



Scaffold

Ein biologisches Gerüst als neue Lösung für periazetabuläre Rekonstruktionen nach Tumorresektion

In diesem Artikel stellen wir eine an unserer Klinik in Basel entwickelte Lösung für die Rekonstruktion von periazetabulären Defekten verursacht durch Tumoren vor. Es werden sowohl die Entwicklung und praktische Anwendung des Gerüsts (= Scaffold) an anatomischen Präparaten als auch erste klinische Ergebnisse der Kooperation mit unseren Partnern aus Dänemark präsentiert.

Etwa 8–20% aller Knochentumoren treten am Becken auf. Ein Drittel dieser Tumoren ist maligne.^{1, 2} Je nach Lokalisation und Größe des Tumorresektionsdefektes stehen am Becken folgende Rekonstruktionsmethoden zur Verfügung:

- Überbrückung mit autologem Knochen mit (nicht) vaskularisierter Fibula^{3, 4}
- Rekonstruktion durch extrakorporal bestrahlten Beckenknochen und Reimplantation⁵
- Rekonstruktion mit homologem Beckenknochen (Allograft)⁶
- Transposition des Hüftgelenks an das Sakrum⁷

- Einsatz einer Sattelprothese oder einer speziellen, im verbliebenen posterioren Anteil des Iliums verankerten Pfanne^{8–11}
- Kombination von homologem Beckenknochen (Allograft) mit einer Hüftgelenkprothese¹²
- Rekonstruktion mit Megaprothesen aus Kunststoff oder Metall¹³

Alle bis heute veröffentlichten Operations- und Rekonstruktionstechniken bei großen periazetabulären Defekten weisen Einschränkungen in der Anwendbarkeit oder keine guten langfristigen Resultate auf. Die ideale Methode wird immer noch diskutiert.^{6, 14–17} Oft resultieren noch heute nach Abschluss der gesamten Behandlung von malignen Knochentumoren im Hüftgelenksbereich Mutilation und eingeschränkte Funktion – und damit auch eine eingeschränkte Lebensqualität.¹⁵

Die Rekonstruktion von knöchernen Strukturen in der periazetabulären Region nach Tumorresektion ist eine der grossen Herausforderungen für den onkologischen Orthopäden. Der Ersatz von knöchernen Anteilen am Becken (insbesondere mit Beteiligung des Hüftgelenkes) nach einer ausgedehnten Resektion solcher Tumoren gehört zu den am wenigsten befriedigenden und in weiten Teilen noch ungelösten Problemen in der Tumorchirurgie des Bewegungsapparats, da die Anatomie und Funktion der Beckens dif-

KEYPOINTS

- Diese Technologie erfordert eine aufwendige präoperative Diagnostik (Datensegmentierung, FE-Modellierung) und eine hohe intraoperative Präzision (Schablonen, Navigation).
- Struktur und biologische Beschaffenheit des Gerüsts müssen weiterentwickelt werden, um ein optimales Einwachsen von den Resektionsflächen her zu ermöglichen.
- Die Prozessierung der radiologischen Daten, die Scaffoldherstellung und die chirurgischen Abläufe haben sich mit der Zahl der Fälle und der zunehmenden Erfahrung weiterentwickelt und das Scaffold ist eine zukunfts-trächtige Alternative für die Rekonstruktion nach Tumorresektionen im Bereich des Azetabulums.
- Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, die Scaffolds müssen jedoch ihre langfristige Stabilität und biologische Kompatibilität noch unter Beweis stellen.

