt werden. Bei nichtmetastasierten Fällen erfolgt nach Diagnose die präoperative zytostatische Therapie. Ziel dieser Therapie ist es, den Primärtumor zu verkleinern und schon früh gegen nicht nachweisbare disseminierte Mikrometastasen im Sinne einer (neo)adjuvanten Induktionstherapie wirksam zu sein. Dann erfolgt die onkologisch - radikale

Operation. Handelt es sich jedoch um Non - responder, muss in Einzelfällen bei aggressivem Osteosarkom die neoadjuvante Chemotherapie abgebrochen und unmittelbar die operative Therapie durchgeführt werden. In der Zeit der neoadjuvanten Chemotherapie wird die Resektion des Osteosarkoms geplant und die Bereitstellung von homologen Transplantationen oder eine Sonderanfertigung für den endoprothetischen Ersatz organisiert. Für die Planung unerlässlich sind genaue Informationen über den histologischen Malignitätsgrad und über die Ausdehnung des Tumors nach Enneking. **Bereits bei Diagnosestellung findet sich in 73% eine Infiltration in die Umgebung und in 25% eine regionale oder hämatogene Metastasierung.** Laut derzeitige Operationsverfahren auch für Osteosarkome mit Infiltration in die Umgebung werden rekonstruktive Maßnahmen zur Extremitäterhaltung favorisiert. Vor der Ära der Chemotherapie dagegen wurde häufiger eine Amputation (radikale Operation) durchgeführt.

1.8. Knorpelbildende Tumoren - Chondrosarkom

Definition (WHO) : "Beim Chondrosarkom handelt es sich um einen malignen Tumor, dessen Zellen Knorpel, aber keinen Knochen bilden. Der Tumor unterscheidet sich vom Chondrom durch stärkeren Zellreichtum und Pleomorphie sowie durch das Vorkommen von plumpen Zellen mit großen Kernen und/oder deutlicher Doppelkernzahl, Mitosen sind selten."

Das Chondrosarkom ist der zweithäufigste primär maligne Knochentumor. Es ist ein Tumor mit einem breiten Spektrum von klinischen, radiologischen und histologischen Manifestationsmöglichkeiten und Varianten. Der Tumor ist bevorzugt im Bereich des **Stammskeletts** (ca. 28 % Becken) und der **proximalen Extremitätenabschnitte** lokalisiert (Femur 14 %, Schulter 14 %). Hauptmanifestationsalter sind die 5. Bis 7. Lebensdekade.



Chirurgie; v. Schumpelick, N. Bleese, Mommsen; S.661

Das klassische zentrale Chondrosarkom stellt die häufigste Chondrosarkomvariante dar und muss von Dedifferenzierten,- Mesenchymalen,- und Klarzellchondrosarkom, als besondere Entitäten abgegrenzt werden. Im Gegensatz zu den speziellen Formen ist das klassische Chondrosarkom durch eine rein chondroide Matrixsynthese mit unterschiedlicher Differenzierung der Tumorchondrozyten charakterisiert. Im Vergleich zur dedifferenzierten und mesenchymalen Form hat die klassische Variante eine wesentlich bessere Prognose. Die Letalität der klassischen Chondrosarkoms variiert jedoch mit der zellulären Differenzierung.

Bisher wurden in der Literatur eine Reihe von Gradeinteilungen beschrieben, mit denen versucht wurde, das klassische Chondrosarkom in Relation zur Prognose oder Malignität zu charakterisieren bzw. zu klassifizieren. Auffälligerweise wird die Definition der Gradeinteilungen und damit die Definition der einzelnen Grade vollkommen uneinheitlich gehandhabt. Einer der Gründe liegt darin, dass die verschiedenen Gradeinteilungen auf der Beurteilung einer unterschiedlichen Anzahl zytologischer Kriterien basieren.

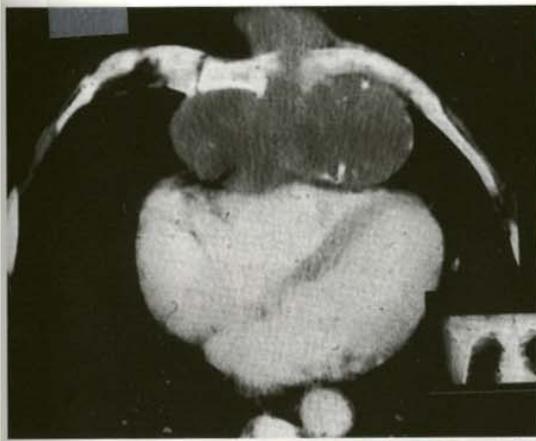
Angegebene Kriterien für ein Grading der klassischen Chondrosarkome:

Der klassische Chondrosarkom allein lässt sich auf der Basis einfacher Kernmerkmale reproduzierbar in drei Gruppen einteilen. Tumoren mit kleinen isomorphen Kernen und einer hohen Chromatindichte wurden als **Grad-I-** Chondrosarkome definiert. Enchondrome mit gleichartigen Kernmerkmalen wie im hochdifferenzierten Grad -I- Chondrosarkom sind lediglich anhand von Wachstumskriterien von den hochdifferenzierten Chondrosarkomen zu unterscheiden. Die Gruppe der **Grad-II -** Chondrosarkome ist durch eine deutliche Vergrößerung der Kerne ohne wesentliche Kernpolymorphien charakterisiert. Eine ausgeprägte Kernpolymorphie ist das wichtigste Kriterium der **Grad-III-**Tumoren.

Es sind primäre von sekundären Chondrosarkome zu unterscheiden. Sekundäre Chondrosarkome entwickeln sich aus benignen Chondromen oder Exostosen, die bevorzugt stammnah im Erwachsenenalter entarten können.

Das Chondrosarkom stellt eine besondere Herausforderung für die operative Behandlung maligner Knochentumore dar, da es bisher kein adäquates Chemotherapieschema gibt und für die Strahlentherapie nur begrenzt positive Erfahrungen mit hochenergetischer Radiatio vorliegen.

Die Prognose wird bestimmt durch eine optimale weite bzw. radikale Resektionstechnik, den Grad der Malignität sowie die Lokalisation des Tumors. Nach Operationen kommt es häufig zu Rezidiven, so dass primär bei G I/II Tumoren auch große Eingriffe gerechtfertigt erscheinen, um die Region möglichst definitiv tumorfrei zu machen. Für das hochmaligne Chondrosarkom Grad III, insbesondere bei weiter Ausdehnung in die umgebenden Weichteile ist eine Amputation notwendig.



e

Abb. 773 d,e. Chondrosarkom des Sternums präkardial (histologisch Grad 1) eines 73jährigen Mannes mit Vergleich des CT-Befundes und eines Sagittalschnitts durch das Operationspräparat bei marginaler Exzision im Bereich der Weichteile. Bei chondromatösen Tumoren des Sternums handelt es sich praktisch immer um Chondrosarkome. Sowohl CT als auch Operationspräparat zeigen das destruktive Wachstum im Knochen mit der Folge eines schnellen Anschlusses an die extraossären Weichteile. f Zentrales Chon-

drosarkom des Humerus einer 75jährigen Frau (histologisch Grad 2). Der axiale Schnitt durch den exartikulierten Knochen zeigt einen Kortikalisdurchbruch (*Stern*). Solche Befunde bei zentralen chondromatösen Tumoren in großen Knochen sind beweisend für das Vorliegen eines Chondrosarkoms (nicht jedoch bei einem M. Ollier). Der Tumor war seit 10 Jahren bekannt. Erst nach Auftreten von (in dieser Situation vorhersehbaren) unerträglichen Tumorschmerzen konnte sich die Patientin zur Operation entschließen

Knochentumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt

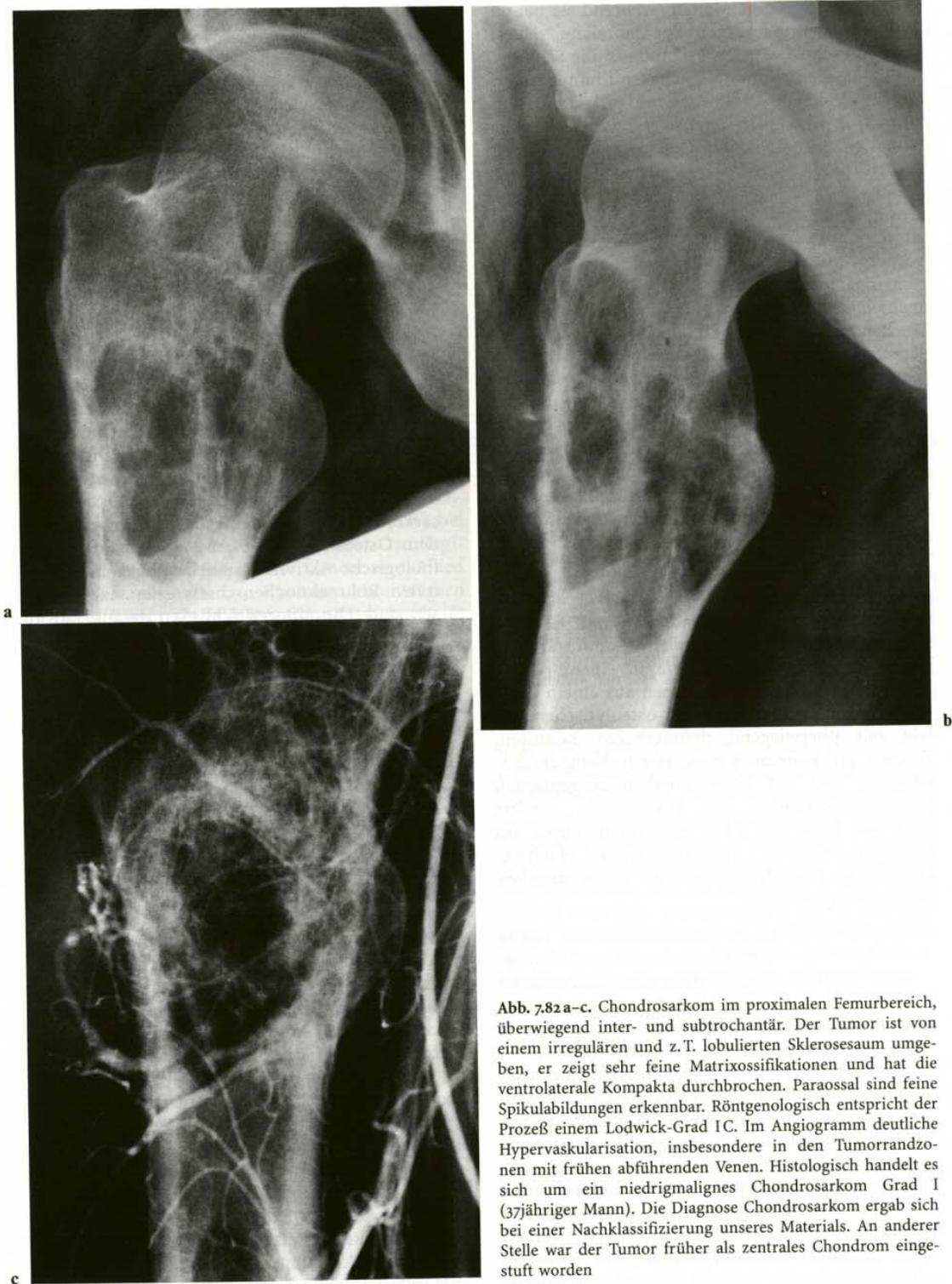


Abb. 7.82 a-c. Chondrosarkom im proximalen Femurbereich, überwiegend inter- und subtrochantär. Der Tumor ist von einem irregulären und z.T. lobulierten Sklerosesaum umgeben, er zeigt sehr feine Matrixossifikationen und hat die ventrolaterale Kompakta durchbrochen. Paraossal sind feine Spikulabildungen erkennbar. Röntgenologisch entspricht der Prozeß einem Lodwick-Grad IC. Im Angiogramm deutliche Hypervaskularisation, insbesondere in den Tumorrandozonen mit frühen abführenden Venen. Histologisch handelt es sich um ein niedrigmalignes Chondrosarkom Grad I (37jähriger Mann). Die Diagnose Chondrosarkom ergab sich bei einer Nachklassifizierung unseres Materials. An anderer Stelle war der Tumor früher als zentrales Chondrom eingestuft worden

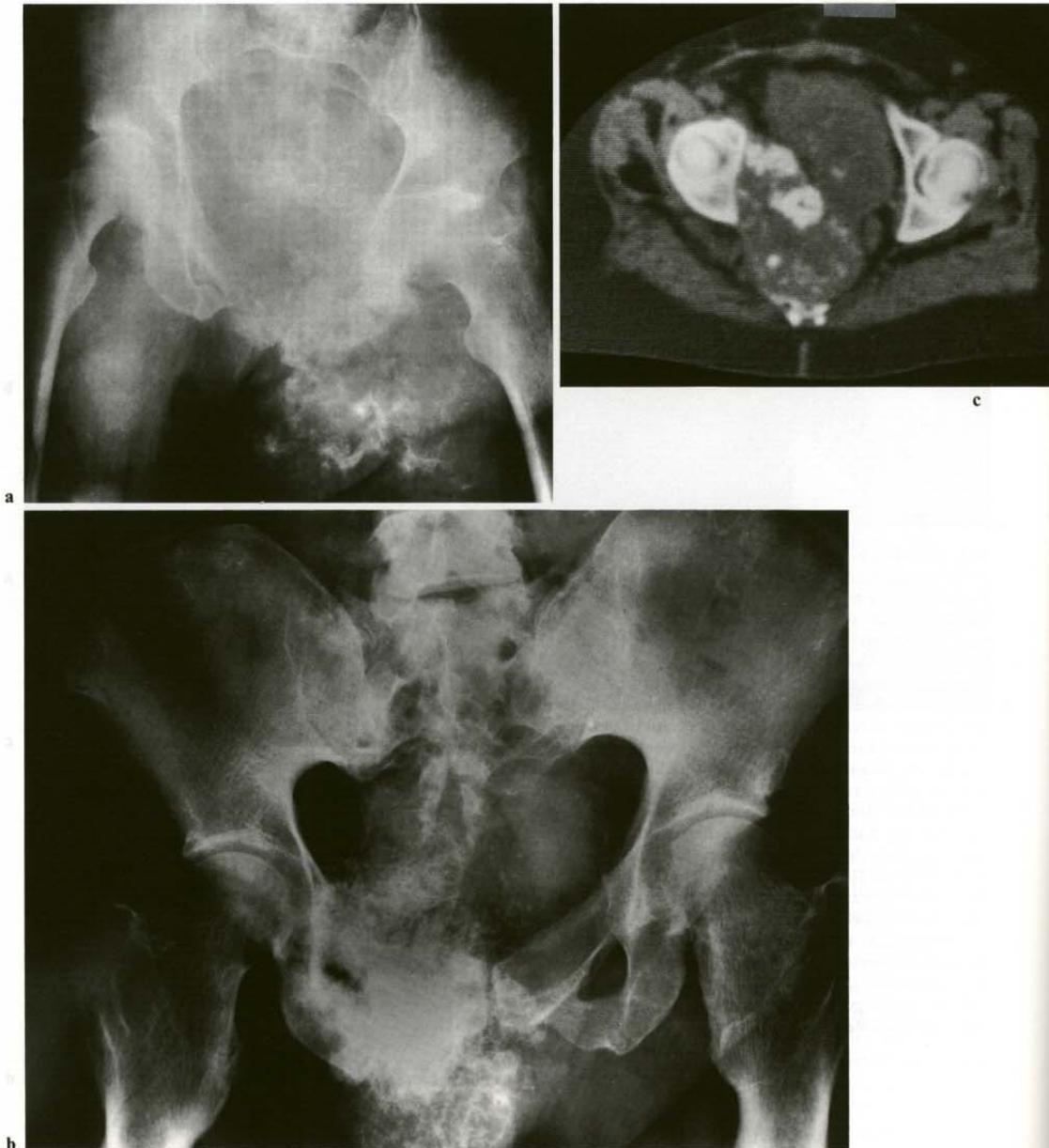


Abb. 7.96 a–c. Typische epiphyseale Chondrosarkome im Becken. **a** 62-jähriger Mann mit grotesker Tumorausbreitung des vom Schambein ausgehenden Sarkoms in den proximalen Oberschenkel; ca. 5-jährige Anamnese mit langsamer Zunahme der Tumormasse und zunehmender Schmerzsymptomatik. **b** Bei einer 44-jährigen Frau mit einer kartilaginären Exostosenkrankheit hat sich das Chondrosarkom aus einer Exostose am rechten Schambein verhältnismäßig konzentrisch nach allen Seiten hin entwickelt. Das Computertomogramm

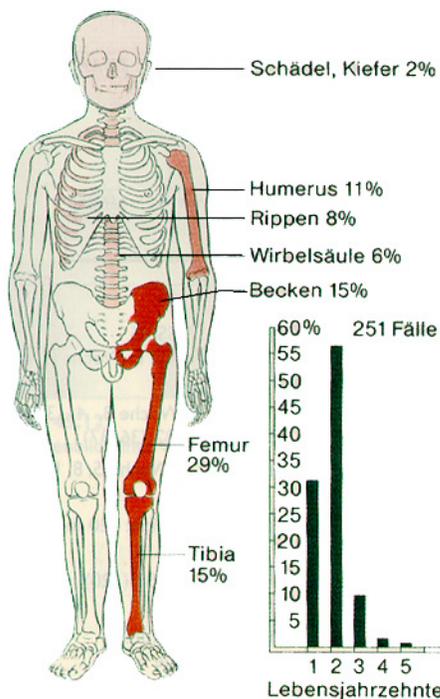
in Azetabulumhöhe (**c**) läßt ausgedehnte Geschwulstausläufer erkennen, die sich rechts dorsal im kleinen Becken entwickelt und zu einer Abdrängung des Rektums und Sigmas geführt hatten. Für die Entwicklung in ein Sarkom sprechen die diffusen, z.T. auch unscharf begrenzten, von der Basis des Tumors weit entfernt liegenden Matrixossifikationen. Beachte die ausgedehnten Exostosenbildungen mit Verplumpung an beiden Schenkelhälsen!

Knochtumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt

1.9. Knochenmarktumoren (Ewing - Sarkom)

Definition (WHO) : " Das Ewing - Sarkom ist ein "maligner Tumor mit einförmiger histologischer Struktur aus dicht gepackten kleinen Zellen mit runden Kernen, aber ohne scharfe Zytoplasmagrenzen und ohne prominente Nukleoli. Oft wird das Tumorgewebe durch fibröse Septen gegliedert. Ein interzelluläres Netzwerk aus Retikulinfasern wird nicht beobachtet."

Das Ewing - Sarkom ist typischerweise ein Tumor des Jugendlichen mit einer besonderen Häufigkeit zwischen dem 10. Und 15. Lebensjahr. Im Alter von über 20 Jahren tritt die Erkrankung seltener auf. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen.



Chirurgie; v. Schumpelick, N. Bleese, Mommsen; S.663

Ewing - Sarkome machen ca. 7,5 % aller primärmalignen Knochtumoren aus. Häufige Erstsymptome der Erkrankung sind zunehmender Schmerz und eine Schwellung im Bereich der betroffenen Körperregion. Zusätzlich auftretende subfibrille Temperaturen, Gewichtsverlust, oder allgemeine Müdigkeit werden häufiger bei diesen Patienten

beobachtet. Im Vergleich zu dem Osteosarkom ist **der Plattenknochen** im Körperstammbereich 40-50% bevorzugt befallen. Neben dem **Femur (29 %)** und Becken (15 %), findet sich das Ewing - Sarkom bevorzugt im Humerus (11 %) sowie in Tibia (10%) und Fibula (7%).

In den langen Röhrenknochen nimmt der Tumor **diaphyser** seinen Ausgang und unterscheidet sich darin von dem metaphysären Befall des Osteosarkoms.

Das Röntgenbild zeigt eine fleckenförmige „**mottenfraßähnliche**“ Zerstörung der Knochenstruktur ohne Randgebung mit parallel verlaufender Periostreaktion („**Zwiebelschalenmuster**“).

Die transkortikale Ausdehnung des Tumors ist charakteristisch und setzt sich häufig in einen großen Weichteiltumoranteil fort. Spontanfrakturen treten in 5% der Fälle auf.

Eine histologische Sicherung ist für die endgültige Diagnose in jedem Fall erforderlich.

Die diagnostische Maßnahmen beinhalten die genaue Beschreibung des Primärtumors und die Metastasensuche (Röntgen, CT, Szintigraphie, MRT, Knochenmarksaspiration).

Leider finden sich **zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei ca. 20% der Patienten bereits klinisch nachweisbare Fernmetastasen**, wobei die Hälfte dieser Fälle eine pulmonale Metastasierung aufweist. Neben der frühen hämatogenen Aussaat in die Lunge sind multiple Knochenläsionen im Skelettsystem bei ca. 40 % der Patienten festzustellen.

Die initiale LDH - Erhöhung im Serum besitzt prognostische Wertigkeit und sollte routinemäßig erfasst werden. Wichtig ist die Bestimmung der neuronenspezifischen Enolase (NSE) zur Abgrenzung gegenüber malignen peripheren neuroektodermalen Tumoren (MPNT), die im Gegensatz zu Ewing - Sarkomen bei diesen Tumoren pathologische Werte zeigt.

Die klinisch wichtigste Differentialdiagnose des Ewing - Sarkoms ist die Abgrenzung gegenüber einer Osteomyelitis. Die radiologischen Befunde können sehr ähnlich sein.

Die für das Ewing - Sarkom typische Dynamik der frühen hämatogenen Aussaat hat die therapeutischen Richtlinien in den letzten 10 Jahren entscheidend beeinflusst. In Ergänzung zu Operation und/oder Bestrahlung wird für die lokale Tumorkontrolle in den meisten Fällen eine frühzeitige systemische **Kombinationschemotherapie** eingesetzt,

um eine bereits bestehende okkulte Mikrometastasierung initial zu erfassen (neoadjuvante Chemotherapie).

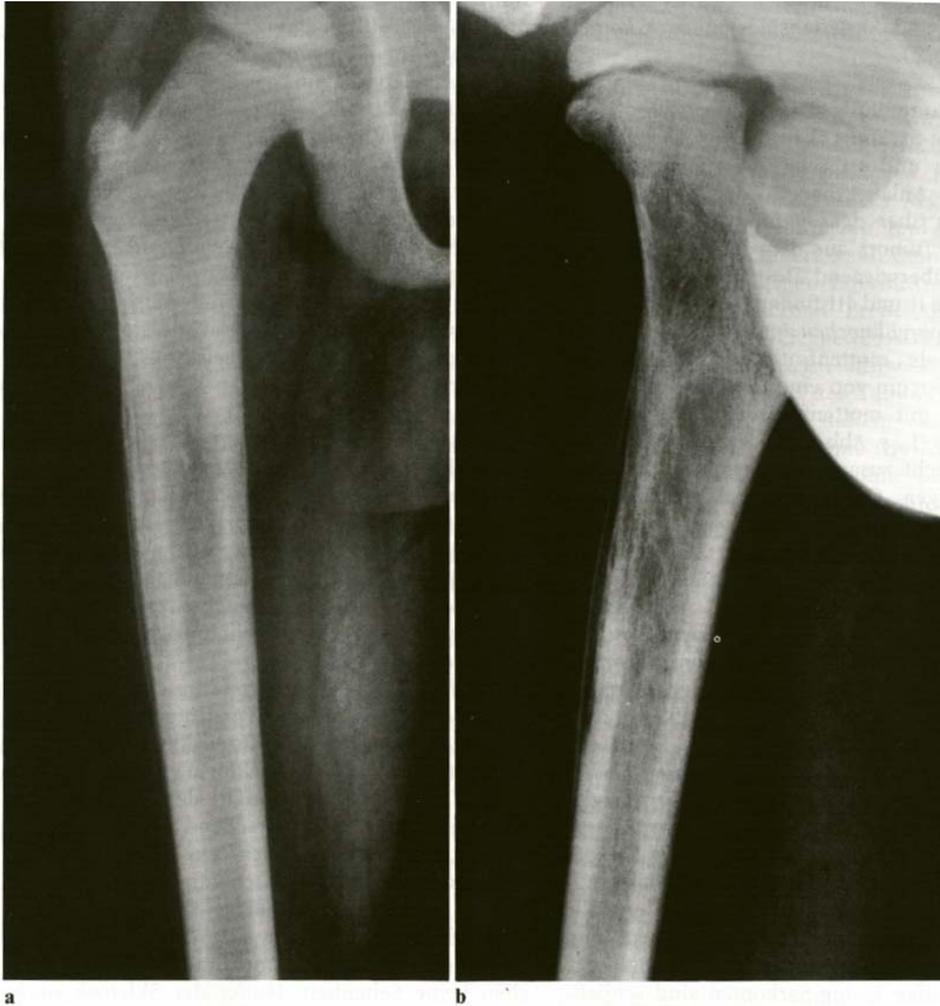


Abb. 8.6a, b. Klassisches Ewing-Sarkom im rechten proximalen Femurschaft und in der proximalen Femurmetaphyse bei einem 7-jährigen Jungen. Man erkennt eine diffuse, mottenfraßartige und z. T. in der Kompakta sich permeativ ausbreitende Destruktion, die ventral und lateral von einer

zwiebelschalenartigen Periostverknöcherung umgeben ist. Erstaunlicherweise ist diese Periostverknöcherung verhältnismäßig scharf und nicht unterbrochen. Der Befund entspricht einem Lodwick-Grad III

Knochentumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt, S.432

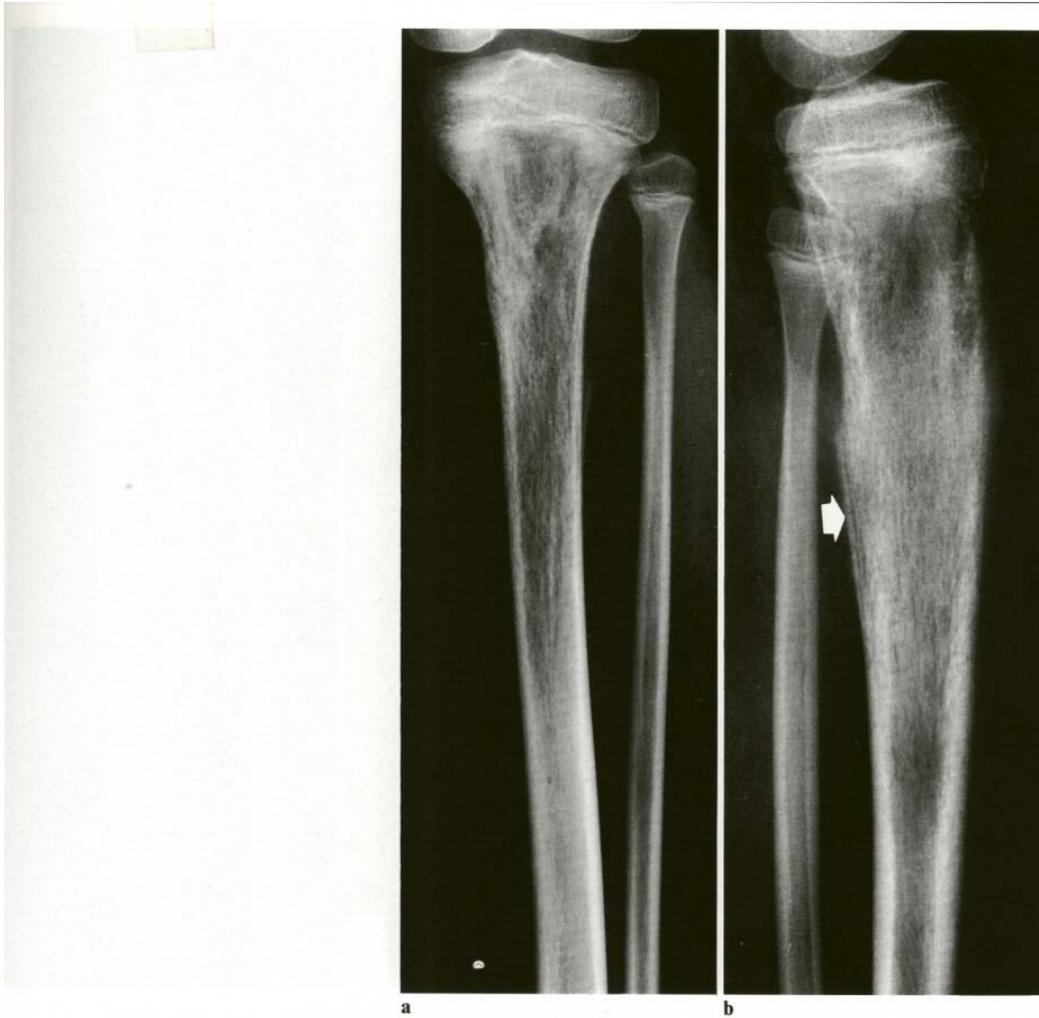


Abb. 8.7 a, b. Typisches Ewing-Sarkom im proximalen Tibiaschaft mit Übergriff auf die Metaphyse bei einem 10-jährigen Mädchen. Ausgedehnte mottenfraßartige und permeative Destruktion bis über die Mitte des Tibiaschafts hinausreichend, entsprechend einem Lodwick-Grad III. Die besonders im Seitbild (b) dorsal gut erkennbare zwiebelschalartige Periostverknöcherung ist unscharf und verwaschen (Pfeil) und proximal zerstört

Knochentumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt

Bei klinisch lokal begrenztem Ewing - Sarkom überleben heute ca. 50-60% aller Patienten langfristig rezidivfrei.

Aufgrund der besonderen Strahlenempfindlichkeit des Ewings - Sarkoms im Vergleich zu anderen malignen Knochentumoren besitzt die Strahlentherapie als Maßnahme zur lokalen Tumorkontrolle in der Behandlung einen wichtigen

Stellenwert.

Nach der Enneking - Klassifikation sind alle Ewing - Sarkome als hochgradig maligne extra kompartimentale (T2) Tumoren einzustufen.

Die Abwägung zwischen operativem Vorgehen oder Strahlentherapie für die lokale Tumorkontrolle richtet sich nach Tumorsitz und Ausdehnung unter Berücksichtigung von Folgeschäden und Funktionserhalt. Heute erfolgt nach neoadjuvanter Polychemotherapie über 10 Wochen eine lokale Tumorbehandlung mit operativer Resektion und/oder Strahlentherapie und anschließender Fortführung der Chemotherapie für weitere 28 Wochen.

1.10. Riesenzelltumoren

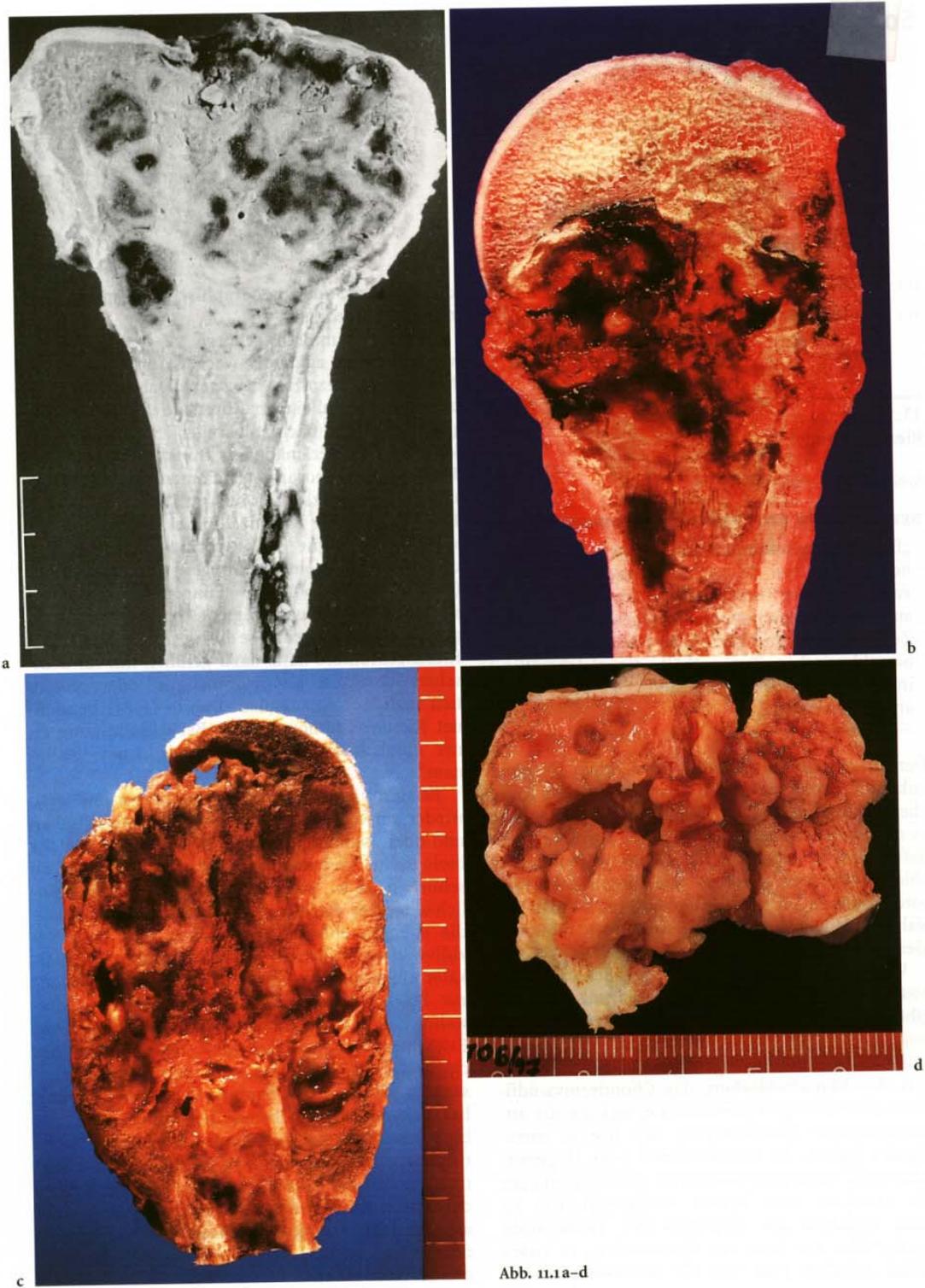
Definition (WHO) : " Beim Riesenzelltumor handelt es sich um einen aggressiven Tumor, der durch ein reich vaskularisiertes Gewebe charakterisiert ist. Das aus eher plumpen spindelförmigen oder ovalen Zellen besteht und zahlreiche Riesenzellen vom osteoklastischen Typ enthält, die gleichmäßig im Tumorgewebe verteilt sind. Der Tumor ist arm an Kollagen."

Riesenzelltumoren des Knochens sind Tumoren unklarer histogenetischer Herkunft und meist unklarer Dignität. Aufgrund ihres lokal aggressiven Wachstum, ihrer hohen Rezidivrate (30-60%), und der Fähigkeit zu metastasieren (1-2%) werden sie zu den potentiell malignen Tumoren gerechnet. Obwohl Riesenzelltumoren des Knochens selten sind, müssen sie differentialdiagnostisch bei jeder expandierenden osteolytischen Läsion bedacht werden. Die Riesenzelltumoren des Knochens (Osteoklastome) stellen ca. 4% aller Knochtumoren, einschließlich der malignen Geschwülste dar. Der Altersgipfel liegt im 2. und 3. Lebensjahrzehnt, bei Patienten unter 20 und über 55 Lebensjahren sind sie unwahrscheinlich. Riesenzelltumoren treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern (F:M ca. 1,25:1). Die betroffenen Patienten stellen sich mit subakuten bis akuten belastungsabhängigen Schmerzen häufig im Krankenhaus zur weiteren Abklärung vor. Dies gilt insbesondere für eine akut auftretende pathologische Infraktion. Der erhobene Röntgenbefund einer zystischen, juxtaartikulären, reaktionslosen Raumforderung führt oft zu einer Probebiopsie und einem Eingriff mit kurativer Absicht. Dabei kommt es dann

auf das chirurgische Management vor Ort an, weil der Tumor aufgrund seiner biologischen Eigenschaften gerne rezidiert und das aggressive Wachstum bei gelenknaher Lokalisation den Gelenkerhalt gefährdet. Sowohl die chirurgische weite Resektion als auch die Exkochleation mit anschließender Defektauffüllung mit Knochenzement hat sich im Bereich der Epimetaphyse langer Röhrenknochen etabliert. Keine Blutleere (zur Vermeidung einer Tumorausssaat in die Weichteile durch Auswickeln), sorgfältige Blutstillung.

