

Primäre Knochentumoren – allgemeine Grundlagen

■ Thomas Gösling, Ulf Brunnemer, Florian Länger, Herbert Rosenthal, Christian Krettek

Zusammenfassung

Primäre Knochentumoren lassen sich in maligne und benigne Läsionen unterscheiden. Die Metastasierung ist ein Merkmal maligner Tumoren. Lokal zeigen maligne Tumoren ein aggressives und destrukturierendes Wachstum. Dieselbe Tumorentität kann verschiedene Differenzierungsgrade aufweisen, die für die Therapie von entscheidender Bedeutung sind. Auch benigne Tumoren können sich abhängig von ihrem Stadium lokal aggressiv verhalten. Der Anamnese und dem konventionellen Röntgenbild kommt in der primären Diagnostik entscheidende Bedeutung bei. Viele Tumoren zeigen hier bereits charakteristische Merkmale. Bei Verdacht auf einen malignen Prozess ist in der Regel eine Biopsie erforderlich. Diese muss strengen Qualitätsansprüchen genügen. Die Therapie der malignen Tumoren ist interdisziplinär. Nach Resektion eines Tumors stehen verschiedene biologische und alloplastische Rekonstruktionsmöglichkeiten zur Verfügung. Speziell die Behandlung von malignen Knochentumoren bedarf einiger Erfahrung und sollte daher in ausgewählten Zentren erfolgen.

Primary Bone Tumours – General Principles

Primary bone tumours can be either benign or malignant. Malignant bone tumours can metastasize within the body and are characterised by their local aggressive and destructive behaviour. The behaviour of a tumour depends on its entity, the differentiation grade and its localisation. These factors are most important for selecting the correct therapy. Even benign tumours can behave very aggressively and different stages are defined. The patient's history and the initial radiograph are the primary and most powerful diagnostic tools. Many tumours show characteristic features. If a malignant lesion is suspected, a biopsy should be taken. Several quality standards have to be respected for the biopsy. The approach to malignant tumours is always interdisciplinary. Several biological as well as alloplastic reconstruction techniques exist. The treatment of primary malignant bone tumours requires a lot of experience and should only be undertaken in specialised centres.

kundären Knochentumoren (Metastasen) und Erkrankungen der blutbildenden Zellen (z.B. Lymphom, Myelom). Eine wichtige Differenzialdiagnose stellen entzündliche Prozesse dar. Die unterschiedlichen benignen und malignen Tumoren inklusive der Tumor-like-Lesions nach WHO sind in **Tab. 1** zusammengestellt.

Für den muskuloskeletalen Tumorchirurgen ist die Kenntnis des lokalen Verhaltens von Tumoren essenziell. Mesenchymale Tumoren wachsen zunächst entlang des geringsten Widerstands. Dies bedeutet, dass sie sich zumindest im Anfangsstadium vornehmlich in Längsrichtung im Inneren eines Kompartiments ausbreiten. Der Einbruch in ein 2. Kompartiment weist zumindest auf ein aggressives Wachstum hin. Sowohl benigne als auch langsam wachsende maligne Tumoren weisen eine **Pseudokapsel** aus ortsständigem Gewebe auf, diese fehlt bei rasch wachsenden malignen Tumoren meist.

Tumoren, die sich expansiv verhalten, sind von einer sog. reaktiven Zone umgeben. In dieser reaktiven Zone finden sich mit steigender Aggressivität des Tumors Satellitenabsiedelungen. Dies ist für die Festlegung der Resektionsgrenzen von außerordentlicher Bedeutung.

Definition, Einteilung und Allgemeines

Primäre Knochentumoren sind selten und führen bei nicht spezialisierten Chirurgen und Orthopäden häufig zu Unsicherheit, Fehlinterpretation und falscher Therapie. Primäre Knochentumoren leiten sich von mesenchymalen bzw. neuroektodermalen Vorläuferzellen ab. Es werden prinzipiell benigne und maligne

Knochentumoren unterschieden. Sowohl hoch als auch niedrig maligne Knochentumoren zeichnen sich durch ein lokal aggressives, destrukturierendes Wachstum aus, wobei jedoch auch einige benigne oder tumorartige Läsionen des Knochens derartige Verhaltensmuster aufweisen können. Die Metastasierung dagegen ist ein charakteristisches Merkmal hoch maligner Knochentumoren und tritt nur sehr selten in Form von meist pulmonalen Absiedelungen auch bei benignen Knochentumoren (z.B. Riesenzelltumor) auf. Abzugrenzen von diesen mesenchymalen Tumoren sind die se-

Eine zu knappe Resektion mit belassenen Satellitenabsiedelungen ist ein Hauptgrund für das Auftreten eines Lokalrezidivs. Die Aggressivität eines Tumors wird durch das Grading beschrieben. Benignen Tumoren wird auch häufig der Grad 0 zugeordnet.

Benigne Tumoren

Benigne Knochentumoren können in sehr seltenen Fällen biologisch wenig aggressive pulmonale Metastasen entwickeln, dies gilt speziell für Riesenzelltumoren und Chondroblastome. Das Überleben des Patienten wird hierdurch

Tab. 1 Einteilung der Knochentumoren nach WHO (2009).

	benigne	maligne
knorpelbildende Tumoren	Osteochondrom Chondrome – Enchondrom – periostales Chondrom Chondroblastom Chondromyxoidfibrom	Chondrosarkom – klassisches CS – dedifferenziertes CS – mesenchymales CS – Klarzellchondrosarkom
osteogene Tumoren	Osteoidosteom Osteoblastom Osteom	Osteosarkom – klassisches OS – chondroblastisch – fibroblastisch – osteoblastisch – untypische Formen – teleangiektatisches OS – kleinzelliges OS – Low-Grade-OS – parosteales OS – periosteales OS – High-Grade-Oberflächen-OS – sekundäres OS
fibrogene Tumoren	desmoplastisches Fibrom ¹	Fibrosarkom
fibrohistiozytäre Tumoren	benignes fibröses Histiozytom	malignes fibröses Histiozytom ¹
Rundzelltumoren	eosinophiles Granulom	Ewing-Sarkom
Riesenzelltumor	Riesenzelltumor des Knochens	maligner Riesenzelltumor
vaskuläre Tumoren	Hämangiom	Angiosarkom
lipogene Tumoren	intraossäres Lipom	Liposarkom
sonstige Tumoren		Chordom Adamantinom
tumorähnliche Läsionen	aneurysmatische Knochenzyste nicht ossifizierendes Fibrom juvenile Knochenzyste fibröse Dysplasie osteofibröse Dysplasie	

¹ Häufig auch als dedifferenziertes, pleomorphes Sarkom bezeichnet.

nicht negativ beeinflusst, eine analoge Situation ist z. B. für das benigne metastasierende Leiomyom des Uterus bekannt. Die gleiche Tumorentität kann sich lokal jedoch sehr unterschiedlich präsentieren.

