

Osteosarkom: Komplettremission durch Extended Isolated Stop-Flow Limb Infusion

K. R. Aigner¹

Osteosarkome sind seltene, meist hochmaligne Tumoren, die überwiegend zwischen dem 14. und 19. Lebensjahr auftreten. Sie bilden sich vor allem in den Metaphysen langer Röhrenknochen (Humerus, Femur und Tibia) und sind charakterisiert durch schnelles Wachstum und die frühe Bildung von Metastasen, insbesondere in der Lunge. Eine frühzeitig angewandte Kombinationschemotherapie soll der Bildung von Fernmetastasen vorbeugen sowie durch Tumolvolumenreduktion eine Resektion ermöglichen und dabei möglichst die betroffene Extremität erhalten. Kann der Tumor aufgrund seiner Lage und Ausdehnung jedoch nicht vollständig entfernt werden, ist eine Amputation oft nicht zu umgehen. Um dies zu vermeiden, wurde am Medias Klinikum in Burghausen, das auf die Anwendung und Weiterentwicklung von innovativen Therapien spezialisiert ist, erstmals die Erweiterte Extremitäten Stop-Flow Infusion zur Therapie des Osteosarkoms angewandt. Die isolierte Extremitätenperfusion und -infusion sind gut etablierte Methoden mit hoher Wirksamkeit, die als Standardbehandlungen für Melanome entwickelt wurden, sowie als mögliche therapeutische Strategie zur Erhaltung der Extremitäten für Patient:innen mit Weichteilsarkom.

Die am Medias Klinikum Burghausen entwickelte Stop-Flow-Infusionstechnik ermöglicht eine gesteigerte Wirkstoffaufnahme durch die Erzeugung temporär sehr hoher Wirkstoffkonzentrationen in einem Milieu mit gestoppter Durchblutung in der Tumorregion. Eine Kombination beider Techniken, im Folgenden als Extended Isolated Stop-Flow Limb Infusion (EISLI, deutsch: Erweiterte Isolierte Extremitäten Stop-Flow Infusion) bezeichnet, wurde erstmalig in einem klinischen Setting angewandt. In diesem hier vorgestellten Fall einer jungen Patientin mit einem hochmalignen Osteosarkom am linken Femur erfolgte eine regionale Chemotherapie mit Hilfe der EISLI-Technik, es wurde zudem gliedmaßenhaltend operiert und schließlich eine Kniegelenkprothese implantiert. Dieser Fallbericht wurde nach SCARE-Kriterien geplant und verfasst [1].

Technik der isolierten Extremitätenperfusion

Die EISLI ist eine wirksame Behandlungsmethode bei malignen Tumoren der Extremitäten, selbst wenn bereits Metastasen im Beckenbereich vorhanden sind. Die Technik ist eine Weiterentwicklung der etablierten Isolated Limb Perfusion (ILP) und ermöglicht

durch Induktion einer schnellen Tumorschrumpfung ohne signifikante Nebenwirkungen die Resektion des Tumors, sogar in einem Fall wie dem unten vorgestellten, bei dem eine Amputation als einzige verbleibende Option angesehen wurde. Die isolierte Extremitätenperfusion wurde als erweiterte EISLI durchgeführt, bei der das Becken in das Perfusionsbett mit einbezogen wurde. Ballonkatheter wurden in der arteriellen und venösen Bifurkation im Becken eingeführt. Zur Erhöhung der Wirkstoffkonzentration an der Tumorstelle wurde ein arterieller Angiographiekatheter mit der Spitze direkt vor der Tumorregion platziert. Vor Beginn der Perfusionsphase erfolgte eine Wirkstoffexposition während einer Stop-Flow-Phase. Durch die direkte Infusion in die tumorversorgende Arterie und die Vermeidung der Verdünnung von Chemotherapeutika im Perfusionsreservoir werden trotz einer geringen Gesamtdosierung sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen am Tumor erreicht und zugleich die Lebensqualität der Patient:innen weitgehend erhalten.

Kasuistik

Eine damals 18-jährige Osteosarkom-Patientin mit einer großen Tumormasse am distalen Femur und

Leistenmetastasen wurde im Februar 2021 mit dem Ziel behandelt, das Bein zu erhalten und zugleich die Beckenmetastasen einer lokalen Therapie zu unterziehen.

Bei der Erstdiagnose zeigte ein MRT eine tumorverdächtige Raumforderung im linken Femur (intraossäre kraniokaudale Ausdehnung 8,2 cm, periösäres Gewebewachstum und Ödem mit einer Ausdehnung von > 13 cm; axiale Ausdehnung 4,5x 5 cm) und eine Sattellitenläsion von 4 mm proximal zur primären Raumforderung. Eine Biopsie ergab ein hochaggressives Osteosarkom Grad G3, das gemäß dem EURAMOS-Protokoll mit hochdosiertem Methotrexat (MTX), Doxorubicin und Cisplatin behandelt wurde.

Eine vorläufige Thrombose-Risikobewertung zeigte einen homozygoten Polymorphismus der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), von der bekannt ist, dass sie die Aktivität des entsprechenden Enzyms dramatisch reduziert. Dies bedingt eine reduzierte Metabolisierung von MTX und eine erhöhte Toxizität des Wirkstoffs,

¹ Medias Klinikum, Burghausen

wird aber in den deutschen Leitlinien nicht berücksichtigt. Dementsprechend bedingten die in der Erstlinien-Behandlung angewandten 3 MTX-Zyklen schwere Nebenwirkungen, einschließlich Neutropenie und erschöpfender Übelkeit, was nach 4 Behandlungszyklen trotz einem teilweisen Ansprechen zum Therapieabbruch führte. Sechs Monate später wurde ungeachtet alternativer Behandlungen (hochdosierte Vitamin-C-Infusionen und verschiedene Diäten) ein Krankheitsprogress diagnostiziert mit deutlich vergrößerter axialer Ausdehnung des Tumors, erhöhtem Stoffwechsel, einer Infiltration des Knochenmarks mit aktivem Stoffwechsel und einer pathologischen Femurfraktur.

