



Aktuelle Perspektiven in der Therapie primär maligner Knochentumoren

Hans Roland Dürr¹, Marcus Schlemmer², Ralf Wilkowsky³, Per-Ulf Tunn⁴

¹Schwerpunkt Tumororthopädie, Orthopädische Klinik, Klinikum der LMU München, Standort Großhadern

²Medizinische Klinik III, Klinikum der LMU München, Standort Großhadern

³Strahlentherapie an der Klinik Bad Trissl, Oberaudorf

⁴Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Robert-Rössle Klinik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch, Helios Kliniken Berlin

Schlüsselwörter

Primär maligne Knochentumoren, Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Chondrosarkom

Zusammenfassung

Primär maligne Knochentumoren sind mit 1-2 Fällen/100 000 Einwohner pro Jahr sehr selten. Der häufigste Tumor, das Osteosarkom, ist bei typischem Auftreten im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt und klassischer Ausprägung nicht zu übersehen. Eine intraläsionale Therapie pathologischer Frakturen sollte bei allen primär malignen Knochentumoren dringend vermieden werden. Mit Ausnahme der seltenen hochdifferenzierten Fälle besteht die Therapie in einer neoadjuvanten Chemotherapie, der Resektion mit weitem Sicherheitsabstand unter dem Versuch des Extremitätenerhalts und nachfolgender erneuter Chemotherapie. Die Prognose ist mit ca. 65-70 % Gesamtüberleben nach zehn Jahren im primär nicht metastasierten Zustand als günstig zu bezeichnen. Patienten mit einem Ewing-Sarkom sind zumeist jünger. Es kann nativradiologisch oft lange unerkannt bleiben, da im Vordergrund des permeativen Wachstums oft der Weichteilanteil des Tumors steht. Aufgrund seiner schlechten Differenzierung ist die Prognose trotz der verpflichtenden neo- und adjuvanten Chemotherapie mit weniger als 60 % Zehn-Jahresüberleben im primär nicht metastasierten Stadium deutlich ungünstiger. In kritischen Lokalisationen, bei schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie oder bei nicht tumorfreien Resektionsrändern (R1) ist die lokale Radiotherapie möglich und effektiv. Das Chondrosarkom trifft zumeist Patienten mittleren und höheren Lebensalters. Da bis auf seltene Indikationen Chemo- und Strahlentherapie wenig effizient sind, ist die direkte weite Resektion anzustreben. Ausnahmen hinsichtlich intraläsionaler Therapieverfahren werden bei hochdifferenzierten Chondrosarkomen (G1) diskutiert. Entscheidend für die Prognose ist letztlich die histologische Differenzierung des Tumors. G1-Läsionen zeigen in der Regel nur Lokalrezidive, Patienten mit G2- und G3-Tumoren haben eine Prognose von ca. 60 und 40 % Gesamtüberleben nach zehn Jahren.

Keywords

Primary malignant bone tumours, osteosarcoma, Ewing-sarcoma, chondrosarcoma

Summary

Primary malignant bone lesions are rare tumours with an annual incidence of 1-2 cases/100 000. Osteosarcomas represent the most common lesions, typically seen in the 2. and 3. decade of life and not to be overlooked if they show a typical aspect. In cases of pathological fractures intralésional therapies must be avoided. With the exception of the rare well-differentiated cases chemotherapy is administered before a wide resection – aiming the preservation of the limb – and followed by chemotherapy again. Overall survival is favourable. After 10 years in non-metastasized cases 65-70 % of the patients are alive. Ewing-sarcoma patients are on average younger. In routine X-rays the tumour may be undetected over longer periods due to its permeative growth pattern with less bone destruction and mainly soft tissue extension. Due to the undifferentiated nature of the tumour and despite the mandatory chemotherapy prognosis is less favourable with a 10-year-survival of under 60 % in non-metastasized cases. In critical locations, in cases with unfavourable response to chemotherapy or in contaminated resection margins (R1) radiotherapy either alone or in combination with surgery proved to be efficient. Chondrosarcoma patients tend to be in middle or higher ages. Chemotherapy or radiotherapy are only exceptionally indicated and of less efficiency. A wide resection is the standard treatment. In well-differentiated cases (G1) intralésional resections are discussed. Prognosis is based on the grading of the tumour. G1-lesions most often only show a local recurrence while patients with G2- or G3-lesions show a 10-year-survival of 60 and 40 % respectively.

