

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Sarkome und deren Pathologie

#### 2.1.1 Weichteilsarkome

Die Weichteilsarkome werden gemäß der WHO wie folgt definiert: Weichteilsarkome sind maligne Tumoren des nichtepithelialen, extraskelettalen Gewebes mit Ausnahme des hämatopoetischen, lymphatischen oder retikuloendothelialen Systems, der Glia und des Stützgewebes spezifischer Organe und der viszerale Gewebe, eingeschlossen die Tumoren der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems [46].

Als Risikofaktoren der Sarkomgenese gelten Polyvinylchlorid (PVC) [100] sowie Herbizide [43]. Weitere Risikofaktoren sind die Exposition bei Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen bzw. die Tumorresektion wie das Postmastektomie-Lymphangiosarkom (Stewart-Treves-Syndrom).

Bei der WHO-Klassifikation unterscheidet man insgesamt 172 Weichteiltumoren, davon 61 maligne Formen. Ähnlich wie bei anderen Tumoren auch, sind die Einteilung nach dem TNM-Schema sowie die biologische Dignität und damit das Grading des Tumors von essenzieller Bedeutung. Weiterhin ist die Evaluation der genetischen Marker dringend erforderlich, um die Klassifikationen und damit die Prognoseaussichten einzugrenzen [195]. So zeigen sich bei der molekularbiologischen Analyse beim Gardner-Syndrom und der Neurofibromatose genetische Dispositionen, die diagnostiziert werden können [211]. Häufig sind die Weichteilsarkome an den Extremitäten bzw. am Stamm lokalisiert. Ein systematisches Screening für Weichteilsarkome ist jedoch nicht bekannt. Oft wird die Diagnose nach Versagen von allgemeinen Therapiekonzepten gestellt. Nach Bagatelltraumen kommt es zu keiner Abheilung. Erst nach frustalem Versuch mit antiphlogistischen bzw. anti-rheumatischen Medikamenten wird eine eingehende Diagnostik durchgeführt, die dann einen Tumor aufdeckt [171, 184].

Der Standard der chirurgischen Therapie sind die Weichteilresektion und die radikale Kompartimentresektion möglichst mit Funktionserhaltung [34, 89, 99, 161, 186].

Bei der Metastasenchirurgie erfolgt die Indikationsstellung z. B. bei Lungenmetastasen nach den Regeln:

Primärtumor kurativ behandelt (bzw. behandelbar), fehlende extrapulmonale Metastase, Metastasen müssen komplett resektabel erscheinen, vertretbares allgemeines oder funktionelles Operationsrisiko, keine andere effektive Therapie verfügbar [163, 170].

Entscheidend für die Prognose ist, dass alle Metastasen resektabel sind. Bei Lebermetastasen stammen diese meistens von gastrointestinalen Leiomyosarkomen [82].

#### *2.1.1.1 Fibrosarkome*

Das Fibrosarkom ist ein bindegewebiger Tumor unterschiedlicher Dignität. Die Einteilung erfolgt nach dem TNM-System. Die Diagnose kann nur pathohistologisch gestellt werden. Die Tumoren weisen eine Zweigipfligkeit mit einer Häufigkeit um das 20. Lebensjahr und einer Häufigkeit ab dem 40. Lebensjahr auf. Die Tumoren wachsen langsam, destruierend und als klinische Zeichen gelten Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und Leistungsknick. Die Diagnostik erfolgt ebenso über CT bzw. MRT mit Aufzeigen eines undifferenzierten Tumors mit Anteilen von Nekrosen und destruierendem, infiltrierendem Wachstum.

Pathohistologisch finden sich atypische Zellen mit Karyolyse, Karyorhexis, atypischen Mitosen und verdichtetem Chromatin.

#### *2.1.1.2 Synoviales Sarkom*

Eine seltene Form der malignen Entartung von Weichteilen ist das synoviale Sarkom. Das synoviale Sarkom ist am häufigsten an den Extremitäten lokalisiert und durch einen charakteristischen Immunphänotyp sowie durch die Zytogenetik der sogenannten X/18-Randlokation definiert [46]. Der Tumor wächst langsam. Die Diagnose wird durch das MRT bzw. CT gestellt. Differenzialdiagnostisch ist wie bei den meisten Sarkomen zwischen einem Morbus Paget, im Knöchelbereich einem Enchondrom, benignen Zysten, Myositis ossificans oder einer chronischen Periostitis oder Osteomyelitis zu differenzieren.

Der Tumor ist oft gefäßreich. Neben den konventionellen Röntgenverfahren sind nuklearmedizinische Verfahren zum Tumornachweis erforderlich. Szintigrafisch sieht man eine Mehrspeicherung. Bei einer Angiografie zeigt sich

die deutliche Vermehrung von einsprossenden Gefäßen. Pathohistologisch zeigen sich ein Tumor mit entartetem synovialen Gewebe, Polychromasie, Heterotopien der Kerne, atypischen Mitosen und oft ein spindelzelliges, gelatinöses, mit Nekrosen durchsetztes Tumorgewebe.

#### 2.1.1.3 *Rhabdomyosarkom*

Das Rhabdomyosarkom ist eine seltene Tumorentität aus der Gruppe der Sarkome. Das Rhabdomyosarkom zeigt eine Entartung von Zellen mit Ursprung in quergestreiften Muskelzellen. Der Tumor zeigt Muskelfasern, Bindegewebsfasern und Fettzellen. Man unterscheidet histopathologisch drei Varianten: das polymorphe, das embryonale und das embryonale alveoläre Rhabdomyosarkom. Die beiden letzten Entitäten haben eine hohe Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen, während das polymorphe Rhabdomyosarkom eine Prävalenz im Erwachsenenalter aufweist. Das Rhabdomyosarkom ist häufig tief im Muskel verwurzelt und zeigt oft mit einer Spitze ins subkutane Gewebe. Die Größe der Tumoren variiert zwischen kleinen Zellgruppen und riesigen Tumormassen von über 15 cm Durchmesser. Sie sind oft dunkelrot und lappenförmig aufgebaut mit hämorrhagischen Diathesen und Nekrosen im Zentrum des Tumors. Das pathohistologische Substrat ist extrem variabel und zeigt Rhabdomyoblasten, Mikrofilamente, Blutzellen und zahlreiche entdifferenzierte Zellen. Der Nachweis wird durch die Histopathologie gestellt. Der klinische Nachweis erfolgt durch CT- bzw. MRT-Untersuchung mit Lokalisation des Tumors.