Das klinische und radiologische Verhalten benigner Tumoren wird in 3 Kategorien eingeteilt: 1. latent, 2. aktiv und 3. aggressiv (Abb. 1).

Latent

Tumoren dieses Stadiums sind häufig Zufallsbefunde. Die Tumoren nehmen allenfalls unmerklich an Größe zu. Häufig zeigen sich auch spontane Heilungsverläufe. Typischerweise zeigt sich im konventionellen Röntgenbild eine Randsklerose (Abb. 1 und 2) als Reaktion des umliegenden Knochens.

Aktiv

Tumoren dieses Stadiums zeigen ein langsames, aber kontinuierliches Wachstum. Dieses führt über verschiedene Vorgänge zur Resorption des ortsständigen Knochens im Randbereich. Radiologisch zeigt sich eine Erosion des kortikalen Knochens ohne Penetration des Periosts. Durch das langsame Wachstum wird am Rand des Tumors eine teils bleistift dünne Knochenschicht als Grenzlamelle gebildet (Abb. 1 und 3).

Das Nebeneinander von Tumorwachstum mit Resorption und randständigem Knochenanbau führt zu dem Bild einer Expansion des Knochens.

Aggressiv

Tumoren dieses Stadiums nehmen rapide an Größe zu und infiltrieren direkt den ortsständigen Knochen (Abb. 1 und 4). Die Patienten klagen über Symptome wie Schmerzen und eine palpable, großprogredivente Raumforderung.

Sie durchbrechen in der Regel das Periost und zeigen somit eine Weichteilkomponente. Sie sind von malignen Tumoren kaum bis gar nicht radiologisch abzugrenzen.

Maligne Tumoren

Maligne Tumoren verfügen über die Eigenschaft zu **metastasieren**. Der Anteil der malignen Knochentumoren an der Gesamtzahl der Malignome beträgt ca. 0,2%. Im Kindesalter beträgt der Anteil der Knochenarkome zwischen 3 und 4%. Die Aggressivität und damit auch die Prognose hängen neben der Tumorentität entscheidend vom Grading des Tumors ab. Das einfachste Gradingssystem geht auf Enneking zurück. Hier wird zwischen niedrig malignen (G1) und hoch malignen (G2) Tumoren unterschieden. Andere Systeme berücksichtigen 3 (Enzinger's System) oder 4 (Broder's System) Grade. Die WHO definiert für verschiedene Tumorentitäten eine unterschiedliche Zahl an Graden. Zu beachten ist, dass niedrig maligne Sarkome eine Progression zu einem höheren Grading und damit zu einem aggressiveren biologischen Verhalten entwickeln können. Damit ist insbesondere beim Auftreten von Rezidiven oder metachronen Metastasen zu rechnen. Neben der Infiltration der reaktiven Zone durch Mikrosatelliten können hoch maligne Tumoren sog. **Skip-Metastasen** aufweisen (Abb. 5). Diese sind anders als die Mikrosatelliten durch nicht reaktives, gesundes Gewebe vom Tumor getrennt. Sie finden sich vorwiegend im gleichen Kompartiment, können aber bei gelenknahen Tumoren auch jenseits des Gelenkspalts in der benachbarten Epiphyse gefunden werden. Die Gefahr von Skip-Metastasen hat Auswirkungen auf die initiale Diagnostik.

Die Therapie der malignen Tumoren richtet sich nach der Entität, dem Grading, der Größe, der Lokalisation und der Lagebeziehung zu den Gefäß-/Nervenbündeln. Neben der operativen Therapie kommen Chemotherapie und lokale Radiotherapie zur Anwendung.

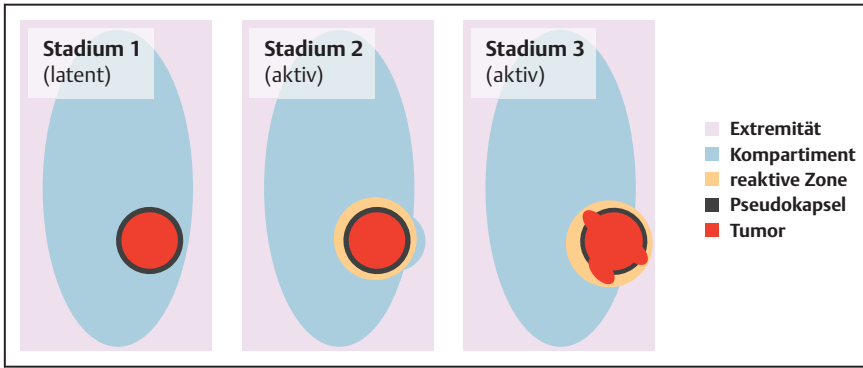


Abb. 1 Schematische Darstellung der verschiedenen Stadien gutartiger Tumoren. Man beachte die reaktive Zone im Stadium 2 und 3.

Diagnostisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen kann in 3 Abschnitte eingeteilt werden: Entdeckung der Läsion, Diagnose-/Differenzialdiagnosefindung und, bei malignem Geschehen, das Staging.

Knochtumoren lassen sich nur in der Zusammenschau von Anamnese, Klinik und Bildgebung diagnostizieren. Auch der Pathologe braucht häufig diese Informationen, um eine definitive Diagnose stellen zu können. Die interdisziplinäre Besprechung und Diagnosefindung hat daher einen hohen Stellenwert in der Behandlung von primären Knochtumoren und sollte im Rahmen von regelmäßigen Konferenzen erfolgen.

Ein interdisziplinärer Ansatz ist bereits bei der Planung der bioptischen Abklärung regelmäßig von Vorteil.