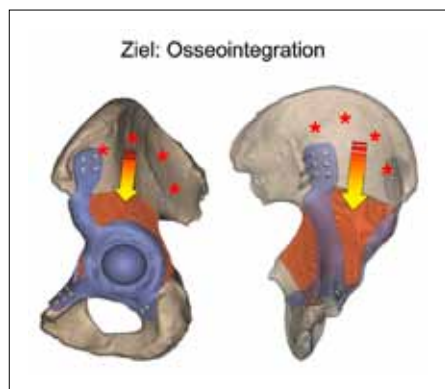


Abb. 1: Herstellung eines individuellen Scaffolds als unmittelbar belastungsstabiles osseointegrierendes Gerüst und biologische Leitstruktur für die dauerhafte Überbrückung des Knochendefekts durch multipotente Stammzellen im Becken (Knochenmark)

fizil sind: Biomechanisch hat das Becken eine zentrale Stellung im Bewegungsapparat. Der knöcherne Aufbau ist mit wechselnden Anteilen von platten Knochen (verbunden mit grossen kortikalen Strukturen und wenig Spongiosa) wie auch Anteilen mit vorwiegend spongiöser Knochensubstanz bei wechselnder Oberflächenstruktur äusserst komplex.^{18–20}

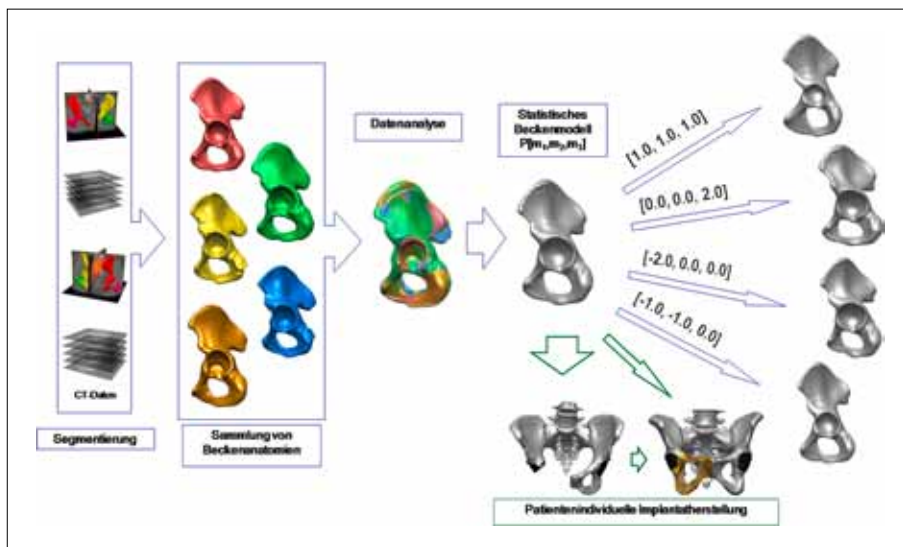


Abb. 2: Methodik der Generierung eines statistischen Beckenformmodells für die Modellierung und Rekonstruktion der Beckendefekte. Die Modifizierung der Knochengeometrie durch die Parameterveränderung des statistischen Beckenformmodells erlaubt uns die morphologisch optimale Rekonstruktion eines fehlenden oder zerstörten Knochengesamtes³⁴

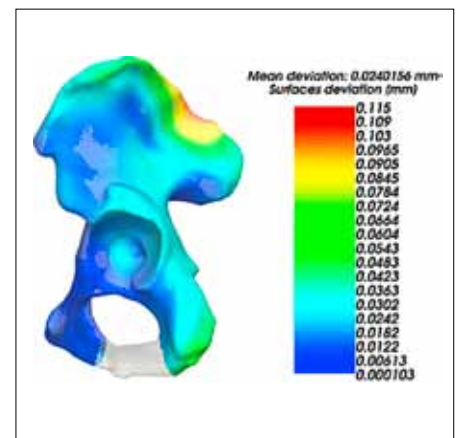


Abb. 3: Farbkodierte Darstellung der Abweichung der Beckenoberfläche mit Defekt von der Beckenoberfläche, die unsere Methode generiert hat. Es zeigt sich in unserer Studie, dass unsere Entwicklungsmethode im Vergleich mit der Methode der Spiegelung von der Gegenseite quantitativ mehr als gleichwertig ist³⁴