Auch der Satellitentumor im linken Oberschenkel war progredient, ebenso die linken iliakalen Lymphknoten und es bestand der Verdacht eines Rezidivs mit Metastasen. Zudem wurden verdächtige Metastasen in der Leisten- und Oberschenkelregion gefunden, allerdings keine Hinweise auf Fernmetastasen. Eine externe orthopädische Abteilung empfahl in der Folge leitliniengerecht die Amputation des Beins als einzig sinnvolle und lebensrettende Behandlungsoption.

Zweitlinien-Behandlung – regionale Chemotherapie und Operation

Die Patientin lehnte dies ab und entschied sich zugunsten einer regionalen

hochkonzentrierten Chemotherapie mittels EISLI, der sie kurz daraufhin in unserer Einrichtung unterzogen wurde. Im Anschluss an 4 Zyklen EISLI erfolgte die operative Entfernung des Tumors und die Implantation einer Kniegelenk-Endoprothese in einem externen orthopädischen Zentrum sowie 2 Monate später ein weiterer adjuvanter EISLI-Zyklus.

Klinische Diskussion

Nach 4 EISLI-Zyklen verschwanden die Läsionen im Becken, was eine erfolgreiche chirurgische Resektion des Tumors und die Implantation einer Endoprothese ermöglichte. Histopathologische Befunde zeigten keine verbliebenen vitalen Zellen in der resezierten Tumorregion.

Alle Zyklen der EISLI wurden ohne subjektive Nebenwirkungen oder Knochenmarkdepression toleriert, die Wundheilung war immer ungestört. Nach 4 EISLI-Zyklen zeigte sich im MRT eine weitere Tumorregression, ein noch vorhandener Satellitenknoten, aber ein völliges Verschwinden aller Lymphknotenmetastasen und kein Hinweis auf Fernmetastasen. Der diagnostische Befund erlaubte nun die operative Entfernung des Tumors und die Implantation einer Kniegelenk-Endoprothese.

Histopathologisch zeigte sich, dass das gesamte Tumorbett exzidiert worden war und die Abwesenheit vitaler Tumorzellen galt als Zeichen einer pathologischen Komplettremission. Zur Resektion wurde der Satellitentumor in

das Exzisionsbett eingeschlossen. Der 5. adjuvante Zyklus von EISLI wurde ohne Nebenwirkungen gut vertragen. Ein PET-CT 2 Monate später ergab keine Hinweise auf ein Lokalrezidiv oder auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Die Patientin ist seit 3 Jahren tumorfrei, und die letzten Kontrolluntersuchungen zeigten keine Rezidive oder Lungenmetastasen.

Schlussfolgerung

Durch Anwendung der EISLI Technik ist die Einbeziehung des Beckens bei isolierter Extremitätenperfusion möglich. Zudem erlaubt EISLI bei niedrigen Gesamtdosen die Erzielung sehr hoher Wirkstoffkonzentrationen an der Tumorstelle, die jene einer typischen systemischen Chemotherapie oder einer standardmäßigen isolierten Extremitätenperfusion um ein Vielfaches übertreffen. Diese Technik ermöglichte somit den Erhalt der Gliedmaße bei gleichzeitiger Behandlung durch Krebszellen befallener Lymphknoten in der Leistengegend und im Becken. Die Lebensqualität bleibt während dieser regionalen Chemotherapie dank der durchgeführten Chemofiltration erhalten.

Dieser Beitrag wurde mit freundlicher Genehmigung des Medias Klinikums, Burghausen, von deren Webseite übernommen.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

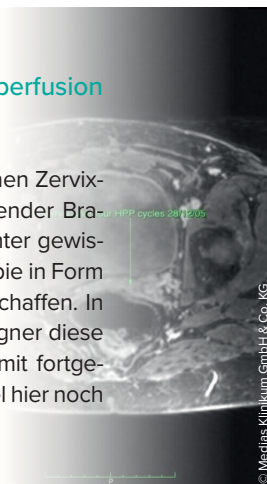
1. Aigner K et al. Case report: Extended Isolated Stopflow Limb Infusion (EISLI) for highly malignant osteosarcoma – complete pathological tumor remission and implantation of a knee joint prosthesis. Int J Surg Case Rep 2023;104:107918.

Lesen Sie auch:

Anwendung der isolierten hypoxischen Beckenperfusion beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom

Die aktuelle Standardversorgung eines fortgeschrittenen Zervixkarzinoms – eine Radiochemotherapie mit anschließender Brachytherapie – geht mit erheblicher Toxizität einher. Unter gewissen Umständen kann hier eine regionale Chemotherapie in Form der isolierten hypoxischen Beckenperfusion Abhilfe schaffen. In JOURNAL ONKOLOGIE 9/2023 stellte Prof. Dr. Karl Aigner diese Methode anhand einer Fallserie von 3 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom, vor. Sie können den Artikel hier noch einmal online nachlesen:

www.med4u.org/29617



AUTOR

Prof. Dr. med. Karl R. Aigner
Ärztlicher Direktor und
Chefarzt

Medias Klinikum GmbH & Co. KG
Krankenhausstraße 3a
84489 Burghausen

Tel.: 08677/9160-0

E-Mail: info@medias-klinikum.de