Klinik

Der überwiegende Anteil der gutartigen Knochtumoren ist klinisch stumm. Sie werden häufig als Zufallsbefund im Rahmen von Diagnostiken anderer Intention gefunden. Gutartige Tumoren im aggressiven Stadium hingegen ähneln in ihrem klinischen Beschwerdebild den malignen Tumoren. Die beiden häufigsten primären Symptome sind der progrediente Schmerz und eine palpable Schwellung. Typischerweise besteht ein Ruhe- und Belastungsschmerz. Der Schmerzcharakter kann in der initialen Phase sehr wechselnd sein. Speziell bei Kindern wird dieser oft als „Wachstumsschmerz“ abgetan. Irreführend sind sekundäre Rationalisierungen durch den Patienten, die den Schmerz und auch die Schwellung auf ein Bagateltrauma in näherer zeitlicher Umgebung schieben. Im Stammbereich ist die Symptomatik häufig sehr unspezifisch. Große Tumoren im Becken- und Wirbelsäulenbereich

können lange stumm bleiben und dann als unspezifische lumboschialgieforme Symptomatik imponieren. Im Bereich des Beckens können gynäkologische oder urologische Symptome zur Detektion eines Knochtumors führen. Thrombosen im Bereich der Extremitäten sind eher bei Weichteiltumoren zu finden, können aber auch mit Knochtumoren bei entsprechender Weichteilkomponente einhergehen. Bei Frakturen ohne adäquates Trauma muss immer an das Vorliegen eines primären Knochtumors gedacht werden, wobei ein sekundärer Tumor im höheren Alter um einiges häufiger ist. In diesen Fällen ist die ausführliche Eigen- und Familienanamnese häufig richtungsführend. B-Symptome treten erst in einem sehr progredienten Stadium auf.

Bildgebung

Konventionelles Röntgenbild

Das konventionelle Röntgen besitzt in der Diagnostik von primären Knochtumoren immer noch einen uneingeschränkten Stellenwert [6]. Durch das konventionelle Röntgen lassen sich einige Tumoren bereits mit hoher Sicherheit diagnostizieren. Andere Tumoren lassen sich mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit diagnostizieren, während in manchen Fällen lediglich die Eingrenzung auf einige Differenzialdiagnosen möglich ist. Folgende Informationen liefert das konventionelle Röntgenbild:

1. Topografie der Läsion (wo befindet sich die Läsion im/am Knochen?)
2. Randzone der Läsion
3. Vorliegen und Art einer Destruktion
4. Vorliegen und Art einer Periostreaktion
5. Art der Matrix
6. Weichteilkomponente

Bei der Analyse eines Röntgenbilds müssen diese Punkte systematisch abge-

arbeitet werden. Das Patientenalter ist der wichtigste zusätzliche Baustein bei der Interpretation der Röntgenbilder. Bestimmte Tumoren kommen fast ausnahmslos in bestimmten Altersgruppen vor. Des Weiteren ist auf das Vorliegen von multiplen Läsionen zu achten.

Aufgrund der Topografie einer Läsion sind bereits Einschränkungen auf bestimmte Tumorarten möglich (s.u.). So kommt z.B. das Chondroblastom (**Abb. 4**) fast ausschließlich in der Epiphyse von langen Röhrenknochen vor. Die Randzone ist von entscheidender diagnostischer Aussagekraft. Es werden 3 unterschiedliche Randzonen definiert. Ia: Demarkierung des Tumors vom ortständigen Knochen durch eine scharfe Randsklerose (**Abb. 1** und **2**). Ib: Scharfe Demarkierung des Tumors ohne Sklerose (**Abb. 3**). Ic: Unscharfer Rand zwischen Tumor und umliegendem Gewebe (**Abb. 4** und **6**). Langsam wachsende Läsionen zeigen einen Ia-Rand, während aggressive Läsionen einen Ic-Rand aufweisen.

Je definierter der Rand ist, umso wahrscheinlicher handelt es sich um eine gutartige Läsion.

Durch Vorbehandlung mit Radiatio oder Chemotherapie können aggressive Tumoren jedoch auch einen Ia-Rand zeigen. Die Destruktion des Knochens ist nicht nur als ein direkter Effekt durch die Tumorzellen zu sehen, sondern auch als eine Osteoklastenaktivierung des gesunden Knochens durch die wachsende Tumormasse. Es werden nach Lodwick eine landkartenartige Destruktion (Typ I), eine mottenfraßartige Destruktion (Typ II) und eine permeative Destruktion (Typ III) unterschieden. Der Typ I spricht eher für einen benignen Prozess, während Typ II und Typ III hoch verdächtig auf ein malignes Geschehen sind. Typ II und III können gleichzeitig auftreten. Bei der Periostreaktion wird zwischen kontinuierlicher und nicht kontinuierlicher Reaktion unterschieden. Letztere spricht für einen aggressiven Prozess (**Abb. 6**). Typische Muster der nicht kontinuierlichen Reaktion sind das Zwiebschalphenomen oder das Sunburst-Phänomen. Bricht der Tumor durch den Knochen und das Periost in die Weichteile, so ist an den Rändern eine dreieckförmige Periostreaktion zu sehen, die als Codman-Dreieck bezeichnet wird. Die Matrix ist das interzelluläre Material, das von den Tumorzellen produziert wird. Hierzu gehören Osteoid in unterschiedlichen Mineralisationsgraden, Knorpel und Kol-



Abb. 2 Zufallsbefund eines typischen nicht ossifizierenden Fibroms (NOF, Stadium I). Das Röntgenbild erfolgte nach einem Sturz auf das Kniegelenk. Man beachte die metaphysäre, kniegelenksnahe, randständige Lage (hier dorsal mittig). Die Hauptausdehnung des NOF ist ellipsoid in Längsrichtung. Im seitlichen Bild erscheint die Formation typisch weintraubenartig. Es findet sich eine kräftige Randsklerose (Pfeile) mit leichter Skallopierung der Kortikalis.

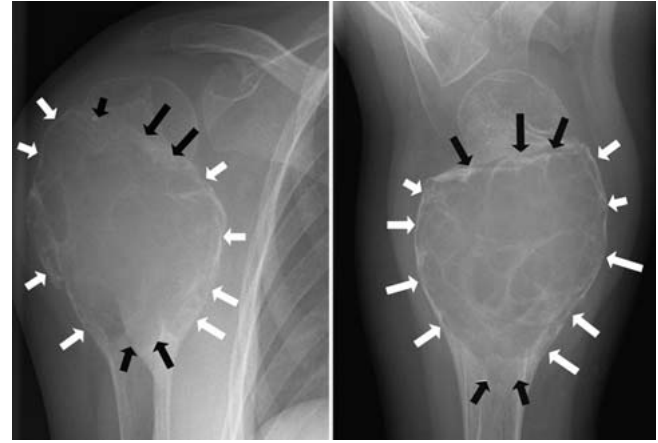


Abb. 3 7-jähriges Mädchen mit dem histologisch gesicherten Befund einer primären aneurysmatischen Knochenzyste des rechten proximalen Humerus (Stadium II). Das konventionelle Röntgenbild zeigt den typischen Befund einer aneurysmatischen Knochenzyste (AKZ). Man beachte die scheinbare Expansion des Knochens. Es findet sich eine eierschaldünne äußere reaktive knöcherne Begrenzung (weiße Pfeile). Diese ist hier nicht durchbrochen. Das Wachstum nach proximal und distal ist landkartenartig (schwarze Pfeile). Im Inneren der Läsion ist ein wabenartiges Muster zu erkennen.