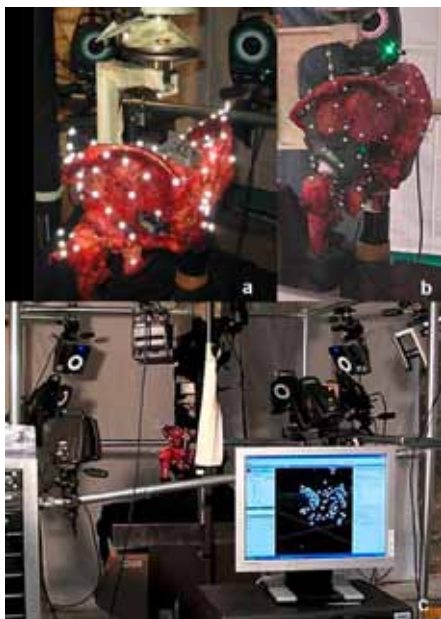


Abb. 4: Biomechanische Tests vom Becken ohne Scaffold (a) und mit Scaffold (b) (mit Bioreaktor). Gesamtansicht des Aufbaus (c)

Die Grundidee unseres Lösungsansatzes ist die individuelle Herstellung von computergeformten, genau passenden Gerüsten (Scaffolds) zur Überbrückung von Defekten vorwiegend nach periazetabulären Tumorresektionen respektive nach solchen Resektionen, bei welchen wesentliche Gelenkanteile mitreseziert werden müssen. Die Gerüste sollen als stabile Leit-

strukturen für die biologische Osseointegration durch eigene Knochenzellen von den Resektionsrändern her fungieren. Somit soll eine biologische und langfristige stabile Lösung am Becken ermöglicht werden (Abb. 1).

Drei Jahre anatomischer Untersuchungen, biomechanischer Experimente und Weiterentwicklungen (Modularität, einzeitige Operation) in Kooperation mit der Firma Materialise NV Leuven, Belgien (ehemals Mobilife), haben zur Entwicklung eines patientenspezifischen Titanium-Scaffolds mit einmaliger Struktur und vielversprechendem biomechanischem Charakter von guter Stabilität und Integrität am Knochen geführt. In klinischer Kooperation mit der Gruppe aus Kopenhagen haben wir Scaffolds bei fünf Patienten mit periazetabulären Defekten implantiert. In diesem Artikel wird dieser Lösungsweg für die (periazetabuläre) Beckenrekonstruktion nach großem tumorösem Defekt präsentiert.

Material und Methode

Zum Erreichen des Zieles wurde das Projekt in 2 Teilprojekte unterteilt. Im ersten Teilprojekt wurde ein statistisches Beckenformmodell entwickelt, das uns eine virtuelle patientenindividuelle Rekonstruktion des ossären Defektes ermöglicht.

Diese Rekonstruktion dient dann als Grundlage für ein patientenindividuelles Scaffolddesign. Zur Entwicklung eines statistischen Beckenformmodells haben wir über 300 CT-Beckendatensätze gesammelt. Die Methode und die ersten Anwendungsergebnisse der virtuellen Rekonstruktionsmethode, die auf unserem statistischen Beckenformmodell basieren, sind in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.²¹

Um das Scaffold nicht nur an die anatomischen Gegebenheiten anzupassen, sondern es auch funktionell zu optimieren, wurden im zweiten Teilprojekt biomechanische Tests mit Beckenpräparaten (mit und ohne eingebautes Scaffold) durchgeführt. Es wurden biomechanische In-vitro-Experimente (Simulation von Sitzen und Stehen) mit anatomischen Beckenpräparaten und anschließend mit dem implantierten Scaffold durchgeführt (Abb. 4a und b). Hierfür wurde die 3D-videobasierte Bewegungsanalyse benutzt. Dank der Entwicklung bei der videobasierten 3D-Bewegungsanalyse ist es heute möglich, die räumliche Deformation des Beckenknochens unter dynamischer Belastung zu messen.²²

Parallel dazu wurde ein Finite-Elemente(FE-)Modell des zu untersuchenden Beckens am Computer erstellt und seine Biomechanik simuliert. Das FE-Modell des Beckens wurde validiert und