#### 2.1.1.4 *Angiosarkom*

Das Angiosarkom, auch malignes Hämangiosarkom genannt ist eine seltene Entitätsform aus der Sarkomreihe. Meist geht der Tumor von der Schilddrüse, der Leber oder der Lunge aus. Histopathologisch zeigen sich anaplastische Endothelzellen. Der Tumor ist von anderen undifferenzierten Sarkomen schwer zu unterscheiden. Der Tumor ist gefäßreich mit Ausbildung von multiplen Hohlräumen, die blutgefüllt sind. Die Wände der Hohlräume sind mit Endothel ausgekleidet. Der Tumor ist hämorrhagisch durchsetzt, dunkelrot und ödematös geschwollen.

Der Nachweis des Angiosarkoms erfolgt mittels CT bzw. MRT. Bei einer angiografischen Untersuchung kann oft das ganze Ausmaß des Angiosarkoms dargestellt werden. Beim Angiosarkom handelt es sich pathohistologisch um unreife bis reife Gefäßzellen mit Kernpolychromasie, Karyorhexis sowie verdichtetem Chromatin mit einer starken Tendenz zur Infiltration in den Kno-

chen. Angiosarkome, wie die gesamte Familie der Sarkome metastasieren in ihrer malignen Form früh in Leber, Lunge und Knochen.

#### *2.1.1.5 Liposarkom*

Bei dem Liposarkom handelt es sich um eine maligne Entartung des Fettgewebes. Das Liposarkom kann im Prinzip am ganzen Körper auftreten. Prädiunktionsstelle ist der Körperstamm. Man unterscheidet das myxoide Liposarkom mit niedrigem Malignitätsgrad vom hochmalignen pleomorphen Liposarkom. Die Diagnose erfolgt durch CT bzw. MRT. Die Klinik zeichnet sich aus durch einen Leistungsknick, Gewichtsabnahme, Antriebslosigkeit, Infektanfälligkeit und einen oft schon in der Frühphase tastbaren Tumor. Pathohistologisch zeigt sich ein myxoides Tumorgewebe mit atypischen Zellen und Zellnekrosen.

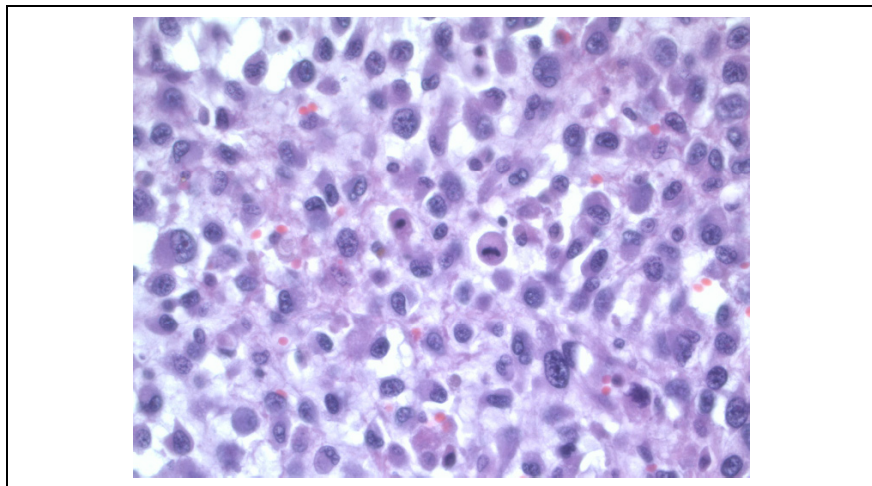
#### *2.1.1.6 Pleomorphes Sarkom*

Pleomorphe Sarkome stellen maligne Neoplasien des Bindegewebes und/oder des mesenchymalen Gewebes dar. Prinzipiell gilt für die Sarkomklassifikation das Prinzip der linienspezifischen Histogenese. Dieses bedeutet, dass sich die Klassifikation an der jeweiligen Ausgangszelle bzw. dem Immunphänotyp der Ausgangszelle orientiert.

So eindeutig dieses Klassifikationsprinzip für einzelne Sarkome ist – wie für das Leiomyosarkom die Ausgangszelle Aktin-positive glatte Muskulatur ist –, so uneindeutig ist die Befundkonstellation bei den malignen Weichteilsarkomen.

Diese zeichnen sich wie im vorliegenden Fall durch eine hohe Zellularität spindeligter Zellen mit ausgeprägter Kernpleomorphie aus. Diese Neoplasien wurden früher auch als Tumoren (MFH) bezeichnet. Die neue WHO-Klassifikation hat diesen Begriff nicht mehr aufgenommen und bezeichnet diese Form der Neoplasien als pleomorphes malignes fibröses Histiozytom bzw. als pleomorphes Sarkom (NOS). Für diese Tumorentität gilt es als akzeptiert, dass immunhistochemisch eine spezifische Alpha-1-Antitrypsin- und CD68-Reaktivität besteht.

Eine spezifische Translokation ist für diese Neoplasien aber nicht nachgewiesen. Die Diagnose pleomorphes Sarkom (NOS) orientiert sich an den zytologischen sowie immunhistochemischen Kriterien eines hochpleomorphen mesenchymalen Tumors mit hoher mitotischer Aktivität.



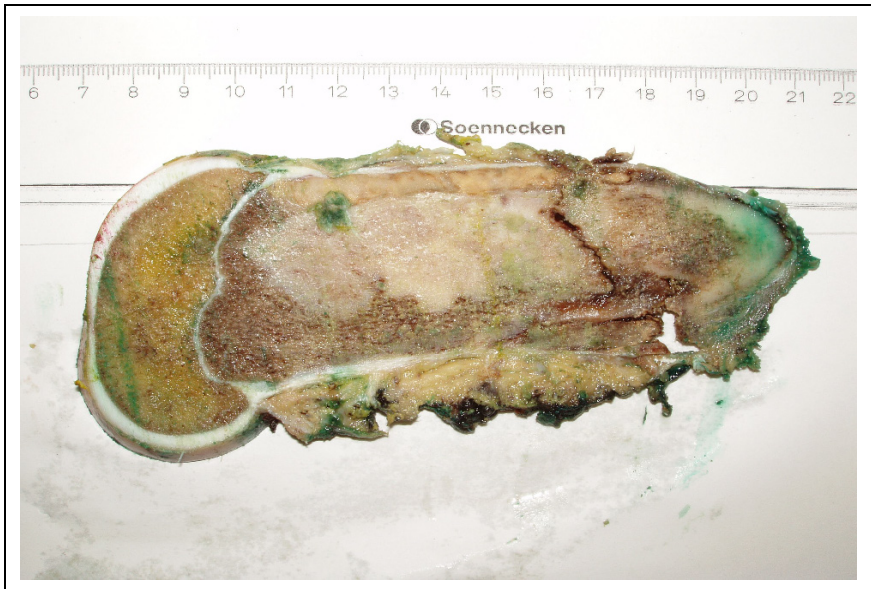
**Abbildung 1:** Mikrofotografie HE-Standardfärbung: typischer Aspekt des pleomorphen Sarkoms (NOS), G3 mit einer hohen Zellularität mittelgroßer bis großer pleomorpher, mesenchymaler Zellen. Die Kerne vergrößert mit zum Teil prominenten eosinophilen zentralen Nukleolen, die Zytoplasmen variabel breit, im Zentrum zwei Mitosen. Auffällig ist die homogene eosinophile Zytoplasmastruktur ohne Einschlüsse, ohne Binnenstrukturen sowie ohne Hinweis auf intrazytoplasmatische Pigmentierungen. Originalvergrößerung 150fach.  
(Originalfoto von Prof. V. Krenn – Patient J.W.)