lagen. Unvollständig mineralisierte Knochenmatrix ist hoch suspekt für das Vorliegen eines Osteosarkoms. Dies gilt ebenso für baumwollartige oder wölkchenartige ossäre Verdichtungen. Kalzifizierungen hingegen sind verdächtig auf einen chondroiden Prozess (**Abb. 7**). Typisch für die chondroiden Tumoren sind popcornartige Verkalkungen oder aber gekrümmte, lineare Verkalkungen, die dann das sog. „rings and arcs“-Bild zeigen (**Abb. 8a**). Die Matrix von komplett strahlendurchlässigen Läsionen besteht aus Knorpel, Bindegewebe oder Flüssigkeit. Mit wenigen Ausnahmen spricht das Vorliegen einer Weichteilkomponente für einen malignen Prozess. Die Unterscheidung, ob es sich um einen Knochentumor mit Weichteilkomponente oder aber einen Weichteiltumor mit Knocheninfiltration handelt, ist nicht immer einfach. Der Größenvergleich der beiden Komponenten ist kein sicheres Zeichen. Das Vorliegen einer Periostreaktion spricht eher für einen primären Knochentumor.



Abb. 4a und b 19-jähriger Patient mit histologisch gesichertem Chondroblastom des linken Fibulaköpfchens (Stadium III). **a** Typische exzentrische epiphysäre Lage im Fibulaköpfchen. Es findet sich eine osteolytische Läsion mit weichem Rand bei landkartenartiger Infiltration (schwarze Pfeile). Die Periostreaktion (weißer Pfeil) ist in 50% der Chondroblastome vorliegend. Es findet sich im Stadium III eine Periostperforation (gelber Pfeil). **b** Im MRT kommt die Weichteilkomponente deutlich zur Darstellung.

Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT gehört bei Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Tumors zwingend zur Diagnostik hinzu [6, 15]. Gegenüber der CT bietet die MRT klare Vorteile in der Darstellung der Weichteilkomponente und deren Lagebeziehung zu den einzelnen Kompartimenten und den Gefäß-/Nervenbahnen (**Abb. 4, 6** und **7**). Anzumerken ist, dass in den Fettsätti-

gungen die Nerven nicht direkt zur Darstellung kommen. Die MRT muss das ganze Kompartiment mit angrenzendem Gelenk abbilden, um Skip-Lesions nicht zu übersehen. Die MRT ist sehr sensitiv bez. der Tumorausdehnung, jedoch unspezifisch bez. der Entität. Eine Stabilitätsgefährdung kann nur bedingt abgeschätzt werden.

Computertomografie

Die Computertomografie bietet gegenüber der MRT Vorteile in der Beurteilung der Tumormatrix, der Kortikalis und der Periostreaktion. Dies kann z.B. bei der Differenzierung zwischen einem benignen Enchondrom und einem hoch differenzierten Chondrosarkom von Be-

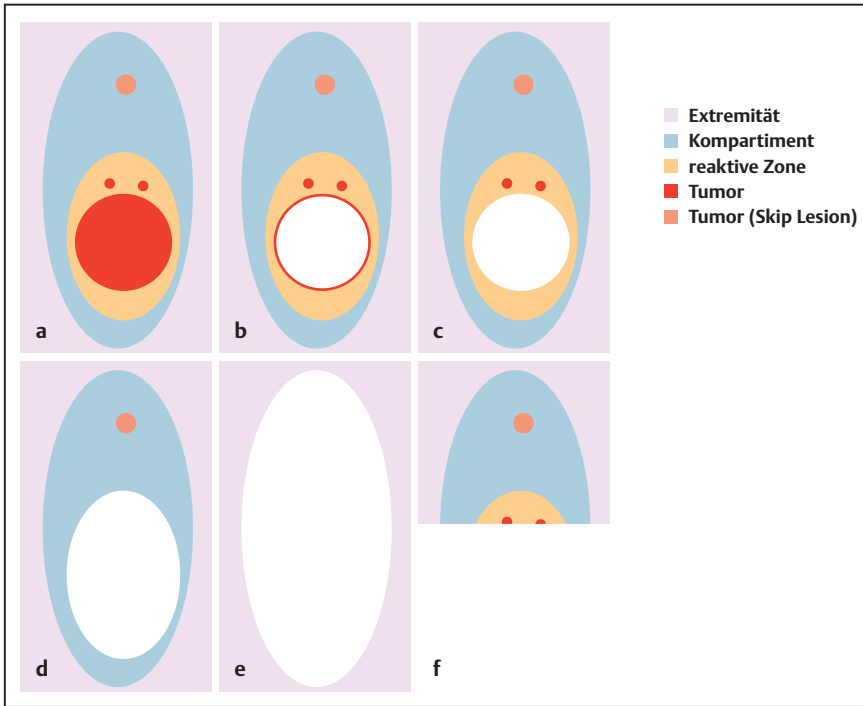


Abb. 5 a bis f Schematische Darstellung der verschiedenen Resektionstypen. **a** Ausgangssituation: Das hier dargestellte Kompartiment ist in der Regel ein Knochen. Bei Perforation der Kortikalis können entsprechend mehrere Kompartimente betroffen sein, für die dann die gleichen Resektionsprinzipien gelten. Man beachte die Tumorabsiedelungen in der reaktiven Zone und die Skip-Lesion. **b** Intraläsionale Resektion: Tumorreste am Rand können verbleiben, ebenso die Absiedelungen in der reaktiven Zone. **c** Marginale Resektion: Der Tumor ist zwar vollständig entfernt, die reaktive Zone ist jedoch belassen, mit dem Risiko, dass durch Satelliten ein Rezidiv eintritt. **d** Weite Resektion: Die reaktive Zone ist vollständig entfernt. Die Resektion erfolgte im gesunden Gewebe. **e** Kompartimentresektion: Hierbei handelt es sich um ein radikales Resektionsverfahren, das sowohl den Tumor als auch die reaktive Zone mit potenziellen Absiedelungen und Skip-Lesion erfasst. **f** Beispiel einer insuffizienten Amputation: Man beachte, dass sowohl die reaktive Zone mit Tumorresten verbleibt als auch die Skip-Lesion.

deutung sein. Dreidimensionale Darstellungen im Bereich der Skapula oder des Beckens erleichtern häufig das räumliche Verständnis.

Szintigrafie

Die Skelettszintigrafie ist eine sehr sensitive, jedoch sehr unspezifische Untersuchungsmethode in der Diagnostik von Knochentumoren [4, 6].