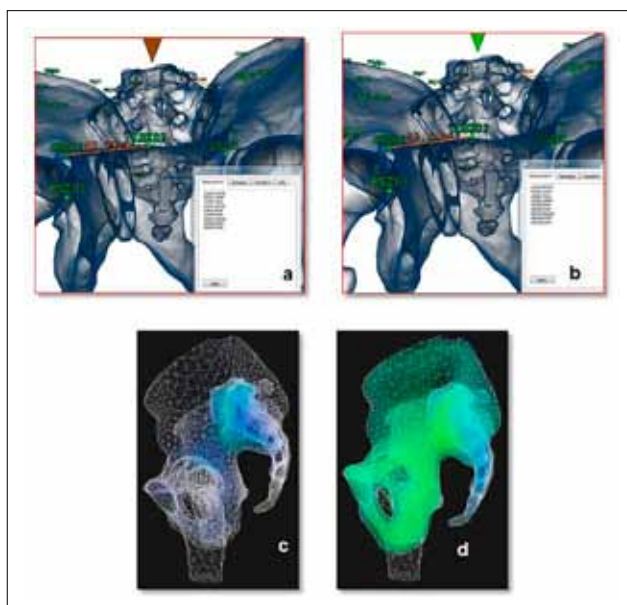


Abb. 5: Das Programm «MarkerViewer» erlaubt das Quantifizieren der Beckendeformation, die während der Belastung entstanden ist. Dadurch wurden z.B. die zwei gemessenen Punkte/Marker auf 1,22mm voneinander verschoben (a, b). Beckendeformation bei der Belastung, simuliert mithilfe des FE-Modells. Verteilung des Von-Mises-Stresses im 3D-Becken-FE-Modell bei kontinuierlich steigender Belastung (c: Startsituation, d: maximale Belastung)

durch den Vergleich mit den komplementären biomechanischen Tests im Labor optimiert. Bei der FE-Modellierung sind wir mit unseren Partnern weiterhin in der Phase der Parameteridentifizierung, Simulation und Modellvalidierung. Mit dem aus dem Forschungsteam entwickelten Programm «MarkerViewer» werden die während der Belastungsexperimente entstandenen Beckendeformationen analysiert (Abb. 5).

Sowohl beim Scaffolddesign als auch beim Experiment selbst wurden die aus den ersten drei biomechanischen Experimenten und dem ersten klinischen Fall (dedifferenziertes Chondrosarkom) gewonnenen Ergebnisse verwendet, um die Scaffoldkonstruktion vor allem in Bezug auf die Dicke und Form der Trägerelemente, die Verteilung und Positionierung der Löcher für die Schrauben sowie die Geometrie des Implantates weiter zu optimieren. Es entstand ein modularer Scaffoldtyp der vierten Generation, mit welchem erfolgreich biomechanische Tests durchgeführt wurden. Er wurde bei weiteren 4 Patienten (2 Chondrosarkome, 1 solitäre Metastase eines Nierenzellkarzinoms, 1 solitäres Myelom) eingebaut. Alle Patienten wurden klinisch und radiologisch regelmäßig nachkontrolliert.

Resultate

Wir führten initial eine zweizeitige Implantation des Scaffolds an den ersten beiden Patienten durch. Im ersten Schritt wurden in der Regel die OP mit 3D-Dar-

stellung des Tumors an MRI-/CT-Daten sowie die Resektionslinien und dann das Scaffold mit den Platten virtuell in Kooperation mit der Firma Materialise NV, Leuven (ehemals Mobilife), geplant. Dann wurde der Tumor reseziert und das resezierte Knochensegment mit einem Feinschicht-CT segmentiert und analysiert. Mit diesen Daten wurden das Scaffold sowie die präoperativ geplanten Platten bei Ma-

terialise NV, Leuven (ehemals Mobilife), im 3D-Druckverfahren hergestellt. Nach 10 Tagen konnte das auf diesen CT-Daten basierende definitive Scaffold eingebaut werden. Im zweiten Fall wurde bereits das definitive Scaffolddesign mit modularen Platten angewandt. In den weiteren 3 Fällen wurde dann bereits auf ein einzeitiges Verfahren mit direkter Implantation des Scaffolds umgestellt, da man mit patientenspezifischen Resektionsschablonen die Tumorentfernung durchführte (Abb. 6).