Die adjuvanten Therapieformen haben einen unentbehrlichen Stellenwert in der Behandlung. An erster Stelle hat sich die Auffüllung der Tumorkavität mit PMMA bewährt. So kann durch deutlichen Kontrast zum angrenzenden Knochen ein Lokalrezidiv leichter als bei auto- oder allogener Auffüllung erkannt werden.

Neben dem Einsatz von PMMA wird versucht, verbliebene Tumornester durch Kryotherapie oder Phenolapplikation intraoperativ zu zerstören. So hat flüssiger Stickstoff, kryotherapeutisch eingesetzt, eine zuverlässige zytotoxische Wirkung. Einfacher kann Phenol zur Erzeugung einer lokalen Gewebszerstörung eingesetzt werden. Bereits eine 10 % - ige Lösung verursacht eine weiße Koagulationsnekrose des benetzten Gewebes. Kritisch ist allerdings die akute systemische Toxizität von Phenol. Die letale orale Dosis liegt bei 10-30g.



Knochtumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt, S. 627

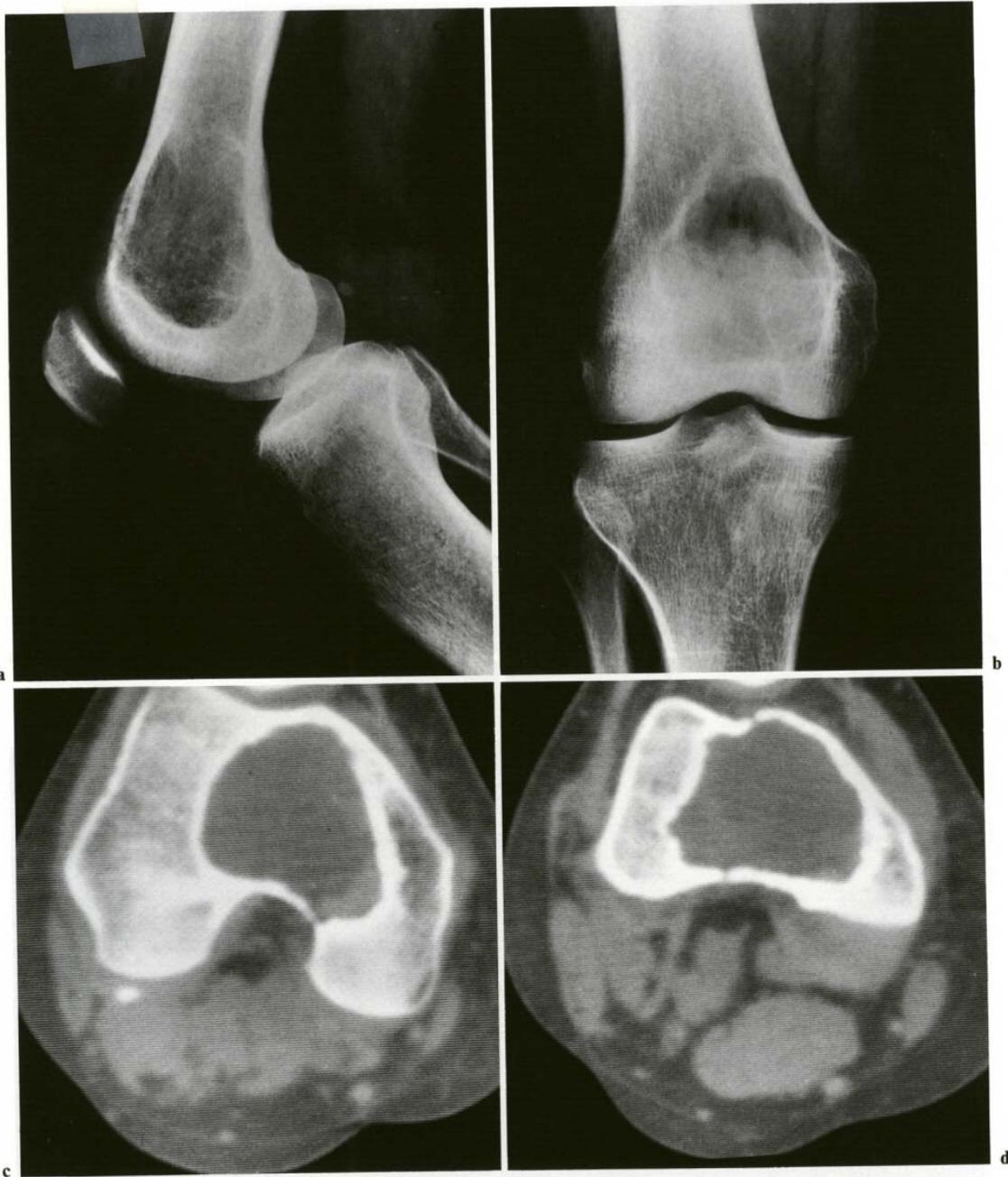


Abb. 11.6 a–d. Riesenzelltumor in der distalen Femurmetaphyse mit Übergriff auf die Epiphyse (40-jährige Frau). Der Tumor ist partiell von einem Sklerosesaum umgeben, nach proximal ist der Übergang breit. In der ventralen Kompakta

findet sich – wie auch die Computertomogramme (c, d) erkennen lassen – eine umschriebene Perforation. Auffallende Homogenität des Tumorgewebes im Computerprogramm. Insgesamt entspricht die Läsion einem Lodwick-Grad IB

Knochtumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt, S. 628

1.11. Plasmozytom

Definition (WHO) : "Bei einem Plasmozytom handelt es sich " um einen malignen Tumor mit multiplem und/oder diffusem Skelettbefall. Er ist charakterisiert durch runde, mit der Plasmazelle verwandte Zellen , die aber ein unterschiedliches Ausmaß an Unreife einschließlich atypischer Formen zeigen. Die Läsionen sind häufig assoziiert mit abnormen Eiweißkörpern im Blut und im Urin und gelegentlich auch mit Ablagerungen von Amyloid oder Paraamyloid im Tumor oder in anderen Organen."

Das Myelom oder "multiple Myelom" bzw. "Plasmazellmyelom", ist ein Tumor mit dem Ursprung im Knochenmark. Man sieht ihn im 5.-7.Lebensjahrzehnt und bei Männern wiederum öfters als bei Frauen. Die am häufigsten befallene Skelettregion ist das Achsenskelett (Schädel, WS, Rippen, Becken), doch bleibt letztlich kein Knochen davon ausgenommen. **Selten kann sich das Myelom als Einzelherd zeigen, wobei man es dann als solitäres Myelom oder Plasmozytom bezeichnet. Häufiger ist er weit ausgedehnt und heißt dann multiples Myelom.** Bei 75% der Patienten tritt ein leichter und vorübergehender Schmerz auf, der durch Gewichtsbelastung und körperliche Aktivität verschlimmert wird und die Erstbeschwerde sein kann. Deshalb kann im Frühstadium und vor korrekter Diagnosestellung diese Krankheit auch Ischialgien oder einer Interkostalneuralgie ähneln. Eher selten ist eine pathologische Fraktur das erste Zeichen.

Im Urin lassen sich bei ca. 70% der Patienten Bence - Jones - Protein nachweisen, das Albumin – Globulin - Verhältnis im Serum ist umgekehrt und dabei das Gesamteiweiß vermehrt. Laborchemisch zeigt sich eine erhöhte BSG und bei der Elektrophorese ein **monoklonales Gammaglobulin mit Ig G - oder Ig A - Peaks.**

Histologisch erhärtet man die Diagnose durch den Befund von atypischer plasmozellulärer Zellen, die die normalen Markräume ausfüllen.

Das multiple Myelom kann eine ganze Reihe radiologischer Bildmuster bieten. Besonders an der WS kann es nur als diffuse Osteoporose ohne deutlich erkennbare eigentliche Läsionen imponieren; es können vielfache Wirbelkompressionsfrakturen vorliegen. Häufig zeigt es multiple osteolytische Veränderungen, die über das gesamte Skelett verteilt sind.

Bei Schädellokalisation findet man multiple runde Aufhellungen des Knochens („**Mottenfraß**“) ohne Sklerosierungssaum. Bei Sitz in den langen Röhrenknochen sind rundliche ausgestanzte Defekte mit umgebender diffuser Osteosklerose in der Metaphyse zu finden. Bei der medullären Form osteoporoseähnliche Spongiosaosteolysen.

Therapie: Klassische Domäne der Innere Medizin (zytostatische Therapie mit Alkylantien). Bei der solitären Form ist eine operative Entfernung des Herdes mit anschließender Chemo- und Strahlentherapie notwendig. Bei der multifokalen Lokalisation ist die **Strahlentherapie** zur Schmerzlinderung indiziert. Bei drohender und erfolgter pathologischer Fraktur ist eine situationsgerechte **endoprothetische** oder **osteosynthetische** Versorgung notwendig.

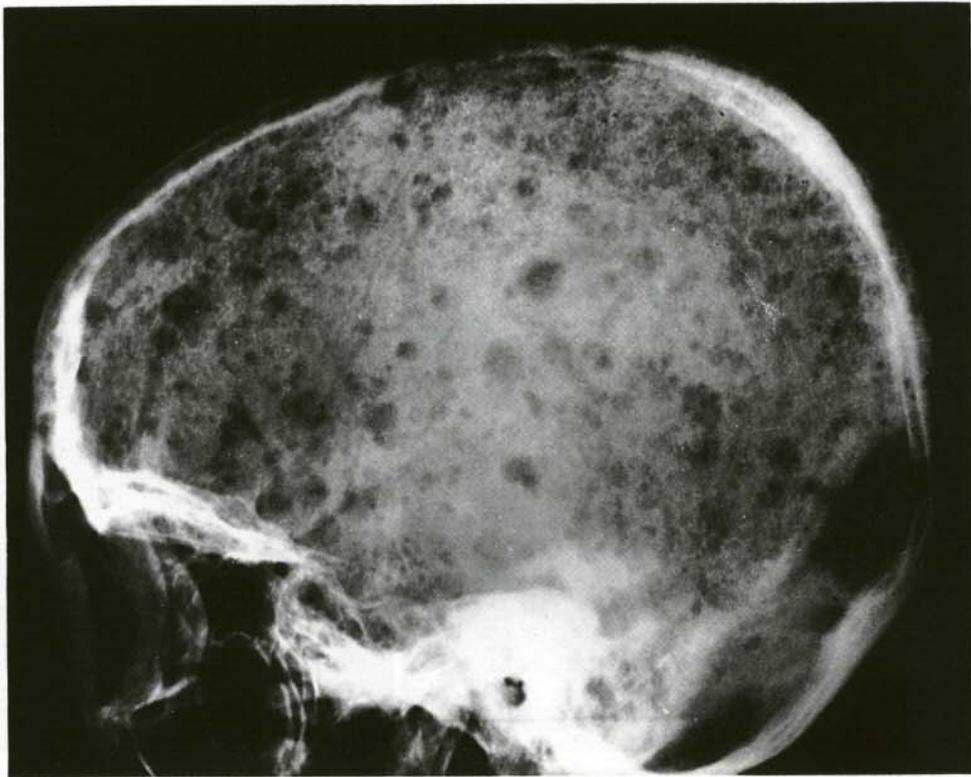
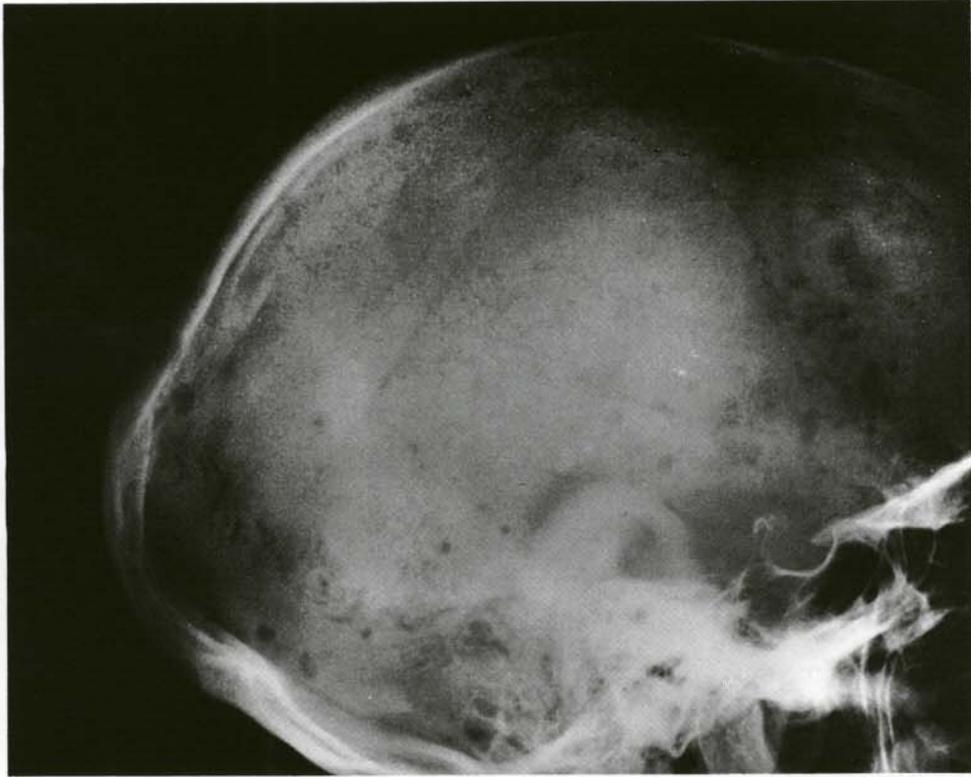
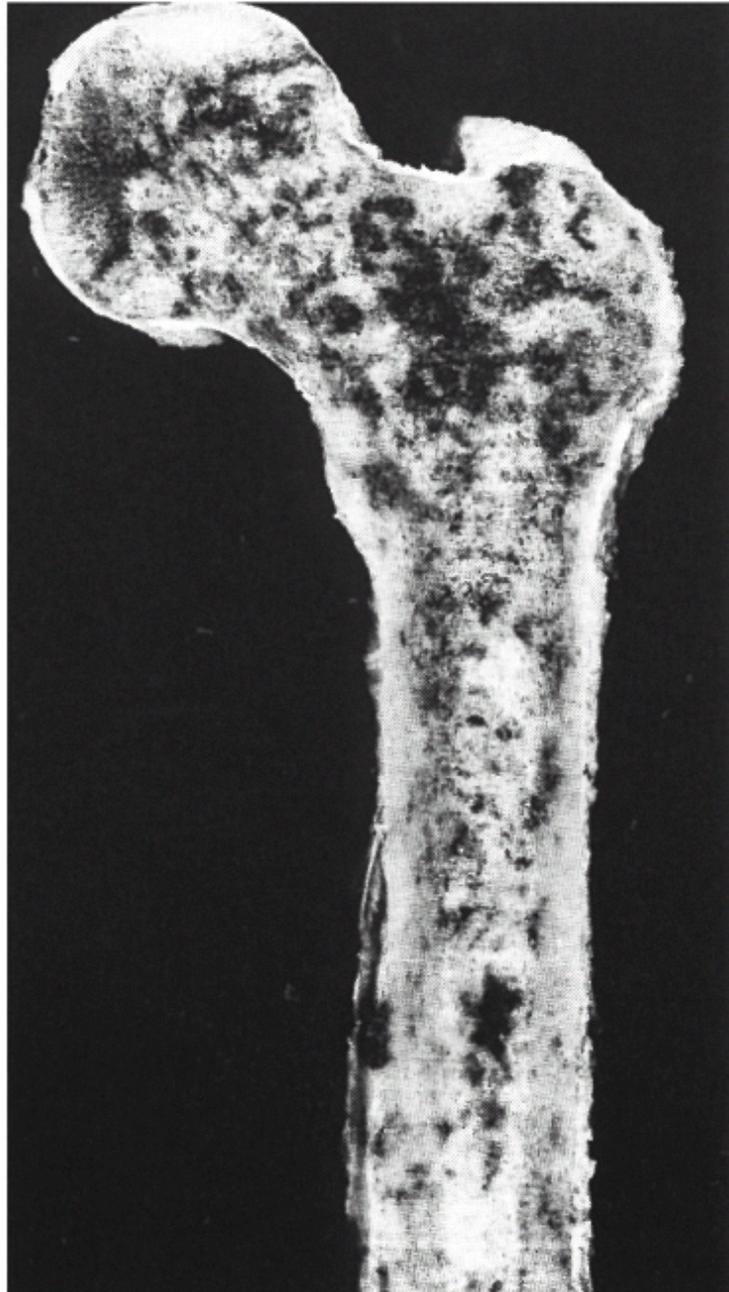




Bild Seite 32 und 33 : Knochentumoren; J. Freyschmidt, H. Ostertag, G. Jundt, S.501

2. Knochenmetastasen



Chirurgische Therapie von Skelettmetastasen; V. Ewerbeck, W. Friedl; S.14

2.1. Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation der Knochenmetastasen

Skelettmetastasen sind die häufigste maligne Knochenerkrankung und Ausdruck der Generalisierung eines Tumorleidens. Neben Lungen- und Lebermetastasen ist **das Skelettsystem das dritthäufigst befallene Organ**. Zu den osteotropen Primärtumoren zählen insbesondere das Mamma- und Prostatakarzinom, gefolgt vom Bronchial-, Nieren- und Schilddrüsenkarzinom. Die Symptomatik einer Skelettmetastasierung ist relativ unspezifisch. Sie unterscheidet sich kaum von denen anderer Erkrankungen des Skelettsystems. Im Vordergrund steht der Schmerz, dabei spielt die Belastungsabhängigkeit und nächtliches Auftreten eine wesentliche Rolle. Schmerzhaftes Bewegungseinschränkungen, Schwellungszustände und letztlich neurologische Ausfälle sowie pathologische Frakturen als plötzliche dramatische Ereignisse können Ausdruck osteodestruktiver Prozesse sein.

Als Grundregel gilt, dass bei Patienten oberhalb des 40. Lebensjahres mit tumorverdächtigen Osteopathien am ehesten an Knochenmetastasen zu denken ist, während bei jüngeren Patienten eher an einen primären Knochentumor.