Definitionsgemäß ist diese Tumorentität als ein wenig differenziertes Sarkom (G3) zu klassifizieren.

### 2.1.2 Bösartige Knochentumoren

#### 2.1.2.1 Osteosarkome

Die Osteosarkome haben eine niedrige Inzidenz [104]. Sie sind die häufigsten primär malignen Tumoren im Kindes- und Kleinkindesalter [194] mit einer schlechten Prognose [159] und stellen weniger als 1 % aller Geschwülste dar [39]. Die Inzidenz von Osteosarkomen wird je nach Autor mit 150 Neuerkrankungen im Jahr angegeben [13]. Hierbei wird das Simian-Virus (SV-40-Virus) und die Entstehung von Osteosarkomen in einem Zusammenhang diskutiert [27, 76].



**Abbildung 2:** Makroskopischer Aspekt eines Osteosarkoms: In parasagittaler Schnittführung stellt sich ein in der Metaphyse des distalen Femurs lokalisierter, auf die Diaphyse übergreifender, unregelmäßig konturierter, grau/weißlichfarbener Tumor mit Kortikalisdestruktion und Periostaufhebung dar. (Originalfoto von Prof. V. Krenn)

Die Häufigkeit des Osteosarkoms ist in den letzten zwei Dekaden gleich geblieben und nicht weiter angestiegen.

Die Lokalisation ist vorwiegend am Stammskelett und an den Extremitäten mit einer hohen Rezidivhäufigkeit und Einbruch bei fortschreitendem Wachstum in das Gefäßsystem.

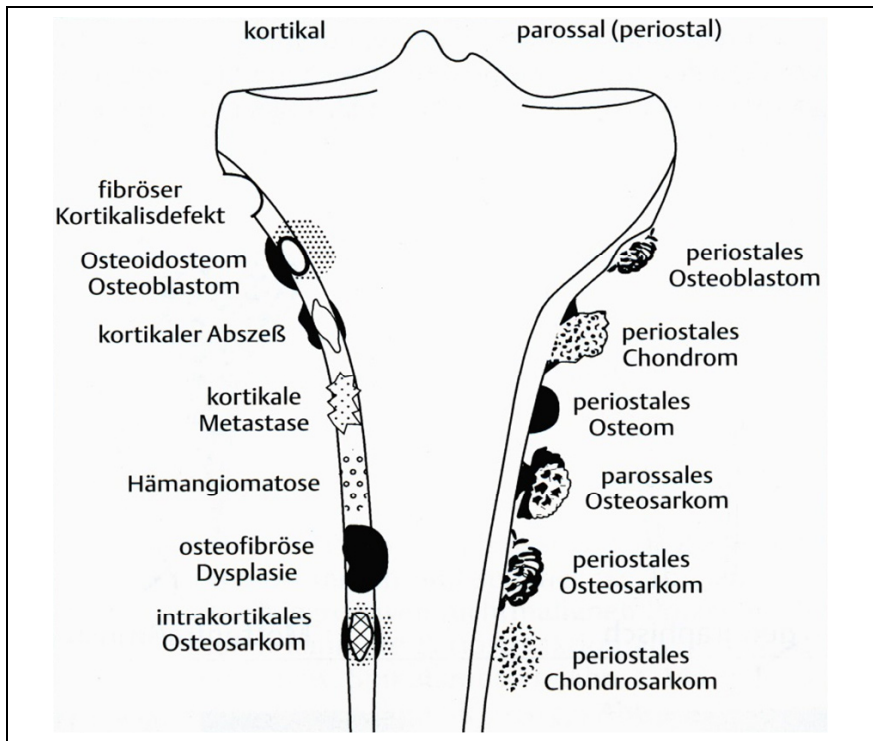
Bei den primären Osteosarkomen handelt es sich meistens um periostale, parossale und juxtakortikale Osteosarkome [96, 121, 146, 179]. Ein spezifischer zytogenetischer oder molekularbiologischer Marker ist beim Osteosarkom bisher nicht identifiziert. Wichtig ist die Unterscheidung von primären Osteosarkomen mit ihren Untergruppen und den sekundären Osteosarkomen, z. B. aus dem Morbus-Paget oder strahleninduzierten Weichteiltumoren mit osteosarkomatösem Primärherd. Der Tumor erfasst allmählich den gesamten Knochen, vorwiegend den schnell wachsenden Röhrenknochen wie Fibula, Tibia und Femur. Der Tumor tritt zumeist an den Metaphysen auf und greift

dann auf die Epi- und Diaphysen über. Durch das Wachstum des Tumors, insbesondere durch das Wachstum des extraossären Anteils, wird das Periost abgehoben. Dadurch entsteht eine reaktive periostale Knochenneubildung, die als Codman-Dreieck beschrieben ist. Diese Knochenneubildung enthält jedoch kein pathologisches Tumorgewebe. Primär metastasiert das Osteosarkom in die Lunge innerhalb eines Zeitraums von 1 bis 2 Jahren. Das histopathologische Bild des Osteosarkoms zeigt einen Tumorknochen mit Schleim und Knorpelinseln von Riesenzellen, sarkomatöses Stroma, Tumorosteoid und Verkalkungen. Die Bildung von Tumorzellen entwickelt sich direkt aus sarkomatösen Bindegeweben oder Osteoblasten. Polymorphkerniges Zellwachstum wechselt sich mit lamellären Knochenbälkchen ab. Es finden sich Osteoblasten mit Osteoidmassen und spindelzelligem, polymorphkernigem Stroma. Mehrkernige Riesenzellen mit Gefäßeinsprossungen sowie normale Knochenbälkchen und atypische Knorpelstränge wechseln sich miteinander ab.

Zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen ca. 90 % der intramellulären Osteosarkome einen Durchbruch durch die Kortikalis.

Beim Osteosarkom handelt es sich im herkömmlichen Sinn um einen Tumor mit Untertypen, die hauptsächlich auf histologischen Kriterien basieren. Die Tumoren unterscheiden sich im biologischen Verhalten. Von daher ist für die Beurteilung des weiteren klinischen Verlaufs der Erkrankung der histologische Einteilungsgrad von Bedeutung. Neben dem hochdifferenzierten (low grade) Osteosarkom wird das Osteosarkom vom kleinzelligen Typ beschrieben. Andere Autoren geben Tumorproteine wie Osteonektin als prognostischen Faktor an [178]. Morphologische Aspekte sind von besonderer prognostischer Bedeutung beim parossalen Sarkom.

Die wesentlichen Entitäten, die vom parossalen Osteosarkom abzugrenzen sind, sind die Periostitis, das peripher gelegene hochmaligne zentrale Osteosarkom, das niedrigmaligne zentrale Osteosarkom sowie das Osteochondrom [22, 41]. Abzugrenzen sind seltene andere Tumoridentitäten [19, 40, 41]. Bei der Knochenmatrixbildung des Osteosarkoms sind die nichtkollagenen Knochenproteine von Bedeutung. Sie umfassen ca. 10% des gesamten Knochenproteins, dazu gehören die Glykoproteine, Osteopontin (OPN), das Knorpelsialoprotein (BSN) und das Osteonektin sowie das Vitamin-K-abhängige Protein Osteokalzin (OC) und die Proteoglykane (BGN) und Dekorin (DCN) [174].



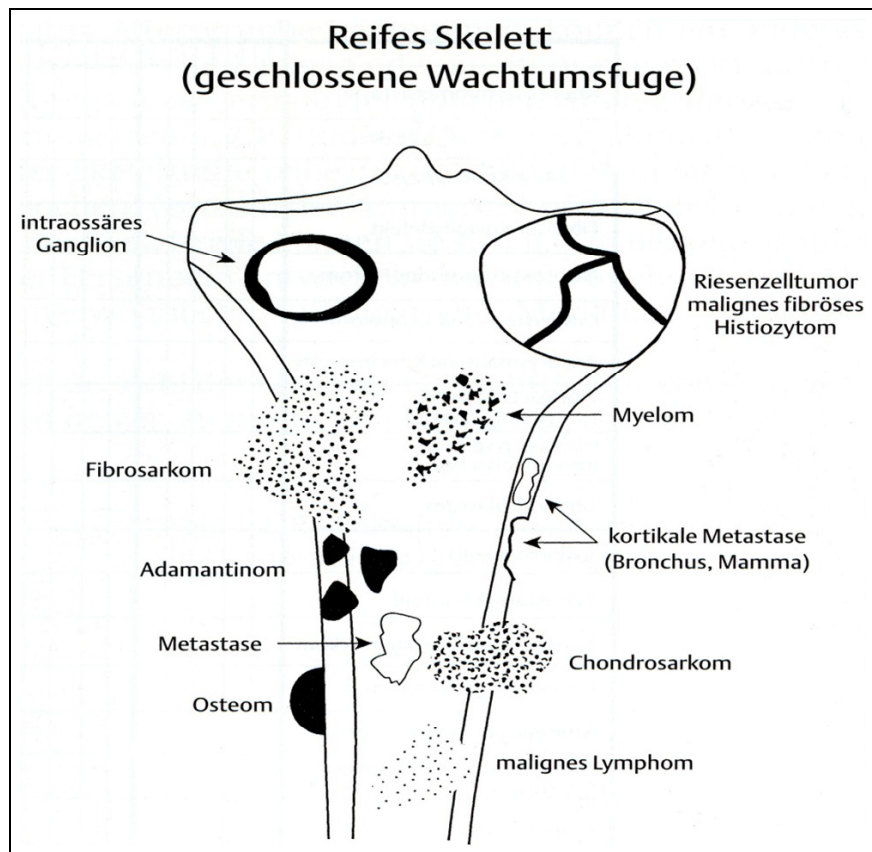
**Abbildung 3:** Tumorlokalisation kortikal/periostal [65].

Bei der Differenzialdiagnostik des Osteosarkoms ist sicher zuerst das Ewing-Sarkom zu nennen. Das Ewing-Sarkom ist ein maligner Knochentumor. Er erfasst den Knochen in seiner ganzen Ausdehnung und metastasiert früh. Es zeigen sich oft multiple Knochenherde und frühe Lungenmetastasierungen. Das Ewing-Sarkom ist ein typischer Knochentumor bei Jugendlichen.

Osteosarkome kommen nach Auftreten eines Morbus Paget bei etwa 1–3 % aller betroffenen Patienten vor, meist in der 5. oder 6. Lebensdekade.

Man kann festhalten, dass das Ansprechen der Chemotherapeutika auf das Wachstum von Osteosarkomen keine prognostisch relevante Aussage zulässt. Hingegen lässt sich im Umkehrschluss deutlich feststellen, dass, wenn eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie eine Progression eines Osteosarkoms nicht verhindern kann, die Prognose sehr schlecht ist.





**Abbildung 4:** Knochentumoren [65].

Bei den Daten auf das Ansprechen einer präoperativen Chemotherapie gelten folgende Ergebnisse: Das Codman-Dreieck verschwindet, die tumorbedingte Weichteilschwindung bildet sich intensiv oder komplett zurück, exossale Ossifikationen y den Pathologen nach pathohistologischer Aufarbeitung des Tumorgewebes.

#### 2.1.2.2 Chondrosarkome

Das Chondrosarkom ist eines der häufigsten Sarkome, wobei bei Kindern und Jugendlichen nur wenige Fälle beschrieben wurden [77, 210]. Die Klinik ist ähnlich der des Osteosarkoms. Der Tumor wächst langsam. Die Patienten

zeigen eine zunehmende Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Gewichtsabnahme. Die Diagnose erfolgt mittels CT bzw. MRT. Die eingehende Diagnose des Chondrosarkoms erfolgt durch den Pathologen. Die Diagnose kann nicht allein durch CT oder MRT gestellt werden. Ähnlich anderen Sarkomen erfolgt eine Einteilung nach dem TNM-System bzw. dem biologischen Verhalten des Tumors mit einer Eingruppierung von G1 bis G3.