Die Resektionsschablonen (Materialise) konnten in allen Fällen relativ einfach, schnell und effizient in Bezug auf die geplanten Osteotomieflächen (3 Patienten, n=15 Osteotomien) intraoperativ mit einer hohen Genauigkeit (Spalte zwischen Scaffold und Osteotomiefläche von 0–3mm) angesetzt werden (Tab. 1). Post-



Abb. 6: Gesamtpaket für die Implantation: Scaffold mit den modularen Platten und den Schrauben zum Verbinden mit dem Gerüst, das gesamte Knochenmodell sowie das zusammensteckbare Knochenmodell mit Simulation der Resektion und einem Modell des gesamten Implantates sowie den Resektionsschablonen (Firma Materialise NV, Leuven, Belgien, ehemals Mobilife)

Intraoperative Genauigkeit (n=15 OT-Flächen)		
Exzellent	<1mm	87%
Gut	1–2mm	6,5%
Moderat	>2mm	6,5%

Tab. 1: Osteotomiegenauigkeit: Werte der direkten intraoperativen Messung (Passgenauigkeit Osteotomiefläche–Implantat) der Osteotomieflächen aller 5 Patienten

operativ wurde die Position des Scaffolds virtuell mit der präoperativen Planung verglichen (Abb. 7).

Histologisch waren alle Resektionsgrenzen frei von Tumor bis auf einen Fall. In einem zweizeitig operierten Fall wurde aufgrund der histologischen Analyse eine positive Resektionsgrenze am Os pubis festgestellt und so bei der zweiten Operation eine nicht geplante Nachresektion ausgeweitet, sodass es hier zu einem größeren Abstand zum geplanten Scaffold (>2mm) kam, der mit autologem Knochenmaterial jedoch überbrückt wurde. Dies wurde dann histologisch bestätigt mit final negativem Resektionsrand. Eine Hauptkomplikation trat bei einem zweizeitig operierten Fall (nach Vorbestrahlung) in Gestalt einer Infektion auf, die zum Ausbau des Implantates führte, wobei eine Girdlestone-Situation verblieb. Die Patientin, bei der initial ein positiver Resektionsrand festgestellt worden war, starb 1,5 Jahre nach Diagnose eines dedifferenzierten Chondrosarkoms an Lungenmetastasen.

Die Patienten wurden in der Regel nach 7 Tagen an zwei Unterarmgehstützen mo-

bilisiert, unter Sohlenkontakt für mindestens 4 Monate. Regelmässige radiologische Verlaufskontrollen in 6- bis 8-wöchigem Abstand wurden durchgeführt. Der Patient, bei welchem das Implantat wegen eines fistulierenden Infektes entfernt wurde, ist nach 3,5 Jahren für kurze Gehstrecken an zwei Unterarmgehstützen, für längere Strecken (>300m) im Rollstuhl mobilisiert. Eine weitere Patientin mit dedifferenziertem Chondrosarkom starb 1,5 Jahre nach der Operation an ihrer Erkrankung und war ebenfalls bis zu diesem Zeitpunkt mit Stöcken mobilisiert. Von den 3 Patienten mit einzeitiger Operation sind 2 voll mobil und weitgehend beschwerdefrei, der dritte ist aufgrund persistierender Abduktoreninsuffizienz mit Gehhilfen eingeschränkt mobil.

Diskussion

Der derzeitige operative Standard bei Rekonstruktionen von Defekten am Becken sind die autologe bzw. allogene Knochen transplantation, die Arthrodesen oder der Prothesenersatz.^{3–9, 12, 13, 23–28} Nachteile dieser Methoden sind die sehr be-