Eine Heilung der Tumorkrankheit im Stadium der Skelettmetastasierung ist bis auf wenige Ausnahmen unmöglich. Die Prognose ist im wesentlichen abhängig von der Anzahl der Metastasen, dem Zeitintervall zwischen Primärtumorthherapie und Auftreten der Metastasen, die Zahl der betroffenen Organsysteme sowie der Sensitivität auf Chemo-, Hormon- und Strahlentherapie bzw. auf ergänzende medikamentöse Therapiekonzepte (Bisphosphonate).

Tabelle: Häufigkeit von Skelettmetastasen bei verschiedenen Primärtumoren nach Nyström et al. (1977)

Primärtumor	Häufigkeit
Mammakarzinom	50 - 85 %
Prostatakarzinom	50 - 75 %
Bronchialkarzinom	30 - 50 %
Nierenzellkarzinom	30 - 50 %
Schilddrüsenkarzinom	39 %
Pankreaskarzinom	5 - 10 %
Kolorektale Karzinome	5 - 10 %
Leberzellkarzinom	8 %

Ovarialkarzinom 2 - 6 %

Die Metastasen siedeln sich in erster Linie in den Knochen mit rotem Mark, im Schädel, in der Wirbelsäule, dem Becken, den Rippen und **proximalen Anteilen** des Femurs und Humerus ab. Distal des Kniegelenkes und des Ellenbogengelenkes sind sie eine Seltenheit.

In Abhängigkeit vom Primärtumor ließen sich unterschiedlich lange Latenzzeiten zwischen Erstdiagnose und Metastasierung feststellen.

Die Verteilung im Skelett folgt trotz einer scheinbaren Regellosigkeit bestimmten Prinzipien, aus denen sich nach **UEHLINGER** drei Verteilungstypen herleiten lassen.

Von diesen ist der Stammskelett-Typus der klinisch wichtigste:

Verteilung von Metastasen im Skelett (nach UEHLINGER):

- **Stammskeletttypus (Wirbel, Rippen, Brustbein, Schulter und Beckengürtel, prox. Metaphyse von Humeri und Femora, Schädel)**
- **Gliedmaßentyp (Skelettabschnitte distal der Knie- und Ellenbogengelenke)**
- **Periostaler Metastasenbefall (lange Röhrenknochen)**

Entstehung von Knochenmetastasen

Der Metastasierungsprozeß durchläuft in einer Kaskade verschiedene Phasen, von denen nur die letzte Phase klinisch in Erscheinung tritt.

Die vorausgehende subklinische Phase der Metastasierung dauert häufig länger.

Tumorzellen werden im Allgemeinen früh im Verlauf einer Tumorkrankheit in das Knochenmark eingeschwemmt. Aus ihnen können **Mikrometastasen** werden. Es handelt sich dabei um aktiv im Knochenmark wachsende Herde, die definitionsgemäß einen Durchmesser von 2 mm nicht überschreiten. Durch Wachstum und Konfluenz von Mikrometastasen entwickeln sich **Makrometastasen**. Klinische Symptome treten erst auf, wenn Makrometastasen die Struktur, die Mineralisation und Stabilität des Skelettes nachhaltig stören und dadurch die tragende Funktion des Skelettes in Mitleidenschaft ziehen.

Der Zeitraum, der zwischen der hämatogenen Tumorzelleinschwemmung in das Knochenmark und dem Auftreten klinischer Symptome liegt, ist variabel und kann zwischen Wochen und Jahren liegen.

Nach Besiedlung des Knochenmarkes mit Tumorzellen werden humorale Mediatoren freigesetzt (Prostaglandine, Zytokine und Wachstumsfaktoren wie der epidermale Wachstumsfaktor (EGF), der transformierende Wachstumsfaktor α und β und der blutplättchengebundene Wachstumsfaktor (PDGF)), die zur Aktivierung von ortsständigen Knochenzellen führen. Neben dieser direkten Sekretion aktivierender Faktoren findet eine Sekretion makrophagenstimulierender Faktoren statt. Makrophagen können bis zu 20-30 % der Tumorzellmasse ausmachen und ihrerseits osteoklastenaktivierende Faktoren abgeben. **Die entscheidenden Targetzellen der Mediatoren sind die Osteoklasten, die eine Aktivierung erfahren und damit den lokalen Knochenabbau übermäßig steigern.** Dies bedingt eine osteolytische Destruktion mit Stabilität- und Funktionsverlust des entsprechenden Skelettbereiches. Gleichzeitig werden durch die freigesetzten Mediatoren auch Wachstumsfaktoren aktiviert, die wiederum das lokale Tumorwachstum forcieren. Ausgedehntere Osteolysen führen zur Instabilität des Knochens. In der Pathogenese des tumorbedingten Knochenschmerzes müssen so zwei häufig additiv wirksame Abläufe berücksichtigt werden. Einerseits die unmittelbare Tumorfiltration in schmerzensitive Bereiche wie dem Periost mit dessen Nozirezeptoren, andererseits die lokale Produktion chemischer schmerzauslösender Mediatoren wie z.B. Prostaglandine. Entwicklung neuer Therapiekonzepte für die Behandlung von Patienten mit Skelettmetastasen, die bei vielen Patienten durch pathologische Frakturen, nicht nur eine wesentliche Bedeutung für die Lebensqualität, sondern in vielen Fällen auch einen führenden Mortalitätsfaktor darstellen, wird deshalb ganz entscheidend davon abhängen, die physiologischen Grundlagen des Knochenumbaus und besonders der zell- und molekularbiologischen Grundlagen des Osteoklasten und seiner Funktion zu erarbeiten.

Der Osteoklast ist eine mehrkernige Zelle, die durch asynchrone Fusion von mononukleären Vorläuferzellen aus dem Knochenmark entsteht. Ihre Differenzierung erfolgt aus der Granulozyten – Makrophagen - Linie. Der Osteoklast hat eine Größe von 50 bis 100 μm , 2 bis 10 Zellkerne und ist durch seine Lage in den Howship -

Resorptionslakunen sowie die Expression von Calcitoninrezeptoren (CTR), Carboanhydrase II (CAII), vakuoläre Protonenpumpe (H⁺ ATPase), Matrix-Metalloproteinase (MMP9), tetratresistente saure Phosphatase (TRAP) und des Vitronectinrezeptors charakterisiert.

Osteoklasten besitzen als einzige Zellen die besondere Fähigkeit der Knochenresorption und sind deshalb für die Implantation von Tumorzellen im Knochen und die Metastasenprogression durch fortschreitende Knochendestruktion von besonderer Bedeutung. Dies verdeutlicht, dass ein besseres Verständnis der Steuermechanismen der osteoklastären Resorption von unmittelbarer Bedeutung für ursachenorientierte Therapiekonzepte ist, um die Tumorprogression im Skelettsystem und das Auftreten pathologischer Frakturen zu verhindern. Da die Tumorzellen selbst nicht in der Lage sind, Knochen zu destruieren, sondern dies über eine Rekrutierung von Osteoklasten vermitteln, stellt die suffiziente Hemmung der Osteoklastenfunktion eine wirkungsvolle Prävention pathologischer Frakturen im Zuge von osteolytischen Metastasen unabhängig vom jeweiligen Primärtumor dar. Wünschenswert ist allerdings eine topische Osteoklastenhemmung in der direkten Mikroumgebung der Tumorabsiedlung. Dies wird sich nur durch Klärung der spezifischen Mechanismen, über die der jeweilige Primärtumor osteoklastäre Resorption induziert, erreichen lassen. Erst dann würde eine direkte Intervention, beispielsweise durch Neutralisierung/Antagonisierung von exzessiv produzierten Cytokinen oder durch Blockierung von Oberflächenrezeptoren und damit durch die Unterbrechung von Zell-Zell-Interaktionen (Tumor - Osteoklast, Tumor - Osteoblast, Tumor - Osteoklastperkussor, Tumor - Knochenmarkstromazelle), eine spezifische Resorptionshemmung und damit gezielte Therapie ermöglichen.

Momentan steht dafür in erster Linie die neue Generation von **Bisphosphonaten** zur Verfügung, die das Auftreten skelettaler Komplikationen wie pathologische Frakturen, Knochenschmerzen und einer Tumorhypercalcämie reduzieren. Sie hemmen die osteoklastäre Knochenresorption und haben sich deshalb als ein neues Therapieprinzip bei der Behandlung von Knochenerkrankungen bewährt. Insbesondere Pamidronat, Clodronat und Ibandronat sind im Hinblick auf ihre Wirksamkeit bei der Tumorhypercalcämie und der Tumorosteolyse gut untersucht. Sie stellen die Therapie der Wahl bei der Therapie der hyperkalzämischen Krise dar. Die regelmäßige Anwendung

von Bisphosphonaten reduziert das Auftreten skelettaler Komplikationen, v.a. bei Mamma - CA und Plasmozytom. Die Zahl der Patienten, die Komplikationen erleiden, bleibt jedoch trotzdem hoch. **Deshalb stellt sich die Frage, ob nicht der optimale Zeitpunkt der Therapie bereits vor dem Nachweis sichtbarer Knochenmetastasen liegt und wenn ja, wann genau.**

Sinnvoll wäre eine präventive Bisphosphonattherapie natürlich besonders bei Tumoren, bei denen eine ossäre Beteiligung mit hoher Wahrscheinlichkeit auftritt (Mammacarcinom, Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom, multiples Myelom). Eine differenzierte Einschätzung des Risikoprofils des individuellen Patienten ist jedoch erforderlich.

Tabelle1

Komplikationen der Tumorosteolyse

- Pathologische Frakturen
- Knochenschmerzen
- Nervenkompressionssymptome
- Knochenmarksinfiltration
- Tumorhyperkalzämie

Tabelle2

Ziel der Bisphosphonattherapie bei der Tumorosteolyse

- Behandlung von akuten Komplikationen
- Hyperkalzämie
- Knochenschmerzen*
- Drohende Instabilität*
- Verhinderung der Progression vorhandener Skelettmetastasen
- Prävention der ossären Metastasierung
- *Zusammen mit anderen Therapiemodalitäten, z.B. Radiatio

2.2. Radiologische Diagnostik

Radiologisch findet dieser gesteigerte lokale Knochenumbau seinen Ausdruck in einer Veränderung der Knochenstruktur, die sich **osteolytisch** (Bronchialkarzinom),

osteoplastisch (Prostatakarzinom) oder **gemischtförmig** (Mammakarzinom) darstellt.

Für das Verständnis der Möglichkeiten der einzelnen radiologischen Verfahren sind Kenntnisse über die Metastasierungswege und die Mechanismen der Metastasenentstehung notwendig. Generell ist eine Tumorausbreitung in das Skelettsystem auf 4 Wegen möglich:

-Direkte Tumorausbreitung (Pancoast - Tumor, Pankreaskarzinom)

-Lymphogene Metastasierung

-Hämatogene Metastasierung

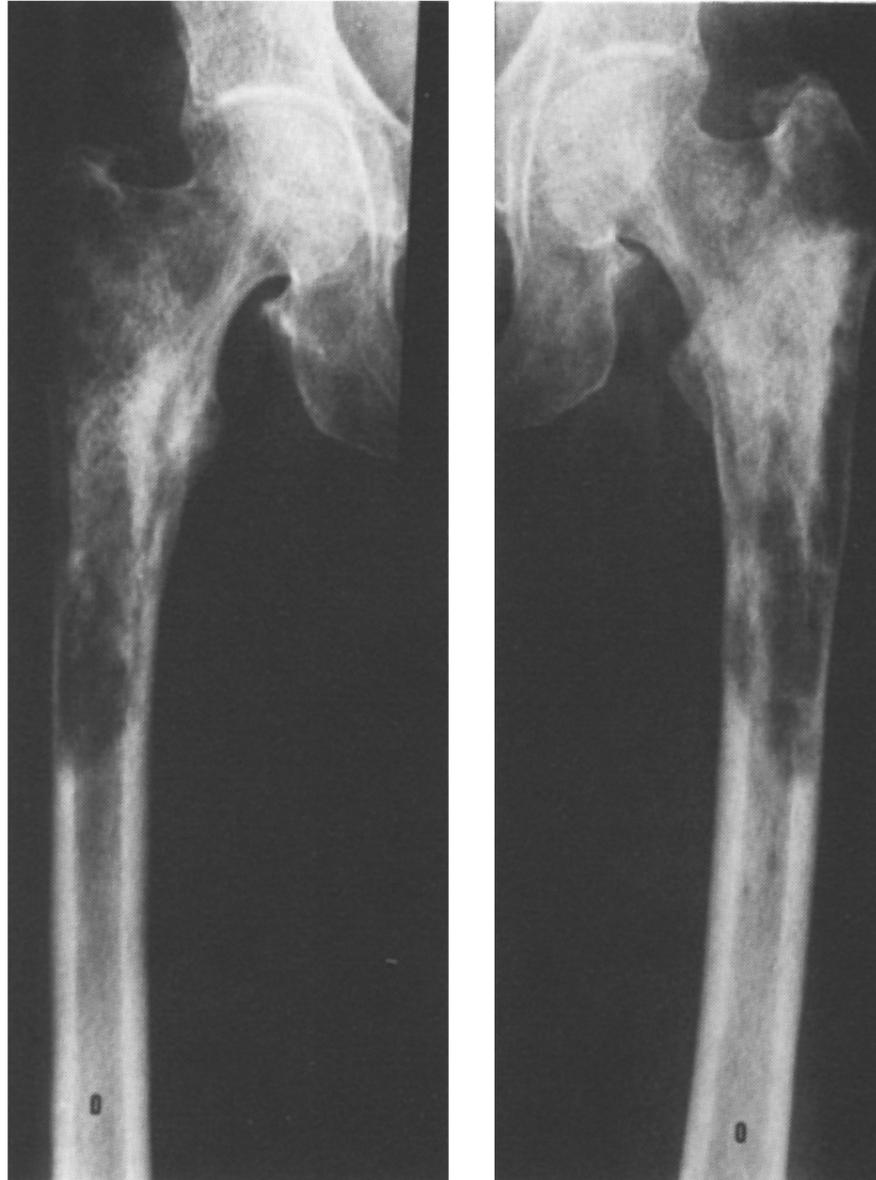
-Intraspinale Aussaat.

Der hämatogenen Metastasierung kommt die größte Bedeutung zu. Batson beschrieb schon 1940 den paravertebralen Venenplexus mit ausgedehnten Kollateralen zum Stromgebiet der V. portae, V. cava, V. azygos, den Pulmonalen- und den Nierenvenen.

Bei der Metastasierung besteht eine deutliche Bevorzugung des roten Knochenmarkes gegenüber dem Fettmark, was mit der deutlich besseren Vaskularisation des blutbildenden Markes erklärt wird. **Aus diesen pathologisch - anatomischen Grundlagen erklärt sich die bevorzugte Lokalisation von Metastasen im Skelett:** Mit Abstand die meisten Filiae finden sich in der Wirbelsäule, besonders der Brust- und Lendenwirbelsäule, gefolgt von Becken, den Rippen sowie den proximalen Anteilen des Femur und des Humerus.

2.2.1. Native Röntgendiagnostik

Die grundlegende radiologische Diagnostik bei Skelettmastasierung basiert auf **konventionellen Röntgenaufnahmen** und der Skelettszintigraphie. Dabei werden durch die Röntgendiagnostik Knochenmetastasen erst dargestellt, wenn 30-50 % des Mineralsalzgehaltes verloren gegangen sind. Von wesentlicher Bedeutung ist daher die Skelettszintigraphie, die schon frühzeitig Lokalisationen erhöhten Knochenstoffwechsels erkennen lässt, bevor röntgenologische Veränderungen auszumachen sind. Obwohl die konventionellen Aufnahmen somit aufgrund ihrer geringen Sensitivität für eine Frühdiagnose von Metastasen nicht geeignet sind, sind sie **in der Abklärung** klinisch oder szintigraphisch auffälliger Bezirke zum differentialdiagnostischen Ausschluss anderer, meist degenerativer Veränderungen oder alter Frakturen, äußerst wertvoll.



Chirurgische Therapie von Skelettmetastasen; V. Ewerbeck, W. Friedl; S. 287

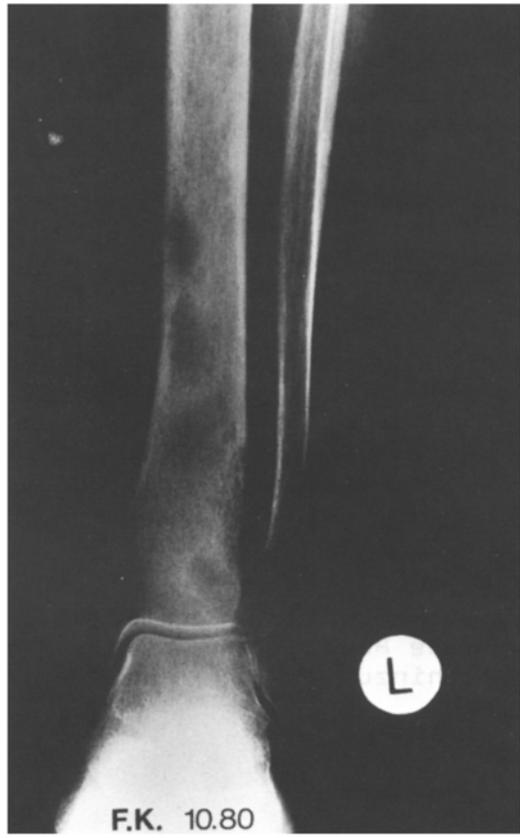
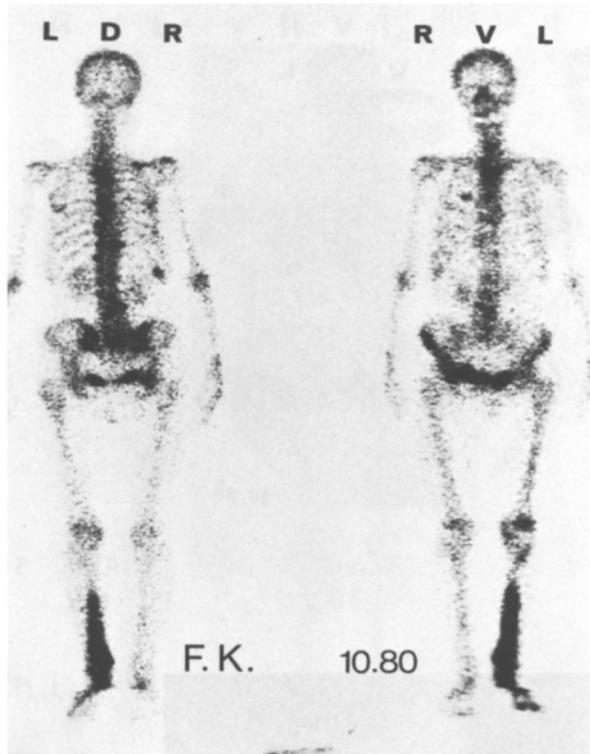
2.2.2. In der Früherkennung von Knochenmetastasen und damit der Stadienzuordnung liegt die hervorragende Bedeutung der **Skelettszintigraphie**.