State of the art in therapy of primary malignant bone tumours

arthritis + rheuma 2007; 27: 141–150

Knochentumoren sind mit etwa 0,2% aller Tumoren vergleichsweise selten (1). Die jährliche Inzidenz aller primär malignen Knochentumoren liegt bei ca. ein bis zwei Fällen/100 000 Einwohner. Beim mit etwa 35 % häufigsten Tumor, dem Osteosarkom, ist mit einer Neuerkrankungsrate von weniger als 200 Fällen/Jahr in der Bundesrepublik zu rechnen. Unter der Annahme einer 30-jährigen Praxistätigkeit und einer Anzahl von etwa 6000 Orthopäden in Deutschland, wird also jeder Orthopäde etwa einen Osteosarkompatienten/Praxisleben sehen. Das Chondrosarkom findet sich mit etwa 25 %, das Ewingsarkom mit ca. 16 % deutlich seltener. Raritäten wie das Chordom oder das primäre maligne fibröse Histiocytom (MFH) des Knochens sind mit acht und fünf Prozent noch seltener (Tab. 1) (2). Bei den meisten Knochentumoren sind die klinischen Symptome wie Schmerz oder Schwellung völlig unspezifisch, nach wie vor ist das einfache Röntgenbild neben der Histologie das wichtigste zur Diagnose führende Verfahren. Gerade bei den chemosensiblen Tumoren, wie dem Osteo- und dem Ewingsarkom, ist das interdisziplinäre Vorgehen unumstrittene Notwendigkeit. Beim Ewingsarkom ist zusätzlich die Strahlentherapie in Erwägung zu ziehen. Ziel dieser Arbeit ist es, die drei wichtigsten Gruppen der primär malignen Knochentumoren mit dem aktuellen Stand ihrer Therapie zusammenfassend darzustellen.

Tab. 1 Primär maligne Tumoren des Knochens

knochenbildende Tumoren
● Osteosarkom
knorpelbildende Tumoren
● Chondrosarkom
Ewingsarkomgruppe
● Ewingsarkom
● primitiver Neuroektodermaler Tumor (PNET)
sonstige
● Chordom
● malignes fibröses Histiozytom (MFH)
● Fibrosarkom
● hämatopoetische Tumoren
– multiples Myelom (Plasmozytom)
– Lymphom
● maligner Riesenzelltumor
● Angiosarkom
● malignes Hämangioperizytom
● Leiomyosarkom
● Liposarkom
● Adamantinom
● undifferenziertes Sarkom

Osteosarkom

Kennzeichen des Osteosarkoms ist die Produktion selbst kleinster Mengen an Tumorosteoid. Sieht man bei manchen Tumoren, wie z. B. dem Chondrosarkom, im Röntgenbild Kalzifikationen, so dürfen diese nicht mit einer tatsächlichen Produktion von Tumorosteoid verwechselt werden. Mehr als 60% aller Patienten sind jünger als 25 Jahre, aber immerhin 30% aller Fälle treten bei Pa-

konventionelles Osteosarkom	90 %
● osteoblastisch (50 %)	
● chondroblastisch (25 %)	
● fibroblastisch (25 %)	
intra-kortikales Osteosarkom	selten
teleangiektatisches Osteosarkom	selten
kleinzelliges Osteosarkom	1-4 %
niedrig malignes zentrales Osteosarkom	2 %
juxtakortikale Osteosarkome	< 5 %
● parosteales Osteosarkom	
● periostales Osteosarkom	
● Oberflächenosteosarkom von hohem Malignitätsgrad	
sekundäre Osteosarkome	selten
● z. B. bei Morbus Paget	
● z. B. nach Strahlentherapie	

Tab. 2
Einteilung
der Osteosarkome

tienten über 40 Jahren auf (3). Gerade hier sollte auf die wenigen bekannten prädisponierenden Faktoren wie einen langjährigen Morbus Paget oder eine ehemals erfolgte Strahlentherapie (z. B. bei Uterusmalignomen mit nachfolgendem Osteosarkom des Sakrums) geachtet werden. Prinzipiell werden eine Reihe von Subgruppen unterschieden (Tab. 2). Der wichtigste und typischste Vertreter ist dabei das zentrale Osteosarkom (Abb. 1). Seitens der Lokalisation werden die schnell wachsenden Areale der Knochen, wie typischerweise das distale Femur, die proximale Tibia, das proximale Femur und der proximale Humerus in metaepiphysärer Lage bevorzugt. Prinzipiell können Osteosarkome jedoch überall im Körper auftreten. Läsionen mit chondroblastischem

Subtyp (Abb. 2) oder fibroblastischem Subtyp (Abb. 3) lassen die Blickdiagnose oft weniger eindeutig zu. Oberflächenosteosarkome können bei sehr langsamem Wachstum und nicht immer eindeutigem Erscheinungsbild mit Exostosen verwechselt werden. (Abb. 4). Auch teleangiektatische Osteosarkome, die glücklicherweise selten sind, können große differenzialdiagnostische Probleme bereiten (Abb. 5). Sekundäre Osteosarkome als Folge einer vorangegangenen Bestrahlung oder eines lange bestehenden Morbus Paget (Abb. 6) zeigen eine ausgesprochen schlechte Prognose.