schränkte Dauerhaftigkeit der Verankerung (da nach der Resektion nicht genügend feste Knochensubstanz übrig bleibt), die beschränkte Verfügbarkeit von autologem oder allogem Material, die geringe Passgenauigkeit der Spenderknochen oder Prothesen, das Infektionsrisiko sowie immunologische Abstoßungsreaktionen.^{16, 29–31} Als Alternative respektive Revisionslösung nach gescheiterten Rekonstruktionen an der Hüfte dient eine Girdlestone-Operation oder die sogenannte «flail hip». Es wird nicht rekonstruiert, sondern der belassene Hüftkopf bzw. das Femur «artikulieren» im muskulären Restgewebe des resezierten Beckens.^{32, 33} Es handelt sich hierbei um eine langfristige komplikationsärmere Methode, jedoch mit signifikanten funktionellen Einschränkungen (fehlende Stabilisierbarkeit des Beckens bei Belastung, signifikante Beinlängendifferenz, sekundäre Skoliose mit Degenerationen).

Bei der Scaffoldimplantation kann dank genauer präoperativer Planung, patientenspezifischer Resektionsschablonen und einer patientenspezifischen Implantatstruktur (mit welcher der Knochen von

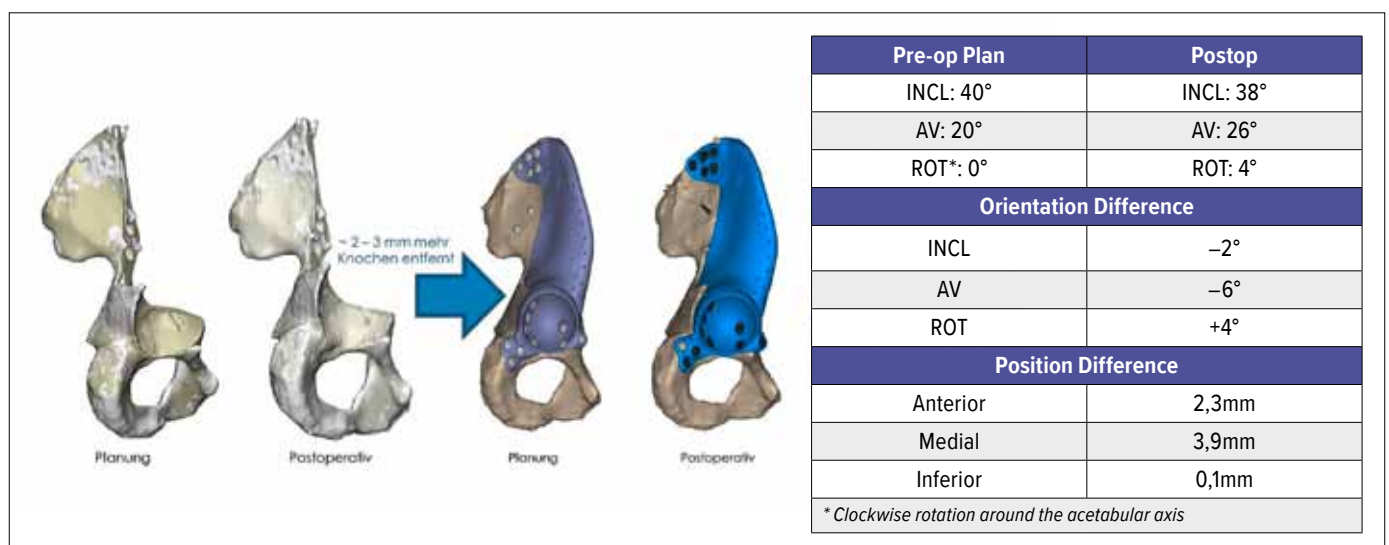


Abb. 7: Beispiel für intraoperative Genauigkeit (siehe auch Tab. 1). Nach Implantation Vergleich der Planung mit der postoperativen Implantationsposition im Becken (rechts) anhand von CT-Daten