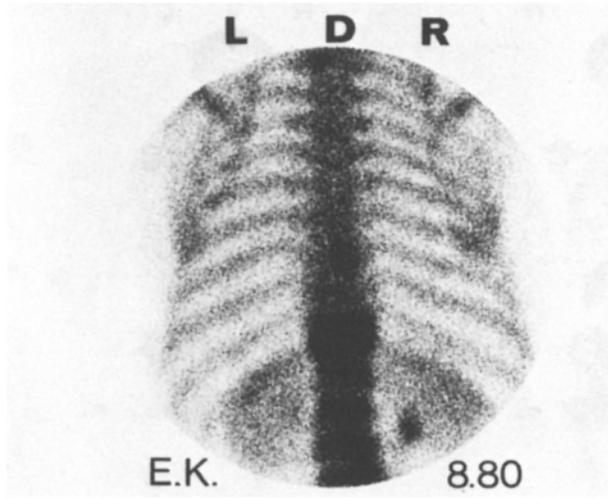
Zur Knochenszintigraphie werden Technetium - 99 m - markierte Phosphatverbindungen eingesetzt, welche an anorganische Apatitkristalle im Osteoid binden. Szintigraphisch

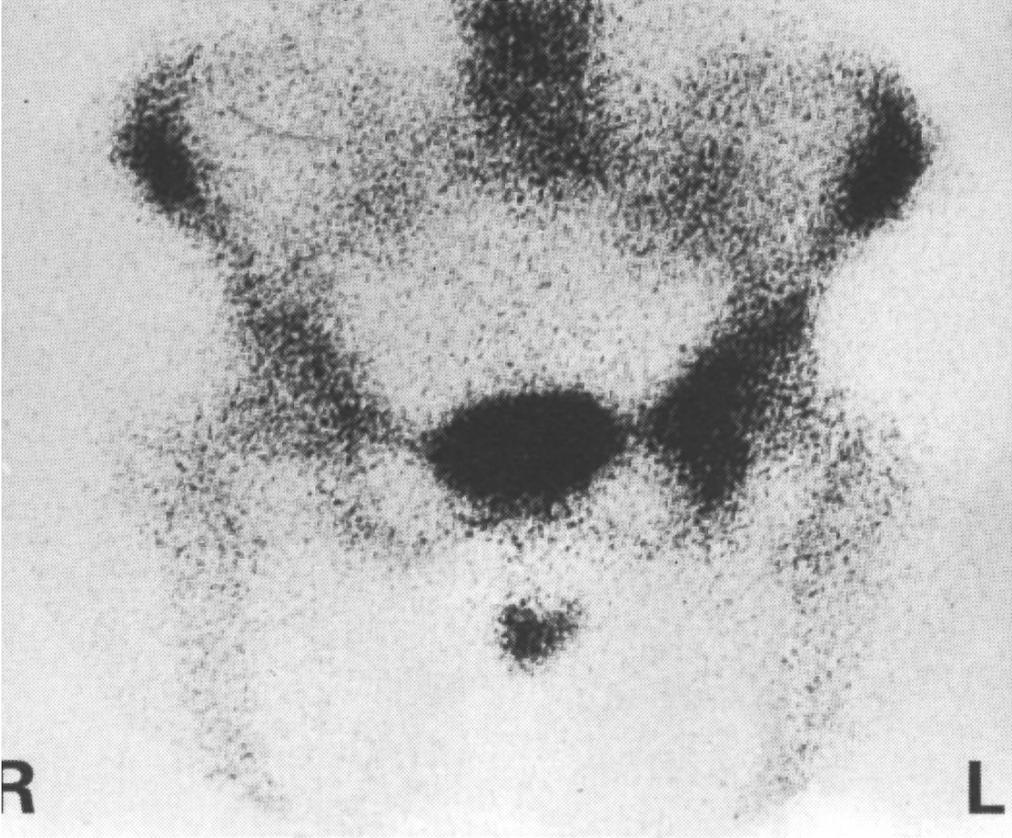
nachweisbare Mehrspeicherungen beruhen daher auf einer erhöhten osteoblastischen Aktivität in den Randzonen des Tumors (Sklerosierung). Weitere Parameter der Nuklidaufnahme sind die Perfusion und die Dicke des Knochens. In speziellen Fällen (Schädelbasis, dorsale Wirbelsäule oder kleine osteolytische Metastasen) kann der Einsatz der SPECT –Technik (Single-Photon-Emissions-Tomographie) hilfreich sein.

Die Knochenszintigraphie ist die **übliche Screeningmethode** in der Nachsorge vieler Tumorerkrankungen zum Nachweis von Skelettmetastasen. Die Gründe hierfür sind hohe Sensitivität bei niedrigem Aufwand und geringen Kosten. **Im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik ist die Sensitivität höher, die Spezifität niedriger.** Die niedrige Spezifität der Skelettszintigraphie erfordert den zusätzlichen Einsatz weiterer diagnostischer Methoden zur Differenzierung der Ursachen der Mehrspeicherung.

Die Skelettszintigraphie hat weiter ihre Indikation dann, wenn es gilt, **den Verlauf maligner Erkrankungen ohne und unter der Therapie zu beurteilen.** Die szintigraphisch nachgewiesene Zunahme der Anreicherung von Radionukliden ist grundsätzlich ein Hinweis auf das Fortschreiten der Knochenaffektion auch dann, wenn das Röntgenbild dies nicht oder noch nicht erkennen lässt. Das Speicherungsverhalten darf daher, zumindest in Bezug auf Knochenmetastasen, als ein äußerst empfindliches Zeichen für die vorhandene oder nicht vorhandene Ansprechbarkeit auf eine Behandlungsmethode gelten.







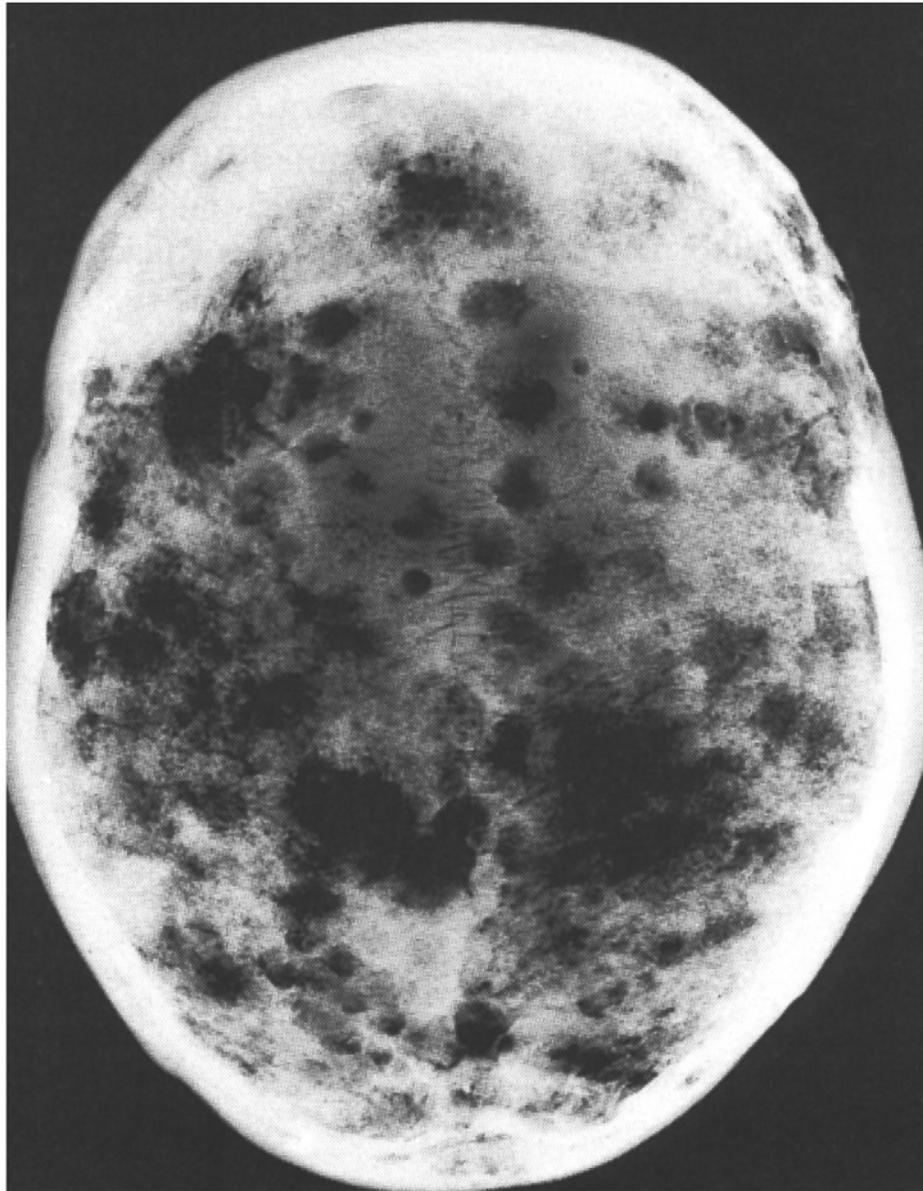
2.2.3. Computertomographie (CT)

Die Computertomographie liefert in der Regel axiale, hochaufgelöste Schnittbilder des Knochens. Für eine adäquate Ortsauflösung sind Schichtdicken in der CT von 2 - 3 mm mit ausreichender Röhrenleistung (300 - 500 m As) erforderlich. Aus diesen Vorbedingungen wird ersichtlich, dass eine Untersuchung größerer Skelettabschnitte im Sinne einer Statuserhebung oder eines Screenings allein aus praktischen, aber auch strahlenhygienischen Gründen nicht in Frage kommt.

Die Computertomographie weist im hochauflösenden Modus weit früher als das konventionelle Bild auch kleinere Osteolysen nach. Bis zur Einführung der Computertomographie galt das Pedikelzeichen, die nicht mehr abgrenzbare Bogenwurzel im konventionellen Röntgenbild als Frühzeichen der Metastasierung. Die Computertomographie zeigt heute, dass es sich beim Befall des Wirbelbogens bereits um eine fortgeschrittene Metastasierung handelt.

Präoperativ wird die CT zur Bestimmung der Gesamtausdehnung der Knochendestruktion und insbesondere bei Metastasen von Nieren-, Bronchial- und Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt. Darüber hinaus bietet die CT- gesteuerte Knochenbiopsie die Möglichkeit zu einer ambulanten, perkutanen minimal invasiven Histologiegewinnung bei unklaren Läsionen insbesondere bei bis dahin nicht bekanntem malignen Grundleiden.





Chirurgische Therapie von Skelettmetastasen; V. Erwerbeck, W. Friedl, S.17

2.2.4. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT bietet als einziges der vorgestellten Verfahren die Möglichkeit, **Schnittbilder in jeder beliebigen Raumachse zu erstellen**. Die Schichten können so den Gelenkachsen angepasst werden oder aber optimal an pathologischen Veränderungen ausgerichtet werden. In sagittaler Schichtführung kann so fast die gesamte Wirbelsäule

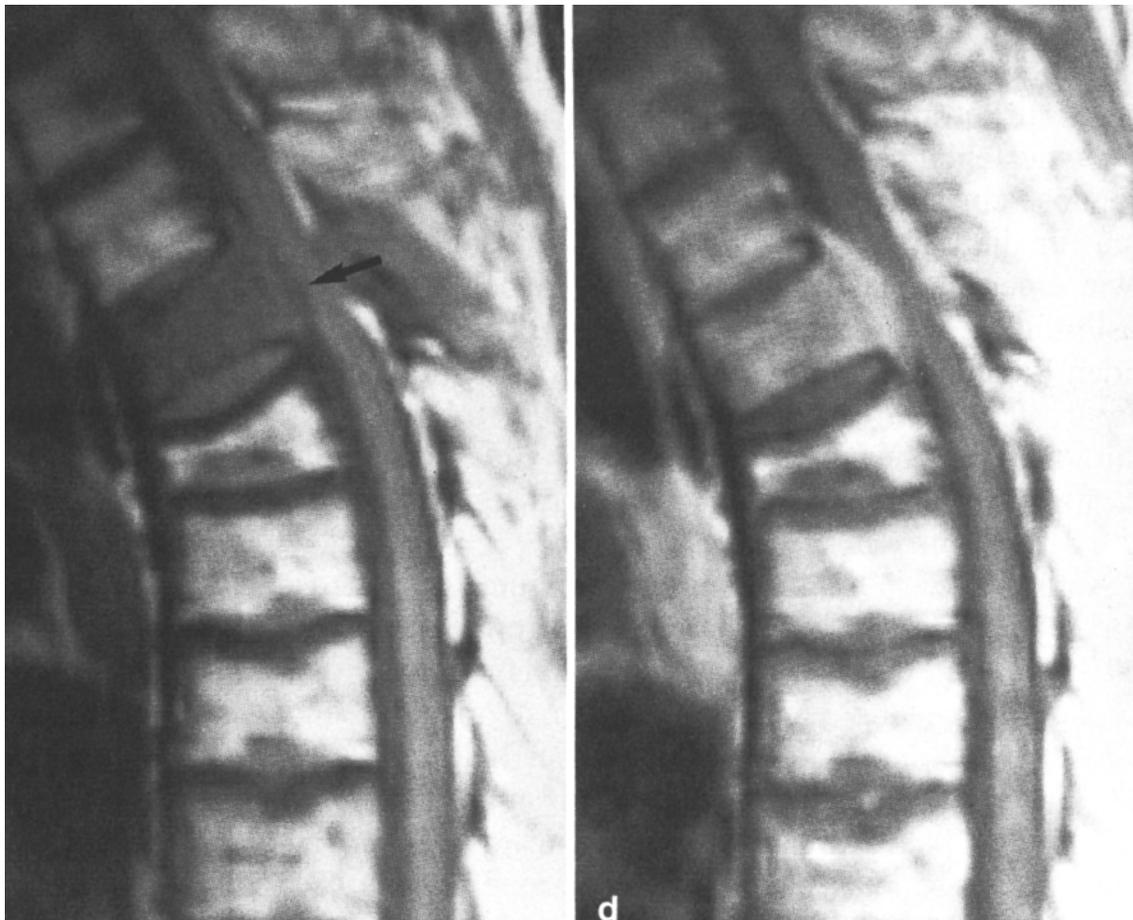
in einem Untersuchungsgang dargestellt werden. **Dennoch ist die MRT eine organ - bzw. gelenkbezogene Untersuchung, bei der mit speziellen Oberflächenspulen qualitativ hochwertige Bilder einer begrenzten Körperregion erstellt werden.**

Das Skelettsystem wird in der Magnetresonanztomographie in den Standardpulssequenzen im wesentlichen durch das Signalverhalten des Knochenmarkes dargestellt. Der Knochen selbst ist in allen Sequenzen signallos, d.h. in der Regel **schwarz** dargestellt. Wird das normale Knochenmark durch Tumorzellen verdrängt, kommt es in der T1 - Wichtung zu einem Signalverlust, die Läsionen werden dunkel dargestellt und kontrastieren so gut mit dem gesunden Knochenmark. Dieses ist der Grund, weshalb die MRT Knochenmetastasen bereits zu einem Zeitpunkt darstellen kann, zu dem es noch nicht zu einer Veränderung des Knochens im Sinne einer Osteolyse oder einer osteoplastischen Reaktion gekommen ist. **So erklärt sich, dass die MRT im Nachweis von Knochenmetastasen sensitiver ist als die Szintigraphie, welche nur im Falle des gesteigerten Knochenstoffwechsels positiv sein kann.** Bei pathologischen Frakturen der Wirbelsäule gelingt mit der MRT die Differenzierung zwischen osteoporotischer (erhaltenes Fettmarkssignal) und metastatisch bedingter Fraktur (Signalminderung im T1 - Bild) anhand der Signalintensität in 94 % der Fälle, wobei allerdings frische benigne Frakturen durch das entstehende Ödem zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen können. Da pathologische Gewebsveränderungen wie Metastasen und Entzündungen eine hohe Signalintensität im T2 - Bild aufweisen, sind aufgrund des resultierenden geringen Kontrastes zum Fettmark Metastasen oftmals schlecht oder gar nicht abzugrenzen. Dennoch sollte auf T2 - gewichtete Bilder nicht verzichtet werden, da sie zur weiteren Charakterisierung einer im T1 - Bild gesehenen Läsion beitragen. Darüber hinaus sind T2 - gewichtete Sequenzen in der Wirbelsäulendiagnostik zur Beurteilung des Spinalkanales unentbehrlich.

Bei unklaren Befunden, insbesondere in Fällen, in denen eine diffuse, kleinfleckige Metastasierung vermutet wird oder ein Primärtumor nicht bekannt ist, kann eine Kontrastmittelgabe zusätzliche Informationen erbringen.

Neben den beschriebenen Standardsequenzen, die detailgetreue Abbildungen der untersuchten Region erzeugen, eignen sich noch 2 weitere Sequenzen zur orientierenden Beurteilung größerer Skelettabschnitte. Weit verbreitet ist die sog. STIR - Sequenz

(„short time inversion recovery“), bei der dem Spinechopuls ein weiterer Anregungspuls vorgeschaltet ist, welcher zu einer Eliminierung des Signals von Fett führt. Ein weiterer für die orientierende Untersuchung größerer Skelettabschnitte geeigneter Sequenztyp sind Opposed - Phase - Gradientenechosequenzen. Die beschriebenen Änderungen der Signalintensität sind nicht für maligne Erkrankungen spezifisch, die exzellente morphologisch - anatomische Darstellung erlaubt jedoch in der Regel eine zuverlässige Differentialdiagnose gegenüber benignen oder entzündlichen Veränderungen.