Die Unterscheidung zwischen latenten und aggressiven Stadien gelingt mit der Untersuchung meistens sehr gut. Ein großer Vorteil besteht in der Aufdeckung sehr kleiner Läsionen (z. B. dem Osteoidosteom) und des multilokulären Befalls. Im Rahmen des präoperativen Stagings beim Vorliegen eines malignen Knochentumors ist die Szintigrafie unverzichtbar. Die Positronenemissionstomografie hat in der primären Diagnostik bisher keinen festen Stellenwert.

Biopsie

Bei Verdacht auf einen malignen Tumor ist eine biopsische Klärung zwingend notwendig (s. Artikel in diesem Themenheft).

Staging

Bei Vorliegen eines malignen Tumors muss ein Staging durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine komplette Abbildung des betroffenen Kompartiments mit angrenzendem Gelenk. Zur Einschätzung einer Fernmetastasierung ist eine Computertomografie des Thorax und Abdomens neben der bereits erwähnten Skelettszintigrafie zwingend gefordert.

Therapie

Bei Vorliegen eines primären malignen Knochentumors muss die Therapie interdisziplinär erfolgen. Das Hinzuziehen eines Onkologen nach Sicherung der Diagnose ist zwingend erforderlich. Ab-

hängig von der Entität und dem Grading muss eine neoadjuvante Chemotherapie und adjuvante Strahlentherapie erfolgen. Für einige Entitäten bestehen hier standardisierte Therapieoptimierungsstudien. So werden High-Grade-Osteosarkome bis einschließlich des 40. Lebensjahrs im Rahmen des „European and American Osteosarcoma Study Group“-Protokolls (EURAMOS-1) behandelt [2, 9]. Ewing-Sarkome werden nach dem EURO-Ewing-99-Protokoll behandelt. Zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr sollten alle hoch malignen Knochensarkome nach dem Protokoll der „European-Bone Over 40 Sarcoma Study“ (EURO-Boss) behandelt werden. Die enge Anbindung an einen Onkologen ist unabdingbar.

Nur durch die interdisziplinäre Behandlung hat sich die Prognose der malignen Knochentumoren v. a. im Kindesalter in den letzten 30 Jahren signifikant verbessert.

Operative Therapie

Resektionsgrenzen

Die operative Therapie beinhaltet 4 Resektionsarten (**Abb. 5**).

- 1. Intraläsional:** Entfernung des Tumors von innen heraus in mehreren Stücken als Kürettage oder durch Verletzung der Tumorkapsel bei der Exzision. Eine komplette Resektion kann vom Pathologen nicht beurteilt werden. Sie kommt vorwiegend bei gutartigen Tumoren zur Anwendung, kann aber in bestimmten Fällen auch bei niedrig malignen Tumoren (s. Chondrosarkom) durchgeführt werden.
- 2. Marginal:** Äußere En-bloc-Resektion entlang der (Pseudo-)Kapsel. Die Resektion verläuft durch die reaktive Zone. Der eigentliche Tumor ist ohne Eröffnung vollständig entfernt. Verbliebene Satelliten sind jedoch nicht auszuschließen. Bei hoch malignen Tumoren besteht eine große Gefahr des Lokalrezidivs. Die marginale Resektion kommt vorwiegend bei gutartigen Tumoren zur Anwendung, die entweder gut zugänglich sind (z.B. Osteochondrom) oder die aufgrund eines aggressiven Wachstums eine intraläsionale Resektion verbieten. Hoch maligne Tumoren sollten nur in Ausnahmefällen marginal reseziert werden, insbesondere wenn aufgrund der lokalen Gegebenheiten eine weite Resektion technisch nicht möglich ist (z.B. Wirbelsäule, Becken).



Abb. 6a und b Histologisch gesichertes, klassisches High-Grade-Sarkom eines 15-jährigen Jungen. Die Diagnose wurde als Zufallsbefund nach Distorsionstrauma und Röntgenkontrolle des Sprunggelenks gestellt. **a** Beachte die typischen Anzeichen eines malignen Knochentumors im konventionellen Röntgenbild: Unscharfer Rand zur Tibiametaphyse mit permeativer Destruktion, Periostreaktion (schwarze Pfeile) mit Unterbrechung (mittlerer Pfeil) als Zeichen einer Weichteilinfiltation. Eine typische Matrixbildung lässt sich im konventionellen Bild nicht sicher nachweisen. **b** i–vi: Im MRT kommt die Kortikalisdurchbrechung mit Weichteilinfiltation (gelber Pfeil) deutlich zur Darstellung. Überwiegend findet sich eine intakte Periostreaktion (weiße Pfeile). Man beachte den unscharfen Rand mit permeativer Infiltration (schwarzer Pfeil). Im proximalen Anteil (vi) Nachweis einer lamellenartigen Periostreaktion (rote Pfeile). In der MRT lässt sich eine osteoide Matrixbildung erahnen.

3. **Weit:** En-bloc-Resektion des Tumors außerhalb der reaktiven Zone im gesunden Gewebe innerhalb eines Kompartiments. Der gesamte Tumor ist von gesundem Gewebe umgeben. Der Resektionsabstand innerhalb des Kompartiments soll zwischen 2 und 4 cm liegen. Es besteht bei der weiten Resektion das Risiko von Skip-Metastasen innerhalb des Kompartiments.
4. **Radikal:** En-bloc-Resektion des Tumors unter Mitnahme der betroffenen Kompartimente. Bei unversehrten Kompartimentgrenzen (Kortikalis, Faszie) ist der Abstand zum Tumor hier von untergeordneter Bedeutung. Ist der Tumor z.B. von einer intakten Kompartimentfaszie abgegrenzt, ist dieser Resektionsrand als radikal zu bewerten.

Die ungünstigste Resektionsgrenze, und sei sie noch so klein in ihrem Anteil, legt den Resektionsrand des gesamten OP-Präparats fest.

So können große Amputationen, auch wenn sie radikal imponieren, aufgrund ihrer ungünstigsten Resektionsgrenze marginal oder sogar intraläsional sein (**Abb. 5f**).

Mit wenigen Ausnahmen sollten alle malignen Knochentumoren zumindest einer weiten Resektion zugeführt werden. Bei sehr großen Tumoren oder Tumoren mit sehr aggressivem Wachstum bzw. schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie ist die radikale Resektion in Erwägung zu ziehen. Dies ist nicht im-

mer einer Amputation gleichzusetzen. Eine Amputation kann jedoch auch eine Vernunftentscheidung sein. Eine funktionslose, erhaltene Extremität führt häufig zu erheblich mehr Einschränkungen als eine gut durchgeführte und gut prothetisch versorgte Amputation.