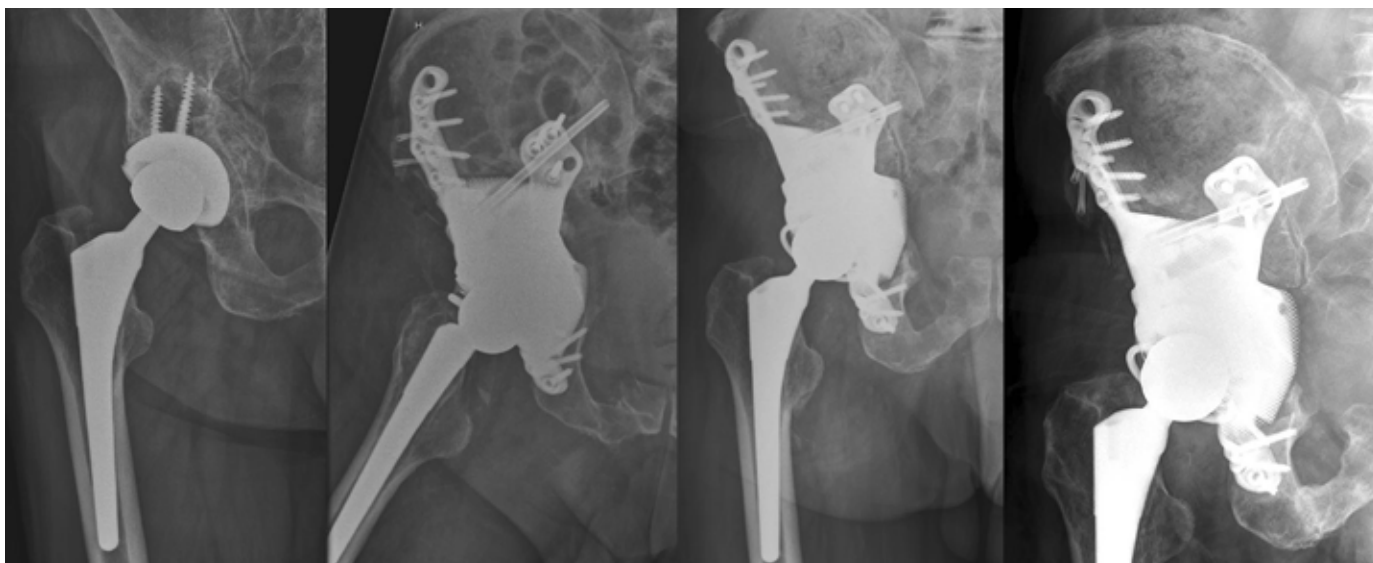


Abb. 8: Klinisches Beispiel mit Röntgenbildern präoperativ, postoperativ, nach 3 Monaten und bei letzter Kontrolle 1 Jahr postoperativ

der Resektionsgrenze her wieder einwachsen kann) sowie mit einer vorher biomechanisch kalkulierten stabilen Fixation diesen bekannten Problemen entgegen gewirkt werden. Die Infektion bleibt das Hauptproblem, sie scheint sich aber mit dem Wechsel auf ein einzeitiges Verfahren aufgrund der kürzeren Operationszeiten und der Wundexploration klar zu reduzieren. Ein weiterer Vorteil ist die deutlich kürzere stationäre Aufenthaltsdauer im Vergleich mit dem zweizeitigen Verfahren, verbunden mit deutlich geringeren Kosten. Auch haben wir bei uns in Basel die navigierte Resektion eingeführt, die noch zusätzliche Sicherheit bei der Resektion des Tumors gibt und bei entsprechender operativer Routine die Resektionsschablonen ablösen kann. Momentan dient sie aber noch als «zweite Meinung». Auch die Einführung einer stärkeren Modularität beim Scaffold selbst und bei den modularen Platten hat die Implantation vereinfacht, ohne dass es biomechanisch Stabilitätseinbußen gab. Es bleiben jedoch gewisse Ungenauigkeiten im Bereich von 1–2mm an einigen Schnittstellen, die man mit autologem Knochen oder Knochensatzmaterial (z.B. bioresorbierbarem Knochenzement) überbrücken sollte. Entscheidend für den langfristigen Erfolg dieser Technologie werden die Integration des Scaffold und das Einwachsen des Knochens in das Gerüst von den Resektionsrändern her sein. Ein vaskularisierter Beckenspan im Zentrum des Gerüsts wurde von uns eingeplant, genauso wie die Fül-

lung des Gerüsts mit bioresorbierbarem Knochenzement in Kombination mit Bisphosphonaten als Unterstützung für die ossäre Integration. ■

Disclaimer: PD Dr. med. Andreas Krieg gibt einen Consultant-Vertrag mit der Firma Mobilife an.