Chirurgische Therapie von Skelettmastasen; V. Erwerbeck, W. Friedl, S.37

2.2.5. Ein weiteres diagnostisches und therapeutisches Verfahren stellt die **Angiographie** dar. Insbesondere bei Metastasen im Bereich des Beckens und der Wirbelsäule kann die

präoperative Angiographie in Verbindung mit einer Embolisation der tumorversorgenden Gefäße das intraoperative Blutungsrisiko, z.B. bei Nieren- und Schilddrüsenkarzinommetastasen, deutlich reduzieren. Zudem vermag die alleinige Embolisation schon eine Tumorverkleinerung sowie eine Schmerzreduktion herbeizuführen.

2.3. Therapiemöglichkeiten

Die Behandlung von Tumorpatienten mit Knochenmetastasen ist heutzutage eine vorrangig interdisziplinäre Aufgabe mit der Erstellung eines **multimodalen Therapiekonzeptes**, in dem die operative Therapie bezüglich des Zeitpunktes und des Umfanges des Eingriffs optimal einzuordnen ist. Ein multimodales Therapiekonzept beinhaltet neben der operativen Therapie die systemische Tumorbehandlung (Chemo-, Hormon- und Immuntherapie), die Strahlentherapie und andere medikamentöse Therapieverfahren (z.B. Osteoklastenhemmer).

2.3.1. Operativ

Ziel der operativen Behandlung muss sein, dem Patienten die Stabilität und Funktion der betroffenen Regionen und damit seine Mobilität wiederzugeben bei gleichzeitiger Schmerzreduktion, damit der noch verbleibende Lebensabschnitt mit einer akzeptablen Lebensqualität verbunden bleibt. Da bei Auftreten multipler Skelettmetastasen von einer Generalisierung des Tumorleidens auszugehen ist, und die Prognose in der Regel infaust ist, tragen die therapeutischen Bemühungen eher **palliativen** Charakter.

Die Diagnose einer solitären ossären Metastase stellt den Ausnahmefall dar. In dieser Situation müssen die therapeutischen Maßnahmen selbstverständlich kurativen Charakter tragen, d.h. das operative Vorgehen entspricht dem bei primären malignen Knochentumoren. Voraussetzungen hierfür sind die kurative Behandlung des Primärtumors, eine entsprechend kurativ operable Metastase und ein vertretbares Operationsrisiko.

Im Zuge der Optimierung systemischer und strahlentherapeutischer Therapieverfahren und durch den Einsatz weiterer medikamentöser Behandlungsstrategien konnte die

Überlebenszeit von Patienten mit generalisiertem Tumorleiden weiter verlängert werden, so dass die operative Therapie auch von Skelettmetastasen immer mehr an Bedeutung gewinnt. Dazu sind die operativen Verfahren so zu wählen, dass Reinterventionen wegen Rezidiv bzw. Implantatkomplikationen vermieden werden. Weiterhin sollten **einfache, komplikationsarme Verfahren mit kurzer Operationszeit** zur Anwendung kommen.

Soweit der operative Eingriff nicht wesentlich erweitert werden muss, sollte im Rahmen jeder operativen Versorgung von Skelettmetastasen Tumormaterial für eine histologische Untersuchung gewonnen werden. Einerseits kann dadurch ausgeschlossen werden, dass es sich um die ossäre Metastase eines Zweitcarcinoms mit möglicherweise anderen zusätzlichen lokalen oder systemischen Therapieoptionen handelt; andererseits ist bekannt, dass z.B. beim Mammacarcinom in etwa 20 % der Fälle eine Veränderung des Hormonrezeptorstatus zu finden ist. Daraus können sich neue therapeutische Konsequenzen ergeben.

Operationsindikationen stellen die drohende oder manifeste pathologische Fraktur, der drohende oder manifeste Querschnitt und therapierefraktäre Skelettschmerzen dar.

Wirbelsäule

Die Wirbelsäule ist die häufigste Lokalisation von Skelettmetastasen. Diese sind wie o.g. besonders in der Lendenwirbelsäule und der unteren Brustwirbelsäule lokalisiert.

Bei Metastasenbefall insbesondere der stärker belasteten Abschnitte, steht neben dem Stabilitätsverlust und der damit verbundenen Schmerzen ganz entscheidend die neurologische Komplikation mit Querschnittssymptomatik im Vordergrund.

Dabei kann der Befall ganzer Wirbelsäulenabschnitte oder eine diffuse ossäre Disseminierung die notwendige Implantatverankerung technisch erschweren oder sogar unmöglich machen. An der Wirbelsäule sind aus onkologischer Sicht bedingt durch die anatomischen Beziehungen zum Rückenmark überwiegend nur intraläsionale Tumorresektionen ausführbar. Ziel des operativen Eingriffs muss die Dekompression von Myelon, Cauda und Nervenwurzeln sein, was direkt durch die Resektion des Tumors, aber auch indirekt durch dorsale Entlastung des Myelons und Aufrichtung der Deformität geschieht.

Die Entscheidung über die Wahl des optimalen Zuganges wird neben der Metastasenlokalisation, dem ossären Metastasierungsmuster und dem Allgemeinzustand des Patienten auch von der Prognose der Grunderkrankung beeinflusst. Für die operative Behandlung stehen einander 2 grundsätzlich verschiedene Operationsverfahren gegenüber: eine Dekompression des Myelons mittels **Laminektomie** und eventueller Stabilisierung von **dorsal** oder eine Resektion des betroffenen Wirbelkörpers, Entlastung und **Verbundosteosynthese von ventral**.

Da die Mehrzahl von Wirbelsäulenmetastasen im Bereich des Wirbelkörpers liegt, ist der ventrale Zugang meistens das effektivere Verfahren. Der Vorteil liegt in der Möglichkeit weitgehender Tumorentfernung bei gleichzeitiger Durchführung einer belastungsstabilen Implantatpositionierung. Andererseits muss von einer größeren Belastung des Patienten mit einer erhöhten Komplikationsrate insbesondere bei thorakalem Zugang ausgegangen werden. Daher sollte dieser Zugang solchen Patienten vorbehalten werden, die einen lokalisierten Befall aufweisen, sich in gutem Allgemeinzustand befinden und eine low - risk - Metastasierung mit einer längeren Überlebenszeit aufweisen.

Demgegenüber kommt der **dorsale** Zugang mit **Laminektomie** bevorzugt bei Patienten mit **multifocalen** Wirbelkörperbefall mit Beteiligung der Wirbelbogen, bei tumoröser Infiltration wesentlicher prävertebraler Strukturen (Aorta, V. cava), bei **schlechtem Allgemeinzustand** und **high - risk - Metastasierung** mit kurzer Überlebensprognose zum Einsatz.

Sowohl bei alleiniger dorsaler Stabilisierung mit Laminektomie als auch nach intraläsionaler ventraler Tumorresektion ist eine zusätzliche postoperative Strahlen- oder systemische Therapie zur Verhinderung eines erneuten Tumorwachstums bzw. als Voraussetzung für eine mögliche Recalcifizierung des Wirbelkörpers und damit Wiedererlangung einer gewissen Stabilität angezeigt.

Mit der Möglichkeit der **transarteriellen Tumorembolisation**, der **direkten perkutanen Embolisation** und neuerdings der **perkutanen Vertebroplastie** stehen mehrere potente, **minimalinvasive Therapiemöglichkeiten** bei Wirbelsäulenmetastasen zur Verfügung. Diese Verfahren können alleine angewandt werden, stellen jedoch in Kombination mit der Strahlentherapie und besonders der Chirurgie eine wertvolle

Erweiterung des Spektrums dar. Insbesondere die relativ neue Methode der **Vertebroplastie**, ggf. ergänzt durch die percutane Thermoablation, eröffnet zahlreiche Möglichkeiten. Hier ist zu erwarten, dass über die dargestellte Konstellation hinaus weitere für den Patienten gewinnbringende Kombinationen zwischen interventioneller Radiologie und chirurgischen Eingriffen gefunden werden.

Extremitäten

Nach Befall von Wirbelsäule und Rippen treten Skelettmetastasen an den Extremitäten am nächsthäufigsten auf. Dabei sind die Orte mit hoher Konzentration gut durchbluteten hämatopoetischen Knochenmarks, d.h. die **proximalen** Enden der langen Röhrenknochen, am meisten betroffen.

Für den Bereich der oberen Extremitäten steht die Wiederherstellung der Funktion, an der unteren Extremität die der Belastbarkeit bei der Wahl des Operationsverfahrens im Vordergrund.

Die eingetretene pathologische Fraktur in einem tragendem Skelettabschnitt stellt hierbei eine absolute Operationsindikation dar, da durch andere Therapiemaßnahmen eine Wiederherstellung der Funktion und Belastbarkeit nicht zu erreichen ist.

Bei präfinalen Patienten ist die operative Therapie kontraindiziert.

In allen anderen Fällen ist die Indikation zur operativen Versorgung relativ.

In Abhängigkeit der Aggressivität des Primärtumors ist die Lebenserwartung auf durchschnittlich 1-2 Jahre nach Manifestation der knöchernen Metastase reduziert.

Deshalb soll das gewählte Operationsverfahren eine primäre oder frühe Belastungsstabilität gewährleisten.

Für die klinische Abschätzung des Frakturrisikos hat sich der auf radiologischen und klinischen Faktoren basierende **12-Punkte-Score von Mirels** bewährt. Folgende Faktoren werden darin bewertet:

- Persistierender oder lokaler Schmerz trotz Strahlentherapie
- Permeatives Wachstum
- Solitäre lytische Läsion >2,5 cm Durchmesser
- Solitäre lytische Läsion mit Corticalisdestruktion >50 %
- Isolierte Fraktur des Trochanter minor

Es gilt : je ungünstiger die Prognose des Patienten aufgrund des Primärtumors ist, desto geringer sind die Ansprüche, die an die onkologische Radikalität zu stellen sind. Insbesondere bei Patienten mit nachweislich schlechter Prognose (z.B. Patient mit diffuser Metastasierung) ist eine lokalonkologisch sichere und demzufolge aufwändige und belastende Lokalthherapie für den Patienten nachteilig.

Klare Kriterien zur Risikoabschätzung der Gesamtprognose für alle Patienten mit Skelettmetastasen, wie sie teilweise für Mammakarzinometastasen vorliegen (Low-risk-/High-risk-Metastasierung), die Hinweise auf die vorzunehmende Aggressivität der lokalen Therapie geben, fehlen bisher jedoch in der Literatur.

Operationsverfahren mit alleiniger Stabilisation der Metastase ohne Tumorresektion (z.B. intramedulläre Schienung, überbrückende Fixateur-externe-Montage) haben als geringer invasive Verfahren allenfalls bei Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand eine gewisse Bedeutung. Ansonsten ist die vollständige Resektion des Tumors anzustreben. Die Defektüberbrückung erfolgt in der Regel im gelenknahen Bereich mittels Endoprothesen.

Am Schaft und im Metaphysenbereich müssen die allgemeinen Regeln einer stabilen Osteosynthese berücksichtigt werden. In Abhängigkeit vom Tumorleiden und der Überlebenschancen kommen Knochenzement oder Bankknochen adjuvant zum Einsatz. Große Vorteile bieten die neuerdings zur Anwendung kommenden winkelstabilen Implantate basierend auf dem Prinzip eines Fixateurs interne.

Eine neoadjuvante Strahlentherapie kann mit Vorteil eingesetzt werden, wenn nicht unmittelbar eine pathologische Fraktur droht und die Reduzierung des Resektionsvolumens (knöchern und weichteilig) bereits präoperativ vorteilhaft ist oder stark hypervaskularisierte Metastasen (z.B. eines Nierenzellkarzinoms) zu befürchten sind.

In diesen Fällen und bei exzessiver Ausdehnung des Tumors sollte durch interventionelle Radiologie präoperativ eine superselektive Embolisation der tumorversorgenden Gefäße durchgeführt werden, um den intraoperativen Blutverlust zu verringern. Die Operation sollte maximal 2 Tage nach der Embolisation erfolgen, um nicht den Wert der Embolisation durch eine Tumorrevaskularisierung zu schmälern.

Die adjuvante Strahlentherapie kann nach Wundheilung ca. 10 Tage postoperativ

begonnen werden.

2.3.2. Strahlentherapie bei der Behandlung von Skelettmastasen

Die Strahlentherapie hat einen hohen Stellenwert in der palliativen Therapie von Patienten mit ossärer Metastasierung. Nur wenige Jahre nach Einführung der Röntgenstrahlen in der Medizin wurde erkannt, dass Patienten mit Knochenmetastasen durch Bestrahlung einen schmerzlindernden Effekt erfahren. Die Radiotherapie stellt eine lokal begrenzte Therapiemaßnahme dar. **Im Vordergrund steht zumeist die Beseitigung von Schmerzen**, welche zu einer Bewegungseinschränkung und zur Immobilität führen. Weitere therapeutische Ziele können **das Verhindern einer drohenden pathologischen Fraktur** oder **der Rückgang einer neurologischen Symptomatik bei Kompression des Spinalkanales** sein. Die Effektivität des radioonkologischen Behandlungskonzeptes wird entscheidend von **individuell** angepassten Dosisfraktionierungskonzepten geprägt. Ein Patient mit multipler Knochenmetastasierung, deutlich reduziertem Allgemeinzustand und reduzierter Prognose wird in seiner Lebensqualität nur von einer rasch einsetzenden Schmerzbesserung nach kurzer Therapie profitieren. **Deshalb soll die palliative Radiotherapie die Lebensqualität erhöhen und dabei, bzw. gerade deshalb, rasch und ohne Nebenwirkungen erfolgen.**

Ein Patient mit einer solitären oder frakturgefährdeten Metastase im tragenden Skelettabschnitt und mit ausreichend langer Lebenserwartung sollte eine der Tumorentität angepasste "**kurative**" **Dosis** erhalten, sofern diese nicht durch unmittelbar angrenzende strahlensensible Organe limitiert wird. Ziel ist die vollständige Tumorzellauslöschung, gefolgt von einer Größenreduktion der nachweisbaren Raumforderung und anschließender Rekalzifizierung des befallenen Skelettabschnittes. Histopathologisch erfolgt nach Tumornekrose eine lokale Proliferation kollagener Fasern, die nach Aggregation und Kalzifikation einen soliden remineralisierten Gewebeverband bilden, der eine Teil- bis Vollbelastung zulässt.

Etwa 33 % aller Knochenmetastasen führen zu einer pathologischen Fraktur. Als Hochrisikopatient ist einzustufen, wer eine osteolytische Metastase in einem tragenden Skelettabschnitt aufweist, deren Durchmesser größer als 2,5 cm ist und die zu einer mehr

als 50 % ige Kortikalisdestruktion geführt hat. Da der Tumorzelltod nach Radiotherapie frühestens nach der folgenden Zellteilung eintritt, ist das Auftreten einer Rekalzifizierung zeitlich verzögert. Nach Radiotherapie mit konventioneller Fraktionierung und einer Gesamtdosis von mehr als 40 Gy kann mit dem röntgenologischen Nachweis einer Rekalzifizierung nach 4-8 Wochen gerechnet werden. Aus diesem Grunde stellen pathologische Frakturen oder frakturgefährdete Läsionen im tragenden Skelettabschnitt grundsätzlich eine primär chirurgische Indikation dar. Aus diesem Grunde ist die Radiotherapie für Patienten geeignet, die eine langsam progrediente neurologische Symptomatik und keine Wirbelkörperinstabilität oder eine Läsion im Bereich des Rückenmarks, der Nervenwurzeln oder der Cauda equina aufweisen. Die alleinige Radiotherapie, sofern sie möglich ist, vermeidet die langfristigen Nebenwirkungen der Laminektomie im Hinblick auf die Stabilität des Achsenskeletts.

Beurteilungsbasis für die Indikationsstellung ist der Grad der Tumoraussaat, die Lebenserwartung, die Art der die Lebensqualität einschränkenden Symptomatik und die Lokalisation der zu bestrahlenden Metastase. **Allein das Ziel der Schmerzlinderung bei infauster Prognose kann mit einmaligen Einzeldosis von 8 Gy erreicht werden.** Die Mehrheit der Patienten zeigen unabhängig vom gewählten Bestrahlungskonzept ein Ansprechen. **Die Ansprechzeit wird bei einmaliger Radiotherapie verkürzt.** Eine erneute Bestrahlung bei erneuter Schmerzprogredienz weist die gleiche Effektivität auf und relativiert die kürzere Remissionszeit. Patienten mit frakturgefährdeten Osteolysen oder intraspinalen Tumoranteilen müssen mit dem Ziel der maximalen Tumorzellerstörung mit "kurativer" Dosis behandelt werden.

Die Wirkung der Radiotherapie beruht auf Ionisationsprozessen und in deren Folge auf der Erzeugung von DNS-Schäden. Diese führen bei fehlender Reparatur im Verlauf einer der folgenden Mitosen zum Zelltod. Die zum Erreichen des therapeutischen Zieles notwendige Dosis muss neben mehreren Umgebungsvariablen die zelleigene Sensitivität der Zielzelle und die Zahl vorhandener Zielzellen berücksichtigen. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist nicht linear, sondern weist einen gewebespezifischen Stellenwertbereich auf. Die Verteilung dieser Dosis auf viele kleine Portionen ergibt sich aus der Notwendigkeit, die Verträglichkeit auf der Basis intrazellulärer Reparaturphänomene des Normalgewebes zu verbessern.

2.3.3. Systemische Hormon- und Chemotherapie bei der Behandlung von Skelettmetastasen

Die Entscheidung über systemische Therapieverfahren hängt ab von der Histologie, dem Nachweis extraskelletaler Metastasen, der Beschwerdesymptomatik und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Zahlreiche Publikationen beschreiben, dass **Knochenmetastasen im Vergleich zu anderen Metastasenlokalisationen seltener auf eine systemische Chemo- oder Hormontherapie ansprechen.**

Knochenmetastasen beeinflussen die Prognose einer malignen Grunderkrankung in unterschiedlicher Weise. Beim Mamma - CA geht eine ausschließliche Knochenmetastasierung mit einer wesentlich besseren Prognose einher, als das bei viszeralen Metastasen der Fall ist. Dies gilt auch für Patienten mit Prostatakarzinom. Beim Bronchialkarzinom hingegen sind Skelettmetastasen häufig mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Prognostisch besonders ungünstig ist der Nachweis von Knochenmetastasen beim malignen Melanom.