Etwa 10-20% der Osteosarkome sind zum Diagnosezeitpunkt bereits metastasiert, in 80-90% betrifft dies die Lunge (4). Besondere Beachtung sollte auch Knochenläsionen geschenkt werden, die sich proximal und distal oft in einigem Abstand zum Primärtumor befinden. Diese „Skip“-Metastasen oder -Läsionen sind bei etwa zwei Prozent aller Patienten vorhanden und nur erkennbar, wenn vor der geplanten Resektion eine dezidierte Untersuchung des gesamten betroffenen Skelettabschnittes (z. B. durch MRT) erfolgt (5).

Auch wenn es augenscheinlich nur in einer lokalisierten Form der Extremitäten auftritt, muss das Osteosarkom als systemische Erkrankung verstanden werden. Bis zur Einführung der Chemotherapie in den 70er-Jahren betrug die Überlebenschance trotz radikaler ablativer Therapie nur ca. 20% (6). Nachdem der hohe Stellenwert der Chemotherapie erkannt wurde, wird diese nun generell vor der Resektion (neoadjuvant)

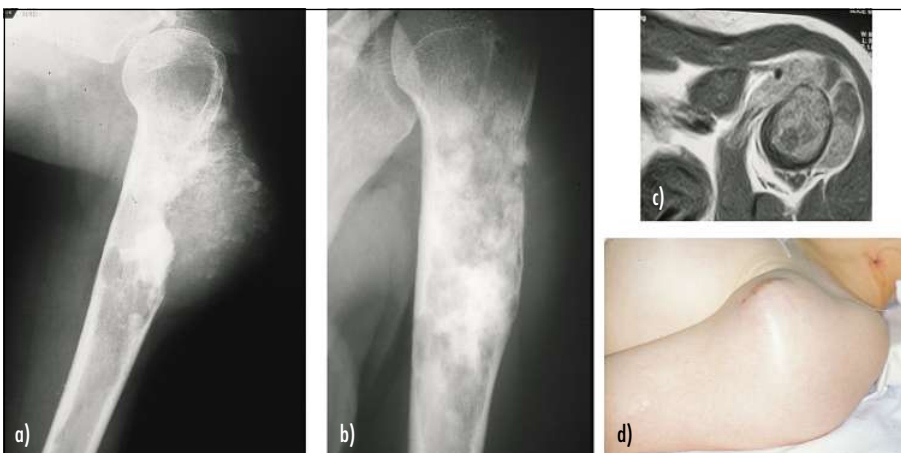


Abb. 1 Zentrales osteoblastisches Osteosarkom des proximalen Humerus bei einer 23-jährigen Patientin; Röntgenbild vor (a) und nach (b) der neoadjuvanten Chemotherapie; der Weichteilanteil – im MRT (c) und klinisches Bild mit Biopsienarbe vor der Resektion (d) – kann oft erheblich sein



Abb. 2 Chondroblastisches zentrales Osteosarkom des distalen Femurs bei 44-jährigem Patienten; Bildgebung zum Biopsiezeitpunkt