Copyright für alle Abbildungen: PD. Dr. med. Andreas Krieg

Autoren:

Andreas H. Krieg¹, Zdzislaw Krol¹, Werner Hettwer², Michael Mørk Petersen², Fritz Hefti¹

¹Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB); Knochen- und Weichteiltumorzentrum der Universität Basel (KWUB), Basel

²Abteilung für muskuloskeletale Tumoren, Nationales Universitätsspital, Kopenhagen, Dänemark

Korrespondierender Autor:

PD. Dr. med. **Andreas H. Krieg**

E-Mail: andreas.krieg@ukbb.ch

■0415

Literatur:

1 Hefti F: Tumoren im Becken-/Hüftbereich. In: Meyer RP et al (eds): Hüftchirurgie in der Praxis; Wien – New York: Springer, 2005; 353-65 **2** Malawer M, Sugarbaker P (eds): Musculoskeletal cancer surgery. Kluwer Academic Pub 2001 **3** Krieg A et al: J Bone Joint Surg Br 2010; 92(11): 1568-73 **4** Sakuraba M et al: Plast Reconstr Surg 2005; 116: 1340-5 **5** Krieg AH et al: J Bone Joint Surg Br 2009; 91: 395-400 **6** Delloye C et al: J Bone Joint Surg Am 2007; 89: 579-87 **7** Gebert C et al: J Surg Oncol 2009; 99(3):

169-72 **8** Aboulafia AJ et al: Clin Orthop Relat Res 1995; (314): 203-13 **9** Aljassir F et al: Clin Orthop Relat Res 2005; 438: 36-41 **10** Bus MP et al: Clin Orthop Relat Res 2016; [Epub ahead of print] **11** Fisher N et al: J Bone Joint Surg Br 2011; 93: 684-8 **12** Beadel GP et al: Clin Orthop Relat Res 2005; 438: 30-5 **13** Falkenstein Y et al: J Bone Joint Surg Br 2008; 90: 371-6 **14** Wirbel RJ et al: Clin Orthop Relat Res 2001; (390): 190-205 **15** Hoffmann C et al: J Bone Joint Surg Am 2006; 88: 575-82 **16** Ozaki T et al: Acta Orthop Scand 1996; 67: 333-8 **17** Windhager R et al: Clin Orthop Relat Res 1996; (331): 265-76 **18** Euler E: Das Becken – Anatomie, Biomechanik, Frakturversorgung und Tumorprothetik. Berlin: Springer-Verlag, 1996 **19** Tschauner C: Becken, Hüfte. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2004 **20** Euler E et al: Trauma Berufskrankh 2000; 2: 2-10 **21** Skadlubowicz P et al: International Journal of Biometrics 2011; 3: 76-84 **22** Göpfert B et al: Biomed Eng Online 2011; 10: 60 **23** Krieg AH, Hefti F: J Bone Joint Surg Br 2007; 89: 215-21 **24** Yu G et al: J Reconstr Microsurg 2007; 23: 137-42 **25** Schwameis E et al: Clin Orthop Relat Res 2002; (402): 220-35 **26** Davidson AW et al: J Bone Joint Surg Br 2005; 87: 851-7 **27** Zehr RJ et al: Clin Orthop Relat Res 1996; (322): 207-23 **28** Bastian L et al: Unfallchirurg 2003; 106: 956-62 **29** Harges J et al: Arch Orthop Trauma Surg 2006; 126(5): 289-96 **30** Strong DM et al: Clin Orthop Relat Res 1996; (326): 107-14 **31** Unwin PS et al: J Bone Joint Surg Br 1996; 78: 5-13 **32** Takami M et al: Osaka City Med J 1997; 43(2): 173-83 **33** Schwameis E et al: Clin Orthop Relat Res 2002; (402): 220-35 **34** Krol Z et al: Comput Aided Surg 2013; 18(5-6): 142-53