Die häufig verwendeten UICC - Kriterien für das Ansprechen von Knochenmetastasen erfordern den röntgenologischen Nachweis einer Abheilung von osteolytischen Läsionen. Es kann jedoch das Tumorgewebe in einer Knochenmetastase nahezu vollständig abgetötet sein, ohne dass sich dies kurzfristig im Röntgenbild nachweisen lässt, da die reparativen Vorgänge im Sinne einer Randsklerose oder vollständigen Durchbauung einer Osteolyse teilweise lange Zeit beanspruchen.

Eine weitere Methode zur Evaluation von Knochenumbauprozessen ist die Messung von Knochenstoffwechselfparametern. Hierbei scheint v.a. die Bestimmung von Kollagen – Typ- I-Abbauprodukten im Urin Bedeutung zu haben.

Bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen und beim Prostatakarzinom stellt **die Hormontherapie** die Therapie der ersten Wahl dar. Beim rezeptornegativen Mammakarzinom, nach Versagen der Hormontherapie oder beim Nachweis von Lebermetastasen ist eine Chemotherapie indiziert. Knochenmetastasen von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen sind einer Radiojodtherapie zugänglich.

Die häufig beschriebene Überlegenheit der Hormontherapie gegenüber einer

Chemotherapie bei Skelettmetastasen beruht auf der Tatsache, dass Knochenmetastasen gehäuft bei hochdifferenzierten und rezeptorpositiven Tumoren auftreten, die erwartungsgemäß besonders gut durch hormonelle Manipulation beeinflussbar sind.

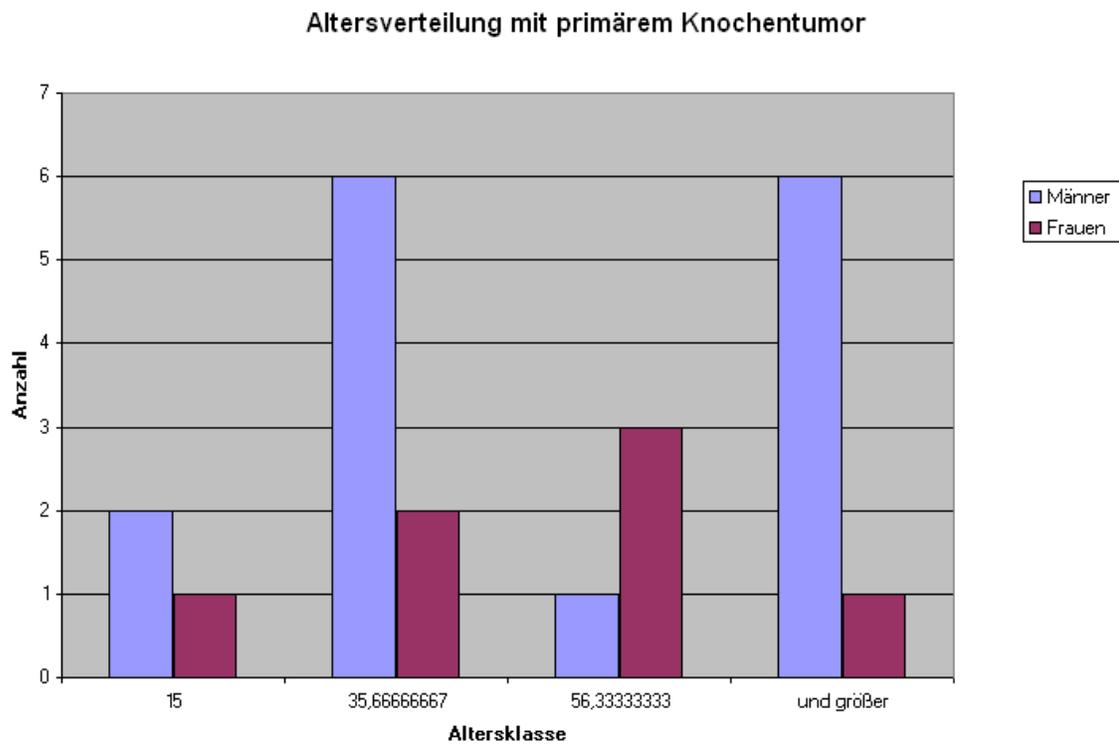
Die Frage, welche Hormontherapie bei der Behandlung von Skelettmetastasen an erster Stelle steht, ist derzeit nicht abschließend zu beantworten. Auch hinsichtlich der Chemotherapie gibt es keine ausreichenden Daten über eine präferentielle Wirksamkeit einer Substanz oder Kombination bei Knochenmetastasen.

Zusammenfassend wird also im allgemeinen eine Hormontherapie die Therapie der ersten Wahl bei Skelettmetastasen darstellen. Wird eine Chemotherapie durchgeführt, ist jedoch ein Ansprechen der ossären und nichtossären Metastasen in gleichem Maße zu erwarten.

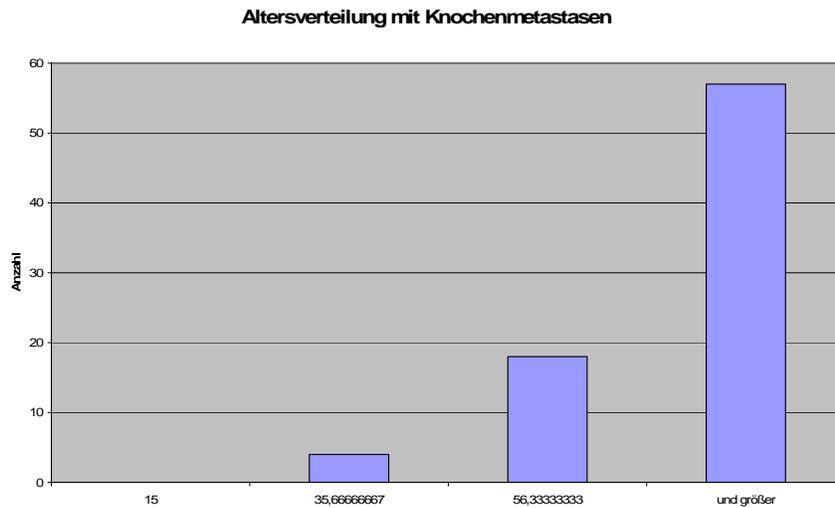
III. Ergebnisse

Das Krankengut wurde retrospektiv anhand der Krankenakten ausgewertet. Wir haben in den Zeitraum 1992-2000 in der Chirurgischen Klinik Klinikum Innenstadt der LMU München insgesamt 104 primär malignen und sekundären Knochentumoren stationär behandelt. Davon 9 Patienten mit Osteosarkom, 4 mit Chondrosarkom, 2 mit Ewingsarkom, 2 mit Plasmozytom, 2 mit Riesenzelltumoren und 85 mit Knochenmetastasen. Diese Inzidenz ist in voller Übereinstimmung mit den Literaturangaben.

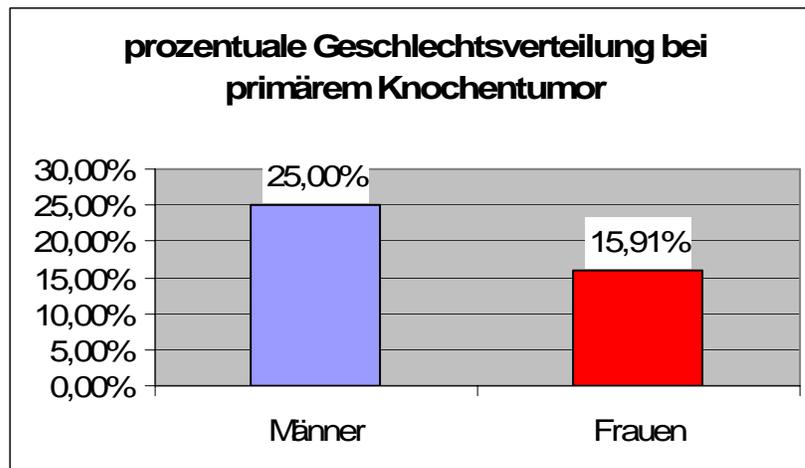
In unserem Krankengut liegt das durchschnittliche **Alter** bei den Patienten mit primär malignen Knochentumoren zwischen 12 und 14 Jahren und zwischen 55 und 65 Jahren.



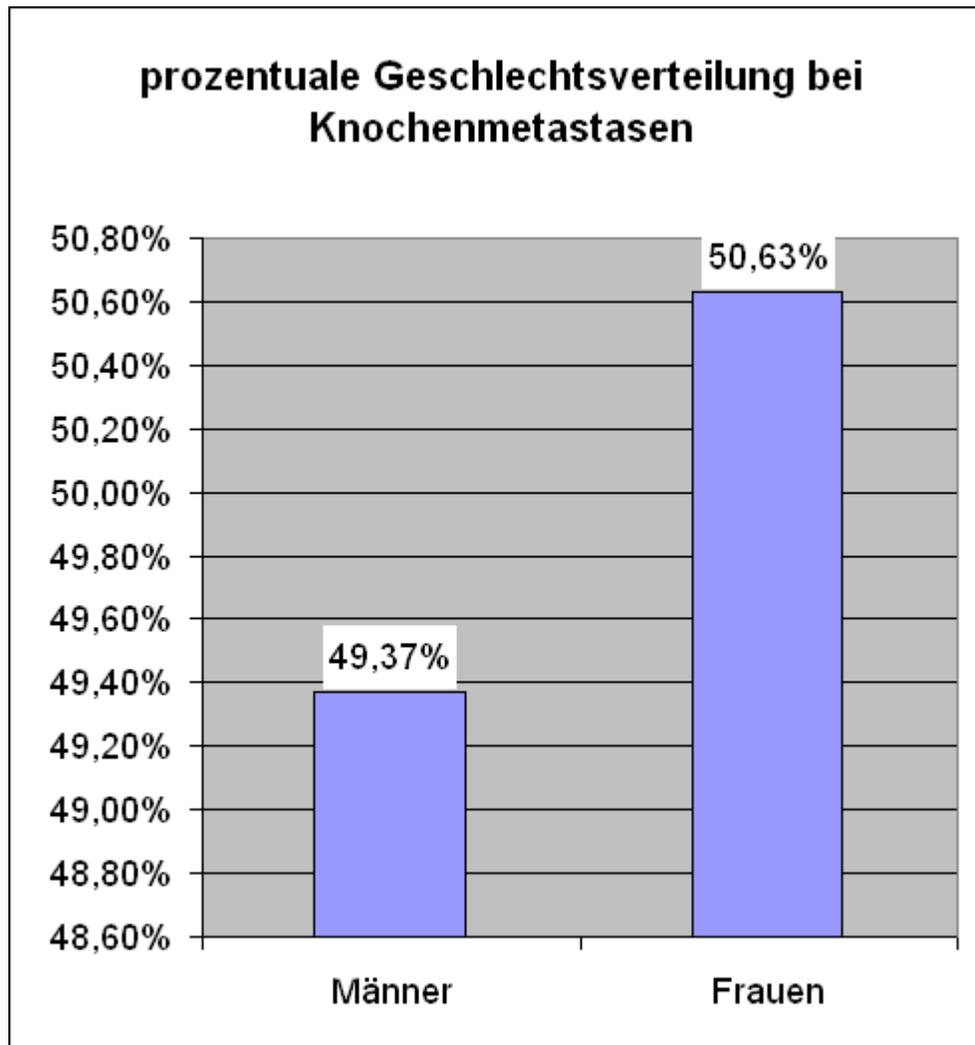
Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Knochenmetastasen liegt zwischen 55-66 Jahren.



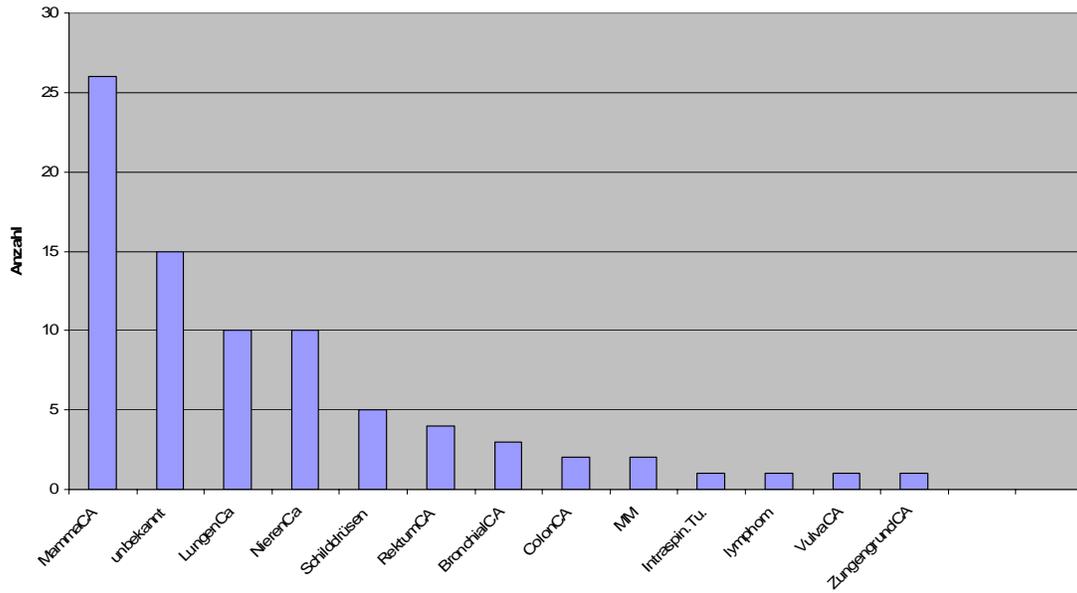
In unsere Studie besteht bei den primär malignen Knochentumoren ein deutliches Übergewicht des männlichen **Geschlechts**.



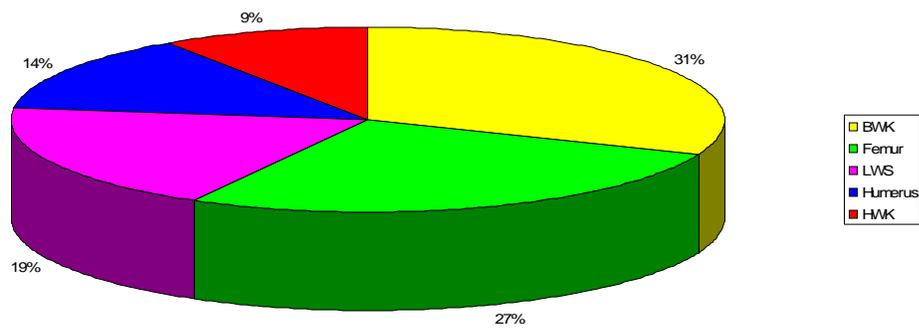
Bei den Patienten mit **Knochenmetastasen** besteht wiederum ein deutliches Übergewicht des **weiblichen Geschlechts**. Dieses Übergewicht ist allein durch die Häufigkeit von Mamma - CA bedingt. Unter Ausschluss dieser Metastasen kommt es zu einer Umkehrung des Verhältnisses.

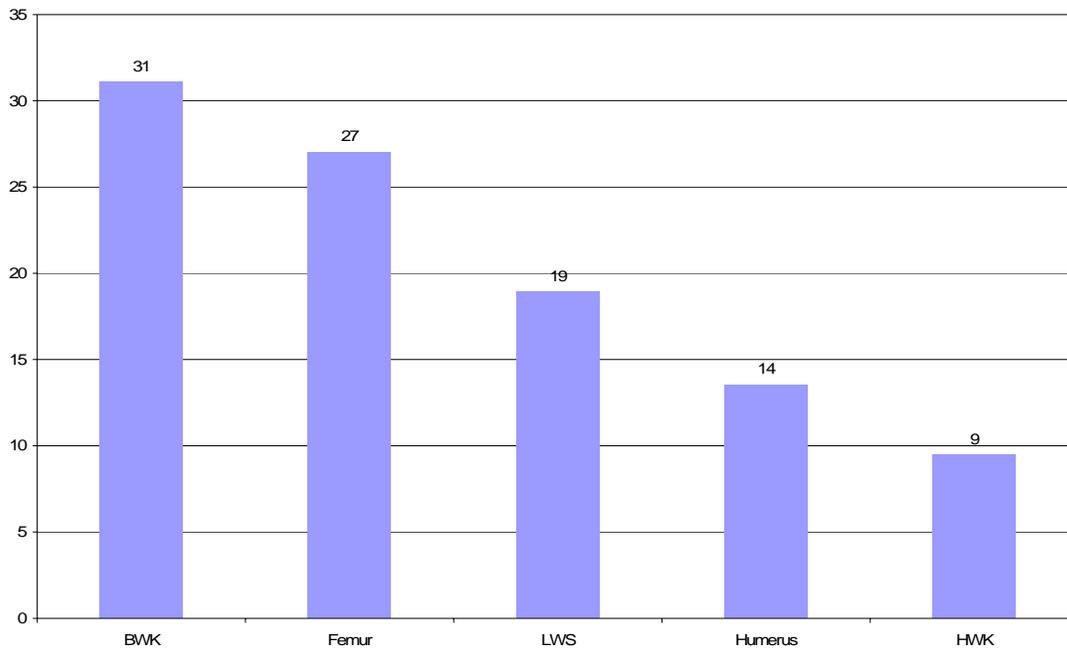


Häufigkeit ossärer Metastasen nach Primärtumor

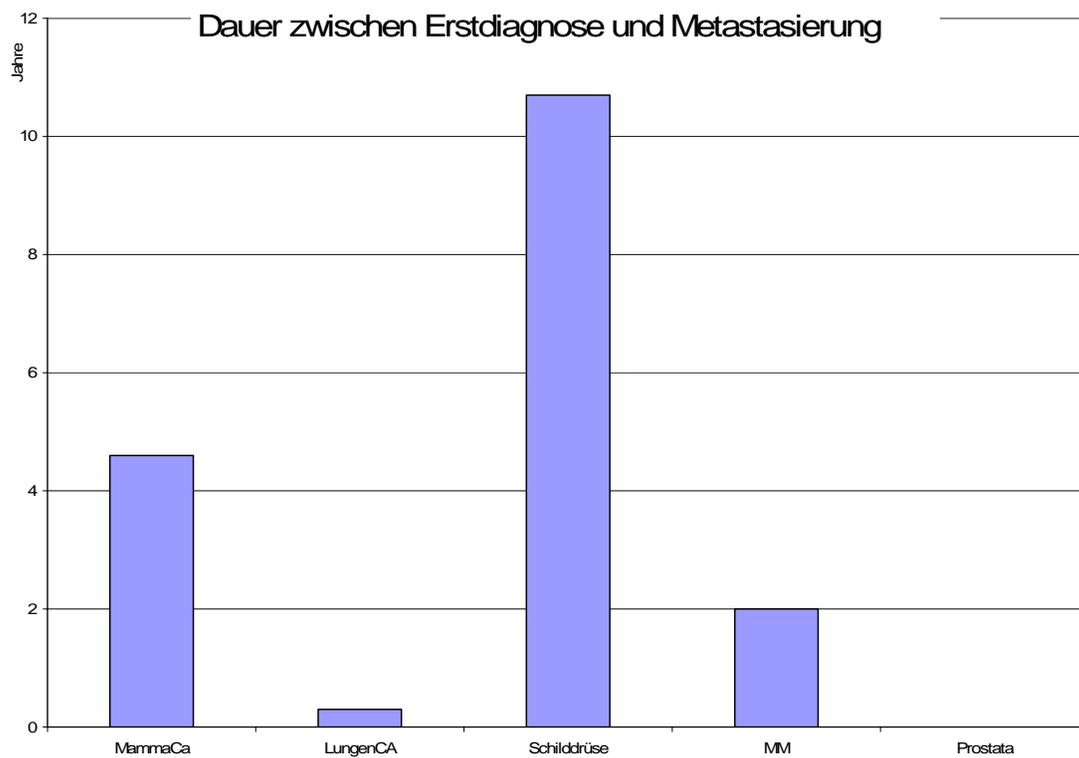


Unsere Studie zeigt, dass innerhalb des Skelettsystems die **Wirbelsäule gesamt mit 59 %** am häufigsten betroffen ist - BWS mit 31 %, LWS mit 19 %, HWS mit 9 %, gefolgt vom Femur mit 27 % und Humerus mit 14 %.