Die lokale Eliminierung des Tumors hat höchste Priorität. Der funktionelle Erhalt ist sekundär und sollte mit ganz wenigen Ausnahmen der weiten Resektion untergeordnet bleiben.

Adjuvante lokale Therapie

Um bei intraläsionaler Resektion von aggressiven Läsionen den chirurgischen Rand zu vergrößern, existiert eine Reihe an adjuvanten lokalen Maßnahmen. In der Literatur finden sich hierzu Empfehlungen für Ethanol, Phenol und Wasserstoffperoxid. Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff ist ein weiteres Verfahren. PMMA soll durch die Hitzeentwicklung beim Aushärten ebenfalls einen positiven Effekt auf den Resektionsrand besitzen (**Abb. 8b**) [13]. Es muss jedoch klar sein, dass es keinen Nachweis und somit keine Sicherheit für eine Erweiterung des Resektionsrands gibt.

Rekonstruktionsmöglichkeiten nach Resektion

Bei jeder Resektion, ob intraläsional oder radikal, verbleibt ein knöcherner Defekt. In einigen Ausnahmen ist aufgrund der verbliebenen Stabilität keine Rekonstruktion notwendig. Bei temporär ge-

schwächten Knochen kann jedoch eine temporäre Osteosynthese, Ruhigstellung oder zumindest Entlastung notwendig sein. Die meisten Resektionen verlangen jedoch nach einer Rekonstruktion.

Es werden biologische (s. Artikel in diesem Themenheft) und alloplastische Rekonstruktionen unterschieden. Unter den alloplastischen Rekonstruktionen nimmt die Tumorendoprothetik (s. Artikel in diesem Themenheft) einen dominanten Teil ein. Zu den alloplastischen Rekonstruktionen gehört auch die Zementaugmentation. Der am häufigsten eingesetzte Knochenzement besteht aus PMMA. Verbundosteosynthesen kommen vorwiegend in palliativen Situationen zur Anwendung. In der kurativen Tumor Chirurgie ist der Einsatz von PMMA dort sinnvoll, wo eine intraläsionale Resektion bei erhaltener Kortikalis aufgefüllt werden muss (**Abb. 8**). Der Defekt ist so primär belastungsstabil. Ein positiver Effekt wird durch die Hitzeentwicklung auf den Resektionsrand ausgeübt, der sich erweitert (s.o.). Typisch wird PMMA bei der Auffüllung gut differenzierter Chondrosarkome oder aber eines Riesenzelltumors angewandt [11, 13]. Patienten mit sehr subchondraler Zementlage berichten gehäuft über belastungsabhängige Gelenkschmerzen und vorzeitige Arthrose. Hier kann die subchondrale Auffüllung mit einer ca. 5 mm dicken Schicht autogener Spongiosa Abhilfe leisten. PMMA bietet im Rahmen der radiologischen Nachuntersuchung eine gute Kontrastierung zu einem möglichen Lokalrezidiv.

Maligne Tumoren

Osteosarkom

Das Osteosarkom ist ein mesenchymaler Tumor mit verschiedenen Malignitätsgraden [3,9]. In der Familie der Osteosarkome werden verschiedene Subtypen von mehr oder minder wichtiger therapeutischer Konsequenz unterschieden. Allen Osteosarkomen gemein ist die Bildung von Knochen und/oder Osteoid. Die Ätiologie der meisten Osteosarkome ist unbekannt. Es existiert eine kleine Gruppe sekundärer Osteosarkome auf dem Boden eines Morbus Paget, einer fibrösen Dysplasie oder aber einer lokalen Radiatio.

Die wichtigste Unterscheidung für den Kliniker ist die Einteilung in ein Low-Grade- oder High-Grade-Osteosarkom. Es existieren verschiedene histologische Gradings. Die Einteilung in 4 Grade nach Broders findet allgemeine Akzeptanz, wobei Grad 1 und 2 einem Low-Grade- und Grad 3 und 4 einem High-Grade-Sarkom entsprechen. Das klassische Osteosarkom hat seinen Altersgipfel um das 15. Lebensjahr. Das Osteosarkom ist der häufigste maligne Knochentumor im Kindesalter. Die häufigste Lokalisation ist die Metaphyse der langen Röhrenknochen (in absteigender Häufigkeit: distales Femur, proximale Tibia, proximaler Humerus). Die Epiphysenfuge kann als Barriere wirken, kann jedoch auch durchbrochen sein.

Das klassische High-Grade-Osteosarkom wird durch Schmerzen und eine lokale Schwellung auffällig. Pathologische Frakturen sind möglich, jedoch eher selten. Das konventionelle Röntgenbild ist in der Diagnosestellung richtungsführend (Abb. 6).

- Die typischen Zeichen sind:
- Knochendestruktion mit Anteilen Knochenneubildung
 - aggressive Periostreaktion (Sunburst, Lamellen, Codman-Dreieck)
 - Weichteilinfiltration

Die MRT ist wertvoll in der Beurteilung der intraossären und extraossären Ausdehnung und der Beurteilung der Lagebeziehung des Tumors. Wichtig ist der Ausschluss von Skip-Metastasen (s.o.). Die Durchführung einer MRT ist notwendiger Bestandteil der Diagnostik des Osteosarkoms. Die MRT liefert die besten Informationen bez. der durchzuführenden Resektion. Da sich die Biopsie an



Abb. 7 a bis d 68-jährige Patientin mit einem histologisch gesicherten dedifferenzierten Chondrosarkom. **a** Konventionelles Bild nach erfolgter lateraler Biopsie (roter Pfeil). Man beachte die typische popcornartige Matrix eines chondroiden Tumors. Aufgrund der Matrix ist eine Differenzierung zum Echondrom nicht möglich. Man beachte jedoch die Kortikalisverdickung (weiße Pfeile) als Anzeichen eines malignen Prozesses. **b** Das MRT zeigt die wahre Längenausdehnung des Tumors. **c** Durchbruch der anterioren Kortikalis (schwarze Pfeile) in das intraartikuläre Kompartiment. **d** Nach neoadjuvanter Therapie erfolgte die weite Resektion als extraartikuläre distale Femurresektion mit distalem alloplastischem Femurersatz. Man beachte die Mitresektion der proximalen Tibia und des proximalen Tibiofibulargelenks unter Erhalt des Streckapparats.

der wahrscheinlichen Resektion orientiert, ist eine initiale MRT unabdingbar. Mit wenigen Ausnahmen (s.u.) muss bei Verdacht auf ein Osteosarkom zwingend eine Biopsie erfolgen. Diese muss sich streng nach den Richtlinien zur Durchführung einer Biopsie richten (s.o.). Bereits die Biopsie sollte in einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von Knochentumoren durchgeführt werden. Bei Nachweis eines High-Grade-Osteosarkoms ist zwingend eine Staging durchzuführen. Die Patienten sollten der EURAMOS-Studienzentrale (s.o.) gemeldet werden. Die Therapie des High-Grade-Osteosarkoms muss interdisziplinär erfolgen und sollte in Zentren mit entsprechenden Konferenzen erfolgen. Das High-Grade-Osteosarkom wird neoadjuvant chemotherapiert. Auch wenn im Staging keine Metastasen nachweisbar sind, liegt in vielen Fällen eine Mikrometastasierung vor. Nur die Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und suffizienter Lokaltherapie hat zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit geführt. Die Strahlentherapie spielt beim Osteosarkom eine untergeordnete Bedeutung. Ziel der Lokaltherapie ist die weite bzw. radikale Resektion. Verschiedene Rekon-

struktionsmöglichkeiten des Defekts kommen in Betracht.