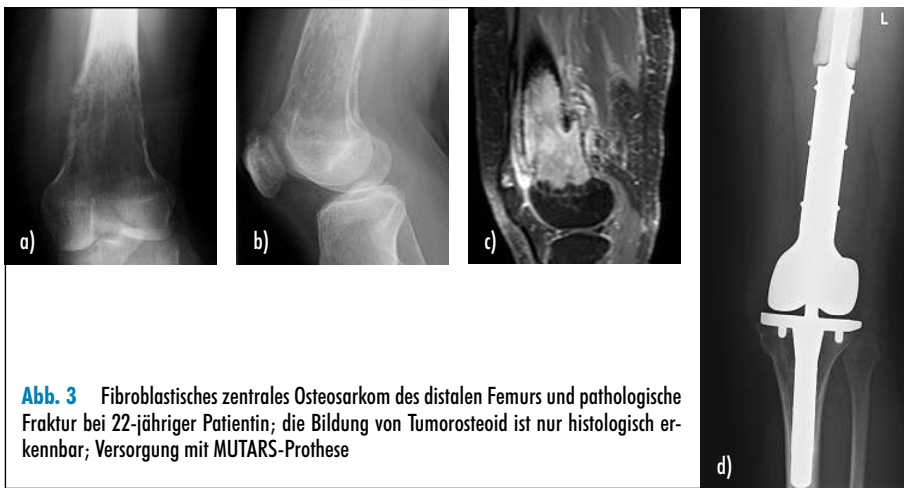


Abb. 3 Fibroblastisches zentrales Osteosarkom des distalen Femurs und pathologische Fraktur bei 22-jähriger Patientin; die Bildung von Tumorosteoid ist nur histologisch erkennbar; Versorgung mit MUTARS-Prothese

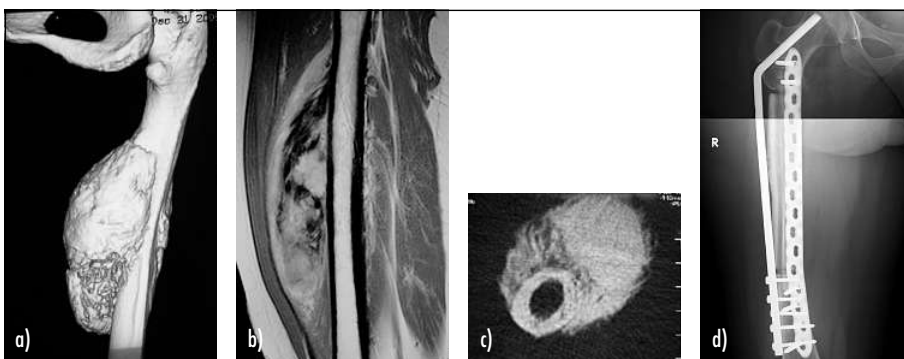


Abb. 4 Über Jahre gewachsenes periostales Osteosarkom des proximalen und mittleren Femurs bei 42-jähriger Patientin; Resektion des Femursegmentes, extrakorporale Radiatio mit 300 Gy, Reimplantation mit Augmentation durch eine vaskularisierte Fibula (Bild ein Jahr nach Therapie)

und nach der Resektion (adjuvant) durchgeführt. Eine Ausnahme stellen lediglich hochdifferenzierte (G1)-Osteosarkome dar, wie sie z. B. bei den juxtakortikalen Formen häufiger vorkommen. Aktuell erfolgt die Chemotherapie gemäß des European and American Osteosarcoma (EURAMOS-1)-

Protokolls (coss@olgahospital-stuttgart.de). Für Patienten, die älter als 40 Jahre sind, wird ein in seiner Intensität reduziertes Protokoll verwandt (EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study EURO-B.O.S.S.).

Aus den Ergebnissen der im deutschsprachigen Raum abgeschlossenen COSS-

Studien ließ sich damit ein Extremitäten-erhalt bei 70-80% aller Patienten bei einem Gesamtüberleben (zehn Jahre) von ca. 65% im primär nicht metastasierten und ca. 30% im primär metastasierten Stadium bei den ungünstigen aber typischen schlecht differenzierten Osteosarkomformen nachweisen (4). Wesentliche prognostische Bedeutung kommt dem Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie zu. Eine bei der Resektion ermittelte Nekroserate von 90% und mehr verbessert die Prognose hochsignifikant. Weitere wichtige günstige prognostische Parameter sind periphere Lage, Größe kleiner 1/3 des Extremitätendurchmessers und Vollständigkeit der chirurgischen Resektion. Die Lokalrezidivrate betrug dabei abhängig von der Lokalisation im Extremitätenbereich ca. 4-13% (distale Tibia – proximaler Femur).

Mehr und mehr Patienten aus den Anfangsjahren der Chemotherapie bis heute sind deshalb potentiell kurativ therapiert und stellen die behandelnden Chirurgen und Orthopäden aufgrund ihres meist jungen Alters und der erheblichen Defektgröße mit oft großen tumorendoprothetischem Ersatz langfristig vor erhebliche technische Herausforderungen (Abb. 7, Abb. 8). Insbesondere die Etablierung moderner modularer multiaxialer Prothesensysteme und die Erkenntnis der hohen Bedeutung der suffizienten Weichteildeckung haben hier in den letzten Jahrzehnten die Revisions- und sekundäre Amputationsrate wesentlich sinken lassen.