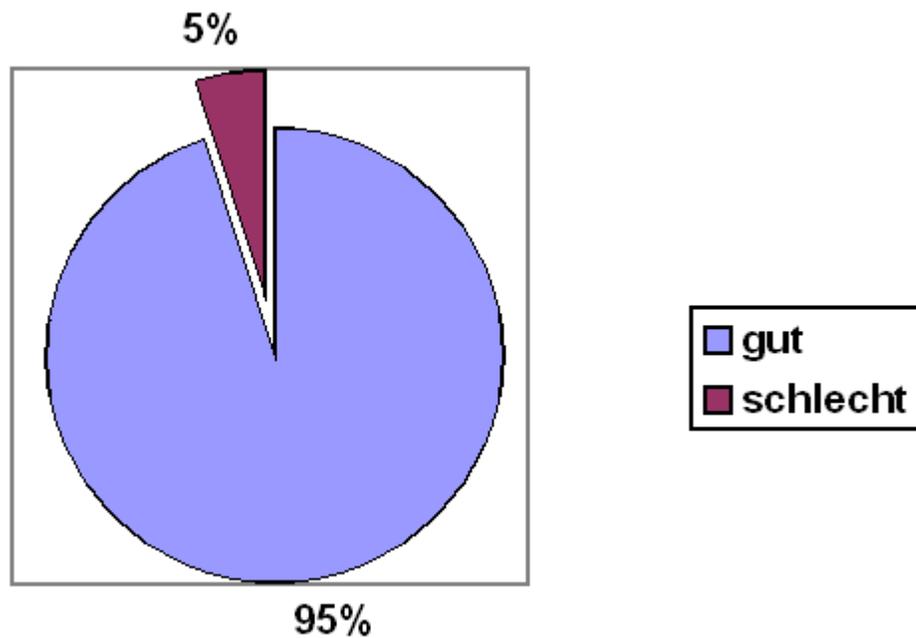


In Abhängigkeit vom Primärtumor ließen sich unterschiedlich lange Latenzzeiten zwischen Erstdiagnose und Skelettmetastasierung feststellen.



Operationsindikationen stellen die drohende oder manifeste pathologische Fraktur, der drohende oder manifeste Querschnitt und therapierefraktäre Skelettschmerzen dar.

Die Ergebnisse der operativen Behandlung rechtfertigen das aktive Vorgehen: von 94 operativ behandelnden Patienten waren 95 % subjektiv gebessert und nur 5 % unverändert bis unzufrieden mit dem Ergebnis. Kein einziger Patient starb an den unmittelbaren Folgen der Operation.



Allgemeinzustand nach OP

IV. Diskussion

Die primär malignen Knochentumoren sind selten, machen im Durchschnitt 5 % aller Tumoren aus. Skelettmetastasen dagegen sind die häufigste maligne Knochenerkrankung. Die prozentuale Verteilung der primär malignen und sekundären Knochentumoren in unserer Studie entspricht der Angaben in der Literatur.

In unsere Untersuchung zeigte sich ein deutliches Übergewicht an männlichen Patienten bei den primär malignen Tumoren und eine Umkehr des Verhältnisses bei den Patienten mit Knochenmetastasen, wegen der Mamma - CA. Das durchschnittliche Alter liegt bei den primär malignen Knochentumoren zwischen 12 und 14 Jahren und zwischen 55 und 65 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei den Patienten mit Skelettmetastasen liegt zwischen 55-66 Jahren. Unser Krankengut ist somit voll vergleichbar mit den Literaturangaben.

Predilektionsstelle der primär malignen Neoplasien sind die langen Röhrenknochen. Häufigster Lokalisationsort ist das Femur, gefolgt von Tibia und Humerus.

Neben Lunge und Leber ist das Skelettsystem das dritthäufigst befallene Organ bei Metastasen. Die Metastasen siedeln sich in erster Linie in den Knochen mit rotem Mark, in der Wirbelsäule, dem Becken, den Rippen, im Schädel und **proximalen Anteilen** des Femurs und Humerus ab. Innerhalb des Skelettsystems ist die Wirbelsäule gesamt am häufigsten betroffen. Zu den osteotropen Primärtumoren zählen insbesondere das Mamma-, Prostata-, Bronchial-, Nieren-, Schilddrüsen - CA und MM.

Bei unbekanntem Primärtumor lassen das Erscheinungsbild und die Verteilung der Metastasen gewisse Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Tumorart zu.

Meistens sind die Metastasen multipel, beim Nierenkarzinom sind jedoch auch solitäre Metastasen häufig. Osteoplastische Metastasen beim Mann sind zunächst auf ein metastasierendes Prostatakarzinom verdächtig, bei Frauen auf ein Mammakarzinom. Metastasen von Schilddrüsen- und Nierentumoren sind regelmäßig rein osteolytisch, häufig auch die von Mammakarzinomen und Bronchialkarzinomen, Kopf - Hals - Tumoren, ZNS - Tumoren, malignen Melanomen, Weichteilsarkomen, Nebennierenkarzinomen und Uteruskarzinomen. Ein gemischt osteolytisch -

osteoblastisches Muster zeigen Metastasen von Karzinomen der Mamma, der Lunge, des Gastrointestinaltraktes, des Ovars, der Hoden und der Cervix uteri.

In Abhängigkeit vom Primärtumor ließen sich unterschiedlich lange Latenzzeiten zwischen Erstdiagnose und Skelettmetastasierung feststellen.

Die grundlegende radiologische Diagnostik bei primärmalignen Knochentumoren und Skelettmetastasen basiert auf konventionellen Röntgenaufnahmen des entsprechenden Skelettabschnitts in mindestens zwei Ebenen unter Einbeziehung der benachbarten Gelenke und die Szintigraphie. Obwohl die konventionellen Aufnahmen aufgrund ihrer geringen Sensitivität für eine Frühdiagnose von primärmalignen Knochentumoren oder Metastasen nicht geeignet sind, sind sie in der Abklärung klinisch oder szintigraphisch auffälliger Bezirke zum differentialdiagnostischen Ausschuss anderer meist degenerativer Veränderungen oder Frakturen, äußerst wertvoll. Die Vorteile der Szintigraphie liegen in der Lokalisierung und Abgrenzung der Größe des Tumors sowie der Bestimmung seiner metabolischen Aktivität in Bezug auf den Knochenstoffwechsel. Nachteil ist jedoch, dass sie unspezifisch ist. Sie hat wiederum ihre Indikation dann, wenn es gilt, den Verlauf maligner Erkrankungen ohne und unter Therapie zu beurteilen. Bei symptomatischen ossären Metastasen kommen Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) auch zum Einsatz, die die genaue intra- und extraossäre Ausdehnung erkennen lassen und damit eine wichtige Voraussetzung für Operationsplanung darstellen. Von außerordentlicher Bedeutung sind diese Verfahren für die Chirurgie an der Wirbelsäule, wo die Festlegung des operativen Zugangsweges von der Beziehung der Metastase zum Spinalkanal abhängt. Bei unklarer Höhenlokalisierung der Spinalkanaleinengung bei multilokulärem Befall bzw. bei Rezidivmetastase kann die Myelographie bzw. das Myelo - CT von zusätzlicher diagnostischer Aussagekraft sein. Der Vergleich der beiden Methoden CT und MRT lässt prinzipiell erkennen, dass zur Darstellung knöcherner Strukturen die CT die Methode der Wahl ist, während zur Darstellung des Knochenmarkraums und anderen Weichgewebsstrukturen sowie der angrenzenden Gelenke die MRT überlegen ist. Daraus leitet sich ab, dass der CT bei der Primärdiagnostik eine bedeutsame Rolle zukommt und dass man die MRT eher beim präoperativen Staging einsetzen sollte. Aber erst die Biopsie eines Knochens hat die höchste Bedeutung für die exakte Diagnose, birgt jedoch potentielle Risiken, welche die

Prognose signifikant beeinflussen können.

Die operative Therapie der primärmalignen Knochentumoren hat in der Regel **kurativen**, die der Skelettmetastasen **palliativen** Charakter. Als Basis der **operativen Therapieplanung** dient das „Surgical-Staging-System“ nach Enneking. Endpunkt dieser Entwicklung ist heute ein nach Tumorausdehnung und Grading differenziertes operatives Vorgehen, welches allgemein akzeptiert und empfohlen wird.

Für primärmaligne Knochentumoren wird bei kurativem Therapieansatz die erweiterte Resektion ohne Amputation angestrebt. Bei einigen Knochentumoren ist die alleinige Tumorsektion ausreichende Therapie, andere Tumoren des Knochens werden in einem multimodalen Konzept therapiert. Ein multimodales Konzept enthält zusätzliche Elemente wie Strahlentherapie oder systemische Therapie (Chemotherapie, Hormon- und Immuntherapie). Die Effektivität der Strahlentherapie ist beim hochmalignen Osteosarkom als geringer einzuschätzen als die der Operation im Gegensatz zu den Ewing - Sarkom, der sehr strahlenempfindlich ist.

Eine Heilung der Tumorkrankheit im Stadium der Skelettmetastasierung ist bis auf wenige Ausnahmen unmöglich. Da bei Auftreten multipler Skelettmetastasen von einer Generalisierung des Tumorleidens auszugehen ist, und die Prognose in der Regel infaust ist, tragen die therapeutischen Bemühungen eher **palliativen** Charakter. So hängt die Therapie von der Operabilität, der Lokalisation und der Lebenserwartung der Patienten, sowie von deren Beschwerden ab. Operationsindikationen stellen die drohende oder manifeste pathologische Fraktur, der drohende oder manifeste Querschnitt und therapierefraktäre Skelettschmerzen dar. Wenn die Lebenserwartung geringer ist als 3 Monate und das OP Risiko besonders hoch ist, verhalten wir uns konservativ. Die Vorteile der Operation sollten wenn möglich ausgenutzt werden. Es sind Beseitigung der Schmerzen, Wiederherstellung der Stabilität und Funktion der betroffenen Regionen und seine Mobilität, Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität, Verhütung von Komplikationen durch langdauernde Bettlägerigkeit sowie Pflegeteigerung und nicht zuletzt psychologischer Effekt. Die Ergebnisse der operativen Behandlung rechtfertigen das aktive Vorgehen: 95 % der operativ behandelnden Patienten waren subjektiv gebessert. Kein einziger Patient starb an den unmittelbaren Folgen der Operation.

Dazu sind die operativen Verfahren so zu wählen, dass Reinterventionen wegen Rezidiv

bzw. Implantatkomplikationen vermieden werden. Weiterhin sollten einfache, komplikationsarme Verfahren mit kurzer Operationszeit zur Anwendung kommen.

Die **lokale Strahlentherapie** hat einen hohen Stellenwert in der palliativen Therapie von Patienten mit ossärer Metastasierung. Allein das Ziel der Schmerzlinderung bei infauster Prognose kann mit einmaligen Einzeldosis von 8 Gy erreicht werden. Die Mehrheit der Patienten zeigen unabhängig vom gewählten Bestrahlungskonzept ein Ansprechen. Die Ansprechzeit wird bei einmaliger Radiotherapie verkürzt. Eine erneute Bestrahlung bei erneuter Schmerzprogredienz weist die gleiche Effektivität auf und relativiert die kürzere Remissionszeit. Die Entscheidung über systemische Therapieverfahren hängt ab von der Histologie, dem Nachweis extraskelletaler Metastasen, der Beschwerdesymptomatik und dem Allgemeinzustand des Patienten. Bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen und beim Prostatakarzinom stellt **die Hormontherapie** die Therapie der ersten Wahl dar.

Die funktionellen Behandlungsergebnisse sind wegen der Inhomogenität des Patientenkollektivs, der verschiedenen Indikationen zu den einzelnen Operationsverfahren sowie die verschiedene Erfassung und Interpretation nur schwer mit den Angaben anderer Autoren vergleichbar.

V. Literatur

- Zur histologischen Gradeinteilung der Chondrosarkome: H. Welkeriling, M. Werner, G. Dellling / Pathologie 1996 7: 8-25
- Lokalkontrolle beim Ewing - Sarkom: W. Winkelmann, H. Jürgens / Orthopädie 127 (1989)
- Dorsale Ausräumung und Stabilisierung bei Riesenzelltumor der Brustwirbelsäule: M. Weißkopf, R. Hoffmann, T. Lehmann, I. Melcher /Unfallchirurg 1998 101 :238-241
- Prozess -und Ergebnisqualität beim Riesenzelltumor in Abhängigkeit vom chirurgischen Management: A. Pingsmann, R.T. Müller / Unfallchirurg 1998 7-97
- Grundlagen der operativen Therapie von Knochentumoren unter besonderer Berücksichtigung der Lokalisation am Becken und an der unteren Extremitäten: P. Böhm und C. J. Wirth/ Unfallchirurg (1987) 90: 556-565
- Die stabilitätsgefährdeten Metastasen: N. P. Haas, I. Melcher und R. Peine/ Der Chirurg (1999) 70: 1415-1421
- Pathologische Frakturen in Skelettmetastasen maligner Tumoren: H. Bünte und H. Beck/Chirurgische Praxis 14, 1970, 361-368
- Osteoklastenbiologie - Bedeutung im Rahmen von Knochenmetastasen: M. Amling, G. Dellling/ Orthopäde 1998 27:214-223
- Bisphosphonattherapie in der Therapie von Skelettmetastasen: A. Grauer, R. Ziegler/ Orthopäde 1998 27:231-239
- Radiologische Diagnostik von Knochenmetastasen: H. J. Hansmann, C. Wunsch, B. Schneider, M. Brado, M. Fleisch, G.M. Richter, G.W. Kaufmann/ Orthopäde 1998 27:224-230
- Operative Therapie von Wirbelsäulenmetastasen: M. Dominkus, P. Krepler, E. Schwameis, R. Kotz/ Orthopäde 1998 27:282-286
- Operative Therapie von Skelettmetastasen der Extremitäten: D. Sabo, L. Bernd/ Orthopäde 1998 27:274-281
- Lokale Strahlentherapie bei der Behandlung von Skelettmetastasen: M.J. Eble, M. Wannemacher/ Orthopäde 1998 27:245-249

- Systemische Hormon- und Chemotherapie bei der Behandlung von Skelettmastasen: P. Reichardt/ Orthopäde 1998 27:240-244
- Funktionelle Ergebnisse nach konservativer und operativer Therapie pathologischer Frakturen bei maligner Erkrankungen: W. Friedl, W. Ruf, H. Krebs / Langenbecks Archiv für ²Chirurgie (1986) 368: 185-196
- Chirurgische Maßnahmen bei metastatischen Läsionen des Extremitäten- und des Beckenskelettes: B. Isler/ Unfallchirurg (1990) 93:449-456
- Szintigraphie von Knochentumoren: Langhammer H. Schön IR, Biehl Th. Pabst 1984
- Draenert K. und Rütt A. Erfahrungen mit dem operativen Gelenkersatz. Histo - morphologischer Bewegungsapparat 2: 137-144
- Radiologische Diagnostik von Knochenmetastasen: H.J. Hausmann, C. Wunsch, B. Schneider/ Orthopäde 1998 27:224-230
- Interventionale Therapie von primären und sekundären Tumoren der Wirbelsäule: M. Brado, H. Hausmann, G. Richter, G. Kaufmann/ Orthopäde 1998 27:269-273
- Pathologische Frakturen in Skelettmastasen maligner Tumoren : H. Bünte, H. Beck/ Chirurgische Praxis 14 1970 361-368
- Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Knochentumoren, Weichteilsarkome/ Tumorzentrum München 3.Auflage 1999
- Zur Behandlung pathologischer Frakturen: Stadler J., Müller W., Hencke HR, Sauer R (1976); Chirurg 47: 336-344
- Maligne Knochentumoren Jungbluth KH, Langendorf H-U (1982) in Aktuelle chirurgische Onkologie, S.130-146

VI. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Euler für die Bereitstellung des Themas, die hilfreiche fachliche Betreuung, sowie außergewöhnliche menschliche Unterstützung.

Meiner Großmutter und meiner Familie für das Vertrauen, die Geduld und die konstruktive Kritik.

Meinem Freund, der in meinem beruflichen und privaten Werdegang eine große Bereicherung ist.