Das parostale Osteosarkom ist das klassische Beispiel des Low-Grade-Sarkoms. Der Verlauf ist zunächst asymptomatisch. Parostale Osteosarkome werden häufig als Zufallsbefund gefunden und leider gelegentlich als einfache Exostose fehlgedeutet. Das konventionelle Röntgenbild zeigt einen klassischen Befund und ist richtungsweisend. Es findet sich typisch eine strahlendichte ovale oder sphärische Raumforderung, die der Kortikalis oberflächlich anliegt. Die dem Kortex abgewandte konvexe Oberfläche zeigt sich häufig angedeutet lobuliert und weist eine geringere Dichte auf. Zwischen Tumor und Kortex ist eine schmale strahlendurchlässige Schicht sichtbar. Eine Infiltration des Markraums tritt erst sehr spät ein. Die CT stellt am besten das Ausmaß der Infiltration dar. Die Gefahr des parostalen Osteosarkoms besteht in der Dedifferenzierung mit allen Eigenschaften eines klassischen High-Grade-Osteosarkoms. Die Therapie des Low-Grade-Osteosarkoms besteht in der weiten Resektion. Eine (neo-)adjuvante Therapie ist nicht notwendig. Marginale oder inkomplette Resektionen bergen

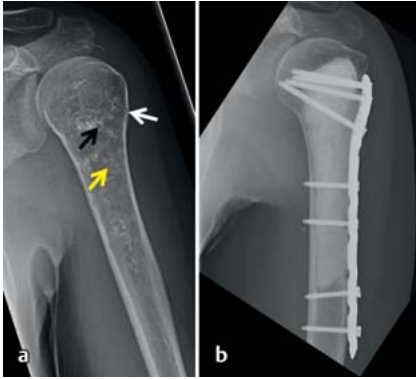


Abb. 8a und b a Konventionelles Röntgenbild einer 35-jährigen Patientin mit Schulterschmerzen. Typische Zeichen eines chondroiden Tumors mit popcornartiger Matrix. Man beachte die typischen „rings (schwarzer Pfeil) and arcs (gelber Pfeil)“. Eindeutige Malignitätskriterien liegen nicht vor. Allenfalls kann eine leichte Kortikalisarrosion (weißer Pfeil) beobachtet werden. b Die Patientin wurde bei unklarer Differenzialdiagnose zwischen Enchondrom und niedrig malignem Chondrosarkom intraläsional mit Anfräsung der Kortikalis und PMMA-Auffüllung über ein laterales Knochenfenster reseziert. Zum Stabilitätsgewinn wurde eine additive Plattenosteosynthese durchgeführt. Der histopathologische Befund ergab ein G1-Chondrosarkom.

das Risiko eines Lokalrezidivs mit der Gefahr der Dedifferenzierung.

Ewing-Sarkom

Das Ewing-Sarkom betrifft vorwiegend Patienten im jüngeren Alter. Es ist hier der zweithäufigste maligne Knochentumor. Das Ewing-Sarkom ist immer ein High-Grade-Malignom. Eine Manifestation nach dem 30. Lebensjahr ist selten. Das Ewing-Sarkom wird heute als separate Tumorfamilie gesehen. Es zeigt neuroektodermale Differenzierungen. Die chromosomale Translokation 11/22 bzw. 21/22 unter Beteiligung des EWS-Gens ist typisch.

Neben den typischen klinischen Symptomen Schmerz und Schwellung zeigt das Ewing-Sarkom auch früh eine systemische Komponente mit Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust und Leukozytose. Bevorzugte Lokalisationen sind die Diaphysen von Femur, Tibia, Fibula und Humerus sowie Becken und Skapula. Die Metaphysen sind seltener betroffen, die Epiphysen so gut wie nie.

Das klassische Röntgenbild zeigt eine permeative oder mottenfraßartige Knochendestruktion mit lamellierter periostaler Reaktion (Zwiebelschalenmuster).

Das Ewing-Sarkom kann mineralisierte Matrix bilden und jedes Knochensarkom imitieren. Typisch für das Ewing-Sarkom ist die imponierende kortikale Knochenmulde. Das Ewing-Sarkom zeigt früh eine ausgeprägte Weichteilkomponente, die auch als einzige Veränderung auftreten kann. Eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen ist die Osteomyelitis. Das Ewing-Sarkom ist immer ein High-Grade-Sarkom. Eine Biopsie ist bei Verdacht zwingend notwendig. Die interdisziplinäre Therapie ist zwingend erforderlich. Die Patienten sollten im Rahmen der EURO-Ewing-99-Beobachtungsstudie therapiert werden. Die Therapie startet in der Regel mit neoadjuvanter Chemotherapie. Die lokale Therapie kann durch eine weite oder radikale Resektion und/oder eine lokale Radiatio erfolgen. Die Resektion sollte immer primäres Ziel sein. Die Radiatio ist lediglich bei Inoperabilität als alleinige Therapie in Betracht zu ziehen. Über die Indikation der adjuvanten Radiatio entscheiden der Verlauf unter der Chemotherapie und der histopathologische Befund. Die Komplexität der Behandlung macht eine interdisziplinäre Behandlung in einem spezialisierten Zentrum notwendig.

Chondrosarkom

Das klassische Chondrosarkom ist der zweithäufigste primäre Knochentumor [10]. Der Altersgipfel liegt in der 5. bis 6. Lebensdekade. Das Chondrosarkom kann jedoch auch im juvenilen Alter auftreten. Nach der WHO werden 3 Malignitätsgrade unterschieden. Der klinische Verlauf der verschiedenen Grade differiert erheblich. G1- und G2-Läsionen zeigen typischerweise einen langen Krankheitsverlauf mit lang bestehender Schwellung und wenig Schmerzen. Aufgrund des langsamen asymptomatischen Verlaufs sind „Megatumoren“ hier häufig. Aggressive Chondrosarkome hingegen zeigen ein rasantes Wachstum und metastasieren früh und häufig. Prädisloktionsstellen für Chondrosarkome sind das proximale Femur, der proximale Humerus, das Becken und die Skapula.