Das Chondrosarkom kommt bevorzugt bei Männern zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr vor. Chondrosarkome entstehen im Mark bzw. an den Außenflächen des Knochens. Neben der Computertomografie als Lokalisationsnachweis ist der nuklearmedizinische Nachweis mit  $^{99m}\text{Tc}$  möglich.

Die Inzidenz von Chondrosarkomen konzentriert sich auf das höhere Lebensalter (40–80 Jahre). Die Chondrosarkome kommen häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht vor, wobei Altersgipfel und Geschlechtsverteilung bei den einzelnen Subtypen des Chondrosarkoms unterschiedlich sind. So hat das zentrale Chondrosarkom einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr und ist bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen. Das sekundäre mesenchymale Chondrosarkom hat einen Altersgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und kommt bei Frauen nur halb so oft vor wie bei Männern [82].

Beim Chondrosarkom erfolgt die Einteilung in ein klarzelliges, mesenchymales und undifferenziertes periostales sowie synoviales Chondrosarkom. Entsprechend der Einteilung produzieren die Tumoren reifen bzw. unreifen Knorpel mit teilweise myxoiden Gewebsanteilen. Das Bild eines Osteosarkoms im MRT ist unspezifisch. Im Allgemeinen erscheint der Tumor lobuliert [192].

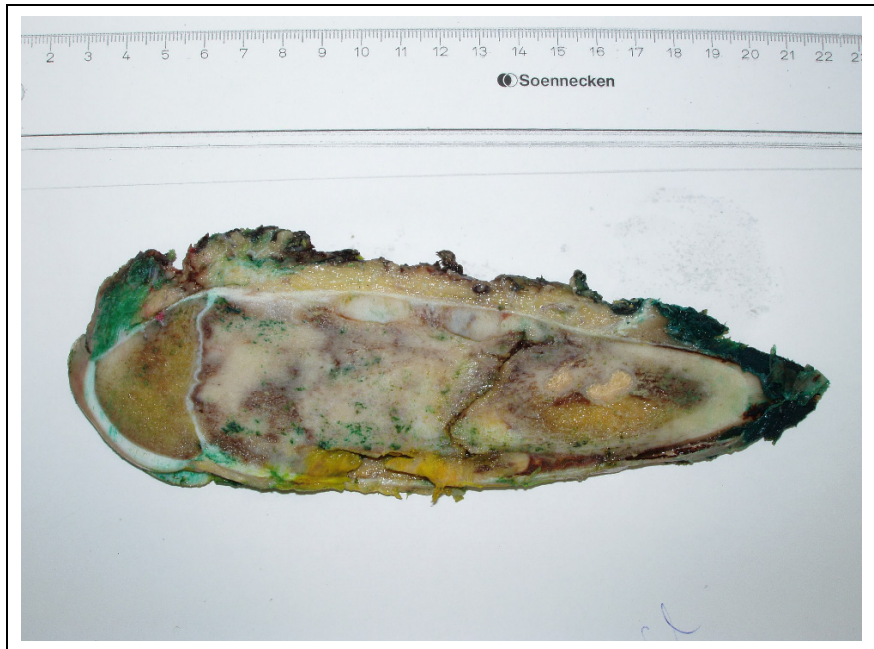
Bei den prognostischen Faktoren ist, wie bei anderen Karzinomen auch, der Zeitpunkt der Tumorentdeckung von entscheidender Bedeutung. Neben der Tumorgroße ist das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie bzw. Polychemotherapie von entscheidender Bedeutung. Zudem ist das Auftreten von Lungenmetastasen ein wesentlicher Verlaufssparameter in der Prognose des Osteosarkoms.

Prognoseverfahren sind bei den Chondrosarkomen bzw. Osteosarkomen schwer zu definieren. Eine Multidrug-Resistance (MDR) [14], ein Verlust der Heterozygotie des *rb*-Gens [51] sowie HER2/RTBB-2-Expression [63, 148] waren jeweils mit einer schlechten Prognose bei der Diagnose des Chondrosarkoms behaftet. Ein nahezu diploider DNA-Gehalt der Chondro-

sarkom-/Osteosarkomzellen war mit einer günstigeren Prognose behaftet als eine ausgeprägte DNA-Hyperdiploidie.

### 2.1.2.3 Retikuloendotheliales Ewing-Sarkom

Das Ewing-Sarkom ist ein hochmaligner Tumor von nichtmesenchymalen Anteilen des Knochenmarks ausgehend und definiert durch einen charakteristischen Immunphänotyp sowie durch zytogenetische Alterationen.  $\frac{3}{4}$  der Tumoren ereignen sich zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr. Die Lokalisation ist in den langen Röhrenknochen, insbesondere Femur, Tibia und Humerus, aber er ist auch im Becken anzutreffen. Bei der histologischen Diagnostik zeigen sich kleine polygonale Zellen mit Kernatypien, Karyolysis und Karyorhexis, glykogenreich mit Plasmazellen mit vielen Kernen.



**Abbildung 5:** Makroskopischer Aspekt eines Osteosarkoms: In parasagittaler Schnittführung stellt sich ein in der Metaphyse des distalen Femurs lokalisierter, auf die Diaphyse übergreifender, unregelmäßig konturierter, grau/weißlichfarbener Tumor mit Kortikalisdestruktion und Periostaufhebung dar. (Originalfoto von Prof. V. Krenn)

Im Gegensatz zu anderen Knochentumoren ist das Ewing-Sarkom ausgesprochen strahlensensibel. Durch die Kombination von Chemotherapie, Radiotherapie und chirurgischer Intervention konnte die Rezidivrate in den letzten Jahrzehnten drastisch gesenkt werden. Der Nachweis erfolgt durch Computertomografie bzw. nuklearmedizinische Verfahren. Die Metastasierung erfolgt häufig in die Lungen.

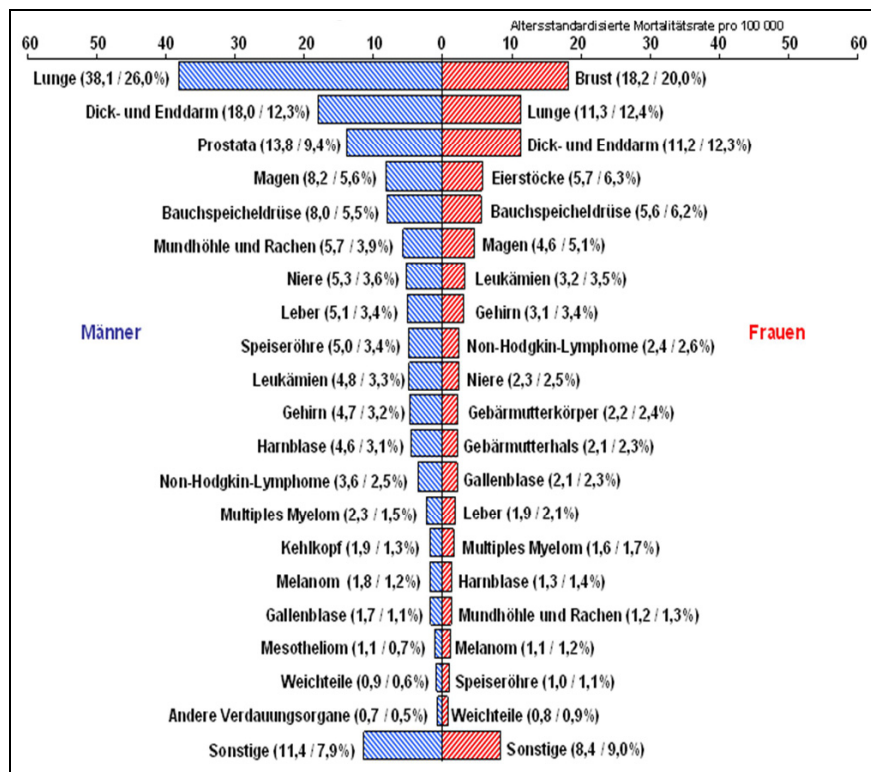
## 2.2 Epidemiologie von Sarkomen

Die Einteilung der Tumoren erfolgt prinzipiell nach Einteilung in gutartige und bösartige Neoplasmen. Die Inzidenz der Sarkome bezogen auf die Gesamtbevölkerung beträgt für Männer 3,6 und für Frauen 4,2 pro 100.000 Einwohner in Deutschland [82].

Die häufigsten malignen Weichteiltumoren sind Lipo-, Fibro-, Synovial-, Angio- und Rhabdomyosarkome. Die Einteilung erfolgt nach dem biologischen Verhalten in die Stadien I-IV mit einem Häufigkeitsgipfel der Inzidenz im ersten und nach dem siebten Lebensjahrzehnt. Die Inzidenz wird im Alter von 0 bis 5 Jahren mit 2-4 pro 100.000 angegeben und steigt ab dem 45. Lebensjahr auf 2 und auf 10-14 pro 100.000 im 80. Lebensjahr. Die Weichteilsarkome werden gemäß Statistik der Krebstodesursachen des Jahres 2003 mit 0,6 % bei Männern und 0,9 % bei Frauen angegeben. Die Inzidenz ist nicht stark steigend.

Sarkome sind seltene Malignome und können vom mesenchymalen Gewebe jeglicher Lokalisation ausgehen. Nach neueren Angaben aus den USA machen sie etwa 0,7 % aller neu diagnostizierten Malignome aus, mit einer Inzidenz von 30/1 Mio. Einwohner/Jahr. Etwa 78 % davon sind Weichteilsarkome, der Rest vom Knochen ausgehende Sarkome. Das Verhältnis zwischen gut- und bösartigen Weichteiltumoren beträgt dabei wenigstens 100:1 [156].

Die Daten für die Tumoren des Knochens und des Bindegewebes sind im Tumorregister Nordrhein Westfalens extra aufgeführt (siehe Anlage 7.2).



Besondere Beachtung für Weichteilsarkome

**Abbildung 6:** Die 20 häufigsten Krebstodesarten im Jahr 2003 (Deutsches Krebsforschungsinstitut Heidelberg)

## 2.3 Tumorthapien

### 2.3.1 Allgemeines

Bei der Tumorthapie unterscheidet man grundsätzlich chirurgische von anderen Therapieverfahren. Nach eingehender Diagnostik durch CT- und/oder MRT-Untersuchungen, Szintigrafie, konventionelles Röntgen und Biopsie sowie nach histopathologischer und laborchemischer Aufarbeitung besteht das primäre Ziel in der Entfernung des Tumors im Sinne einer R<sub>0</sub>-

Resektion. Konnte der Tumor chirurgisch radikal entfernt werden, sollte bei Sarkomen immer eine Chemotherapie angeschlossen werden.

Die isolierte arterielle Perfusion von tumortragenden Extremitäten mit zytostatischen Substanzen bietet die Möglichkeit, höhere Dosen von Zytostatika an den Tumor zu bringen, mit dem Vorteil, dass nicht der ganze Körper mit zytostatischen Substanzen angeflutet wird. Der Nachteil besteht darin, dass die Extremität mit einer sehr hohen Dosis von Zytostatika angeflutet wird. Von daher ist der limitierende Faktor die toxische Schädigung der Extremität durch die Zytostatika. Neben zytostatischen Therapeutika wurde in der Literatur auch die Applikation von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF) und  $\gamma$ -Interferon (IFN- $\gamma$ ) beschrieben [45, 92, 142, 160, 161, 197, 207].

Beim Magnetic Drug Targeting ist insbesondere die Gefäßstruktur des Tumors zu beachten. Da bei normalen Zellen das Endothel intakt ist, zeichnen sich Tumorgefäße durch ein unvollständiges Endothel aus. Die Endothelzellen von Tumorgefäßen zeigen Fenestrierungen mit einer Größe von 200 nm bis 1,2  $\mu$ m [33]. Durch diese Schwachstelle in der Gefäßarchitektur ist es möglich, den Carrier aus dem Gefäßlumen – durch die magnetische Kraft – in den Tumor zu ziehen. Die magnetische Kraft = Magnetfeldstärke des handelsüblichen Neodymdauermagneten beträgt 0,6 Tesla. Die Stärke des Magnetfelds muss also die systolische Flussrate der Gefäße übersteigen. Der lineare Blutfluss im Gewebe beträgt ca. 10 cm/s in Arterien und 0,05 cm/s in Kapillaren [125].

Extremitätenerhaltende Resektionen sind gegenüber ablativen Operationen mit einem 3- bis 5-fach erhöhten Lokalrezidivrisiko verbunden. Lokalrezidive haben fast regelmäßig fatale Folgen und müssen von daher vermieden werden [57, 102, 153, 202]. Ohne Metastasektomie haben Patienten mit manifesten Metastasen kaum eine Heilungschance.

Das Ansprechen auf die Therapie muss heute als wichtigster prognostischer Faktor beim operablen Sarkom, insbesondere beim Osteosarkom gelten [37, 102].