Diagnostisch ist das konventionelle Röntgenbild wegweisend (Abb. 7). Es finden sich als typische Zeichen der Malignität Knochendestruktion, endostale Einbuchtung und Kalzifizierungen („rings and arcs“). Die wichtigste Differenzialdiagnose des G1-Chondrosarkoms ist das Enchondrom. Bei fehlender Weichteilkomponente ist die CT der MRT in

der Diagnostik überlegen. Die MRT sollte jedoch zur präoperativen Planung speziell bei extraossärer Komponente durchgeführt werden. Auch die intramedulläre Ausbreitung lässt sich im MRT besser beurteilen (Abb. 7).

Die Behandlung des Chondrosarkoms ist primär chirurgisch. Die (adjuvante) Strahlentherapie ist lediglich in Ausnahmefällen zu diskutieren. Bisher konnte keine Studie einen klaren Vorteil für eine neoadjuvante Chemotherapie zeigen. Die Indikation bei G3-Tumoren ist hier in Absprache mit dem erfahrenen Onkologen sehr kritisch zu diskutieren. Die klassische Therapie des Chondrosarkoms ist die weite En-bloc-Resektion. G1-Tumoren können in Abhängigkeit von der Lokalisation jedoch auch mit guter lokaler Kontrolle intraläsional reseziert werden [11]. Die Größe des Knochenfensters ist so zu wählen, dass eine sichere Entfernung durchgeführt und beurteilt werden kann. Ein Adjuvans zur Erweiterung des Resektionsrands (z. B. PMMA) sollte benutzt werden (Abb. 8). Bringt die intraläsionale Kürettage funktionell keinen entscheidenden Vorteil, sollte jedoch auf jeden Fall der weiten Resektion der Vorzug gegeben werden.

Eine Besonderheit stellt das dedifferenzierte Chondrosarkom dar, welches ca. 10% aller Chondrosarkome betrifft (Abb. 7). Hier handelt es sich um einen Tumor, der zu weiten Anteilen einem gut bis mäßig differenzierten Chondrosarkom entspricht, jedoch Anteile eines nicht chondroiden High-Grade-Sarkoms (Osteosarkom, Fibrosarkom, undifferenziertes Sarkom) enthält. Hier handelt es sich um einen hoch malignen Tumor mit sehr schlechter Prognose. Die Patienten werden häufig mit einer pathologischen Fraktur symptomatisch. Das dedifferenzierte Chondrosarkom entwickelt sich primär aus einem G1-Chondrosarkom oder als Lokalrezidiv eines resezierten G1-Chondrosarkoms. Die Prognose ist schlecht. Eine (neo-)adjuvante Chemotherapie sollte in Erwägung gezogen werden. Der Nutzen der Chemotherapie wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert.

Sekundäre Chondrosarkome entstehen auf dem Boden eines vorbestehenden, chondroiden, benignen Tumors. Das wichtigste Zeichen ist das erneute Wachstum der Läsion nach Abschluss des Wachstums, begleitet von Schmerz. Die Therapie entspricht der des konventionellen Chondrosarkoms.

Fazit

Die Diagnose und Behandlung primärer Knochentumoren erfordert viel Erfahrung und ein interdisziplinäres Vorgehen. Das konventionelle Röntgenbild ist die wichtigste initiale Bildgebung zur Einschätzung der Dignität und Entität. Sie ist häufig richtungsweisend und erspart unnötige Diagnostik und Verunsicherung des Patienten. Bei Zweifel sollten die Patienten immer in einem spezialisierten Zentrum mit interdisziplinären Konferenzen vorgestellt werden. Bei malignen primären Knochentumoren ist die Behandlung in einem solchen Zentrum aufgrund der Komplexität der Behandlung unabdingbar.

Literatur

- ¹ Balke M, Ahrens H, Streitbürger A et al. Modular endoprosthetic reconstruction in malignant bone tumors: indications and limits. *Recent Results Cancer Res* 2009; 179: 39–50
- ² Bielack S, Jurgens H, Jundt G et al. Osteosarcoma: the COSS Experience. *Cancer Treat Res* 2010; 152: 289–308
- ³ Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors: Clinical Features, Imaging, Pathology and Treatment. Wien, New York: Springer-Verlag; 1999
- ⁴ Dasgeb B, Mulligan MH, Kim CK. The current status of bone scintigraphy in malignant diseases. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007; 11: 301–311
- ⁵ Gebauer B, Tunn PU, Gaffke G et al. Osteoid osteoma: experience with laser- and radiofrequency-induced ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 210–215
- ⁶ Greenspan A, Jundt G, Remagen W. Differential Diagnosis in Orthopaedic Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
- ⁷ Harges J, von Eiff C, Streitbürger A et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol* 2010; 101: 389–395
- ⁸ Hong A, Stevens G, Stalley P et al. Extracorporeal irradiation for malignant bone tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 441–447
- ⁹ Jaffe N. Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience. *Cancer Treat Res* 2010; 152: 239–262
- ¹⁰ Streitbürger A, Harges J, Gebert C et al. Knorpelbildende Knochentumore – Diagnose und Therapie. *Orthopade* 2006; 35: 871–881
- ¹¹ Streitbürger A, Ahrens H, Balke M et al. Grade I chondrosarcoma of bone: the Munster experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 543–550
- ¹² Tunn PU, Moesta TK, Delbruck H. Bilaterales Fibulainterponat – Biologische Rekonstruktion nach Resektion primär maligner Knochentumoren. *Chirurg* 2006; 77: 919–925
- ¹³ Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am* 2006; 37: 35–51
- ¹⁴ Weber K, Damron TA, Frassica FJ et al. Malignant bone tumors. *Instr Course Lect* 2008; 57: 673–688
- ¹⁵ Wootton-Gorges SL. MR imaging of primary bone tumors and tumor-like conditions in children. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17: 469–487

Prof. Dr. med. Thomas Gösling

Leitender Oberarzt
Leiter Schwerpunkt Knochen- und Weichteiltumore
Unfallchirurgische Klinik

Ulf Brunnemer

Assistenzarzt
Unfallchirurgische Klinik

Dr. med. Florian Länger

Oberarzt
Institut für Pathologie

Dr. med. Herbert Rosenthal

Leitender Oberarzt
Institut für Radiologie

Dr. med. Christian Krettek

Direktor
Unfallchirurgische Klinik

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Unfallchirurgie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

brunnemer.ulf@mh-hannover.de