Von Bedeutung ist insbesondere die präoperative Chemotherapie, also das neoadjuvante Verfahren. Hierbei achtet man auf die Veränderung des Tumors nach Gabe von Chemotherapeutika und inwieweit es zu einer Tumorreduktion bzw. Tumorprogression gekommen ist. Von Bedeutung sind im europäischen Raum die Tumorregressionsgrade von Salzer-Kuntschik [168, 169, 185] (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Wiener Tumorstadien nach [168, 169]

|          |   |
|----------|---|
| Grad I   | vollständig devitaler Tumor                             |
| Grad II  | wenig vitale Tumorzellen                                |
| Grad III | weniger als 10 % vitale Tumorbezirke                    |
| Grad IV  | 10–50 % vitale Tumorbezirke, mehr als 50 % Tumornekrose |
| Grad V   | mehr als 50 % vitaler Tumor                             |
| Grad VI  | komplett vitaler Tumor, Progression                     |

Nach Meinung anderer Autoren wird die histopathologische Graduierung als alleiniger Prognosefaktor infrage gestellt. Die Anzahl der Metastasen oder die R<sub>0</sub>-Resektion haben keine prognostische Aussagekraft bei Osteosarkomen [98].

### 2.3.2 Chemotherapie

Bei einer kumulativen Gesamtdosis von über 160 mg Mitoxantron pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche (kumulative Schwellendosis) sind auch bei Patienten ohne die vorgenannten Risikofaktoren regelmäßig Kontrollen der Herzfunktion durchzuführen. Novantron<sup>®</sup> darf nicht subkutan oder intramuskulär verabreicht werden. Vor jeder Anwendung von Mitoxantron sollte ein vollständiges Blutbild einschließlich der Thrombozyten gemacht werden. Novantron<sup>®</sup> kann in eine gut laufende intravenöse Infusion von isotoner Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung langsam über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten injiziert werden. Novatron<sup>®</sup> kann auch intrapleural und intraperitoneal injiziert werden. Die empfohlene Initialdosis einer Monotherapie beträgt 14 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Mitoxantron erhöht die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen sowie die Myelotoxizität von myelosuppressiven Arzneimitteln. Topoisomerase-Hemmer haben eine Wechselwirkung mit Mitoxantron in Form einer akuten myelologischen Leukämie oder dysplastischen Syndromen. Die Nebenwirkungen der Zytostatika sind auf ihre zeitliche Phase, also akut, subakut oder chronisch, und auf die Gewebe bezogen unterteilt. Gerade bei den Organintoxikationen als Nebenwirkung der Chemotherapie sind die Nebenwirkungen extrem belastend. Neben den gastrointestina-

len Nebenwirkungen mit Übelkeit, Erbrechen, Haut- und Schleimhautintoxikationen mit Haarausfall, Schmerzen, Diarrhoe sind die neurotoxischen und kardiotoxischen Nebenwirkungen der Chemotherapeutika bekannt und begrenzen ihren Einsatz. Schwangerschaft und Laktation schließen eine Chemotherapie in der Regel aus.

## 2.4 Magnetic Drug Targeting

Historisch entstand das Konzept der Applikation und des Targeting von Nanopartikeln (Eisenoxide  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) in den 1960er Jahren. Es wurde entwickelt, um zerebrale und renale Aneurysmen zu verschließen.

1996 konnte die Arbeitsgruppe um Bergemann zum ersten Mal demonstrieren, dass eine Bindung zwischen Eisenoxiden ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) und Zytostatika möglich ist und ihre Applikation intravenös durchführbar war [15, 72].

Magnetic Drug Targeting bedeutet die spezifische Abgabe von Wirkstoffen an die gewünschten Zielzellen. Mithilfe von magnetischen Nanopartikeln (Eisenoxide  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) werden diese Wirkstoffe gebunden und mittels eines Magnetfeldes, das von außen auf den Tumor fokussiert ist, an den gewünschten Ort geleitet [4]. Der Nachteil dieses Prinzips ist, dass das Magnetfeld nicht tief in den Körper eindringen kann. Aufgrund der Feldstärke von 0,6 Tesla bei einem Neodymdauermagneten ist die Eindringtiefe limitiert.

Beim Magnetic Drug Targeting unterscheidet man zwischen aktivem und passivem Vorgehen. Das aktive Drug Targeting kombiniert tumorspezifische Antikörper mit zytotoxischen Substanzen, die appliziert werden [129]. Das passive Drug Targeting bedeutet die Bindung von zytostatischen Pharmaka an Nanopartikel (Eisenoxide,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), die in die Blutbahn gegeben werden. Wichtig ist das niedrige Molekulargewicht von Substanzen, wodurch der Carrier zum Ort des Tumors gebracht wird und das Medikament durch den niedrigen pH-Wert im Tumor vom Carrier diffundiert [28]. Passives Schleusen wird von anderen Autoren in der klinischen Form von Liposomen und anderen Vehikeln eingesetzt, welche die Komponenten des Medikamentes beinhalten und es gemäß der passiven Verteilungsregeln freisetzen [56, 66, 126].

Das Magnetic Drug Targeting stellt damit einen neuen Ansatz der lokalen Tumorthherapie mit Zytostatika dar. Hierbei werden die magnetischen Nanopartikel (Eisenoxide), bestehend aus einem Eisenkern zwischen 200 und



250 nm, an ein Zytostatikum gekoppelt [5]. Die Kopplung besteht in einer ionischen Wechselwirkung zwischen dem Eisen und dem Zytostatikum. Die Bindung wird durch den physiologischen Blut-pH von 7,36 bis 7,44 nicht gestört. Durch den niedrigen pH-Wert im Tumor durch Zellnekrose und Hypoxie werden diese Bindungen aufgebrochen. Das Zytostatikum kann damit in den Zellkern penetrieren und hier die zytotoxische Wirkung entfalten.

Die Applikation kann sowohl intraarteriell als auch systemisch intravenös erfolgen. Andere Formen der Applikation sind z. B. die intraartikuläre bzw. intravesikale Applikation von Carrier-Systemen. Durch intraarterielle Applikation des Carrier-Systems konnte eine Tumorremission von einigen Autoren beschrieben werden [2]. Die zielgerichtete Arzneimittelapplikation hat bedeutende Vorteile. Neben der gezielteren Applikation der zytostatischen Substanz auf den Tumor werden die Nebenwirkungen minimiert. Die zytostatischen Effekte bzw. Nebenwirkungen können also in anderem Gewebe erst gar nicht auftreten. Durch die zielgerichtete Applikation kann die Dosis des Zytostatikums erhöht werden, da der Weg von der Applikation bis zum Erreichen des Zielgebietes, insbesondere bei intraarterieller Applikation, stark verkürzt ist. Weiterhin werden Interferenzen mit anderen Medikamenten minimiert. Letztendlich ist das Magnetic Drug Targeting kosteneffektiver und bedeutet einen geringeren Verbrauch von Zytostatika und leistet so einen Beitrag zur Reduzierung der Kostenexplosion im Gesundheitswesen [166].

Die Studien von Lübke und Bergemann zeigten eine gute Verträglichkeit der Eisenoxide im Tierversuch. Nebenwirkungen in Form von allergischen Reaktionen und/oder Thrombosen sind im Tierversuch nicht beschrieben worden [126].

**Tabelle 2:** Vorteile der zielgerichteten Arzneimittelapplikation

| <b>Gezielte Applikation</b>   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>– Reduzierung der Nebenwirkungen</li><li>– Erhöhung der Dosis</li><li>– kürzerer Weg von der Applikation bis zum Erreichen des Ziels</li><li>– intraarterielle Applikation</li><li>– geringerer Verbrauch des Zytostatikums</li><li>– Kostenreduktion</li></ul> |

Zum Nachweis der applizierten Eisenmenge kann das Eisen an radioaktives  $^{123}\text{Jod}$  gebunden werden. Bei Nachweis des radioaktiven Jods im Tumor ist der Nachweis gelungen, dass das Eisen an den Ort des Tumors durch den von außen angelegten Magneten geleitet wurde [7]. Weiterhin kann durch die Messung der Eisengehalte die laborchemische Messung der Eisenkonzentration im Tumor erfolgen. Pathohistologisch wird Eisen durch die Berliner-Blau-Färbung nachgewiesen.

Die Größe der kolloidalen Träger sowie ihre Oberflächeneigenschaften sind entscheidend für das biologische Verhalten der Nanopartikel, da diese Parameter verhindern können, dass sie von Makrophagen aufgenommen werden. Eine starke Krümmung und/oder eine hydrophile Oberfläche sind erforderlich, um die Obsonisierung, die anschließende Aufnahme und den abschließenden Abbau durch Makrophagen zu verhindern [21].

## 2.5 Eisenstoffwechsel

Der Eisenbestand des Körpers beträgt 4 bis 5 g [81], wobei 70 % an Hämoglobin gebunden sind, der Rest befindet sich insbesondere im Muskelgewebe. Der tägliche Bedarf an Eisen beträgt 1 mg. Diese Konzentration entspricht jedoch nur einer Resorption von 10 % des aufgenommenen Eisens. Diese geringere Resorption stellt einen Reservemechanismus des Körpers dar, da bei Anämien die Resorption von 10 % bis auf über 80 % gesteigert werden kann. Das Eisen wird an Plasmaproteine, insbesondere an das Transferrin gebunden. Das körpereigene Transferrin ist jedoch nur zu 30 % mit Eisen beladen. Das gesamte Plasmatransferrin kann bis zu 12 mg Eisen aufnehmen. Das Eisen wird insbesondere für das Hämoglobin bzw. die Bindung des Sauerstoffs an Hämoglobin benötigt sowie im Muskelgewebe und für die Cytochrome in der oxidativen Phosphorylierung. Bei der Eisenaufnahme wird normalerweise 3-wertiges Eisen aufgenommen. Das mit der Nahrung aufgenommene Eisen ist nur zu einem geringen Teil ionisiert. Der weitaus größere Teil ist komplex gebunden. Durch das saure Milieu des Magens wird das Eisen aus den Komplexen freigesetzt, also von 3- auf 2-wertiges Eisen reduziert. Das 2-wertige Eisen kann vornehmlich im Darm resorbiert werden. Innerhalb der Darmzellen wird das Eisen durch die Darmzellen ins Blut durchgeschleust oder aber es wird wieder zu 3-wertigem Eisen oxidiert und als Ferritin gespeichert. Im Blut kann das Eisen als freie Form in

**Tabelle 3:** Physiologie des Eisenstoffwechsels

|                       |   |  |
|-----------------------|---|--|
| Magen-/<br>Darmmlumen | $\text{Fe}^{3+}$<br><br>$\text{Fe}^{2+}$<br>HCL oder Ascorbinsäure                        | Zu 90 % wird nur $\text{Fe}^{2+}$ aufgeführt |
| Darmepithelzelle      | $\text{Fe}^{2+}$<br><br>$\text{Fe}^{3+}$ = Ferritin                                       | Ø  |
| Blut                  | $\text{Fe}^{2+}$ frei im Blut, Hb, Ferritin<br>$\text{Fe}^{3+}$ mit Protein = Transferrin |  |
| Eisenspeicher         | Erythrozyten, Milz, Leber, Myoglobin, cytochrome Gewebe (Hämosiderin)                     | 70 % im Blut                                 |

Form von 2-wertigem Eisen vorliegen, also als  $\text{Fe}^{2+}$ , oder aber an Transferrin gebunden sein. Hier wird das Eisen wieder zu 3-wertigem Eisen oxidiert. Wichtig ist der pH-Wert des Speisebreis. Bei einem niedrigen pH von 2 spielt es keine Rolle, ob das Eisen 2- oder 3-wertig vorliegt. Bei einem pH-Wert  $> 5$  ist das 2-wertige Eisen besser resorbierbar als das 3-wertige.

Die pathologische Eisenspeicherung, z.B. bei der Hämochromatose ist nur möglich bei einer 10-fach erhöhten Tagesdosis, also  $> 100$  mg/Tag Eisenzufuhr.

Durch den hohen Anteil von Milchsäure im Tumorgewebe und den negativen pH-Wert unter 7,38 werden die Bindungen nach Eintreffen des Mitoxantron-Eisenoxids ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) im Tumor sukzessive aufgebrochen. Das Zytostatikum kann in die Zelle penetrieren und im Zellkern seine Wirkung entfalten.

Zudem muss man die Kupffer-Sternzellen innerhalb des RES beachten. Die Kupffer-Sternzellen als Phagozytose- und Antigenpräsentationszellen haben eine starke phagozytotische Aktivität, sodass dies ein weiterer Grund für die Akkumulation von Eisenoxiden ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) ist und konkludent damit das Zytostatikum in den Organen des RES auftritt.

Experimentelle Untersuchungen bei Sarkomen  
Therapie mittels ferromagnetisch induzierter  
Zytostatika

Krukemeyer, M.G.

2018, XII, 126 S. 39 Abb., 17 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-658-20254-5