Ewing-Sarkom und primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)

Entsprechend der WHO-Klassifikation handelt es sich hier um Tumoren des Markraumes mit dicht gepackten kleinen einförmigen Zelltypen mit runden Kernen ohne scharfe Zytoplasmagrenzen oder prominente Nukleoli. Eine Gliederung des Tumorgewebes durch fibröse Septen ist häufig zu sehen (2). Seit der Erstbeschreibung durch Ewing als „diffuses Endotheliom“ gab es immer wieder Kontroversen über die His-

togenese der Läsion. Da eine Reihe von Tumoren mit ähnlichen Eigenschaften existieren, spricht man heute eher von einer Gruppe eng verwandter Läsionen, zu denen neben den beiden erwähnten auch das atypische Ewing-Sarkom, das periphere Neuroepitheliom und der Askin-Tumor der Brustwand gehören. Entscheidend ist das Ausmaß einer neuralen Differenzierung, die beim Ewing-Sarkom selbst am geringsten ausgeprägt ist (stets G3-Tumoren) (8). Die Gruppe insgesamt weist eine Reihe konsistenter chromosomaler Translokation auf, von denen die $t(11;22)(q24;q12)$ (EWS-FLI1-Fusion) mit 85% aller Fälle am häufigsten ist (9).

Etwa 25% der Tumoren finden sich im Femur, jeweils etwa 11% im Humerus, im Os ileum oder in der Tibia sowie an anderen Lokalisationen (10). Mehr als 75-90% aller Ewing-Sarkome treten vor dem 20. Lebensjahr auf. Bevorzugt werden dabei in typischer Weise die proximalen metadiaphysären Bereiche sowie der diaphysäre Bereich (10). Radiologisch zeigt sich ein hochpermeatives Wachstum ohne Matrixproduktion mit zum Teil erheblichen Weichteiltumoren. In einigen Fällen finden sich reaktive Knochenveränderungen mit Sklerosen (Abb. 9, Abb. 10) oder periostale lamelläre Reaktionen mit typischem Zwiebelschalenmuster. Die Röntgenmorphologie ist dabei einer Osteomyelitis durchaus ähnlich.

Das Ewing-Sarkom zeigt als extrem undifferenzierter Tumor mit hoch aggressivem Wachstum systemisch unbehandelt eine ausgesprochen schlechte Prognose. Trotz radikaler lokaler Resektion lag die bis Ende der 70er-Jahre erzielte Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von weniger als zehn Prozent und einem Überleben des ersten Jahres von weniger als 50% im frustrierten Bereich. Erst durch die Einführung der Chemotherapie durch Jürgens mit der Initiierung der ersten CESS-Studie ab 1981 ließ sich die Prognose erheblich verbessern (11). Aktuell werden die Patienten gemäß des EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups – Ewing Tumour Studies 1999 (Euro-E.W.I.N.G 99)-Protokolls behandelt (ewing@uni-muenster.de). Prinzipiell sieht das Protokoll dabei neben der neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie eine Resektion und/oder Bestrahlung des Tumors vor. Unter Zusam-

Abb. 5
Ausgedehntes teleangiektatisches Osteosarkom des mittleren Humerus bei 18-jährigem Patienten; Zustand vor Chemotherapie

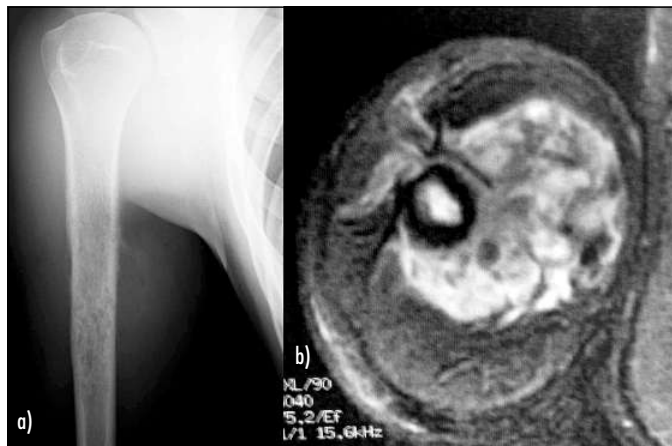


Abb. 6
74-jähriger Patient mit Morbus Paget, unbehandelt seit Jahrzehnten, und sekundärem Osteosarkom: ausgedehnte Vaskularisation der Kortikalis durch den Morbus Paget; Versorgung mit MUTARS-Prothese; Chemotherapie aufgrund des Allgemeinzustands nicht möglich; Tod 2 Jahre nach der Resektion an Lungenmetastasierung

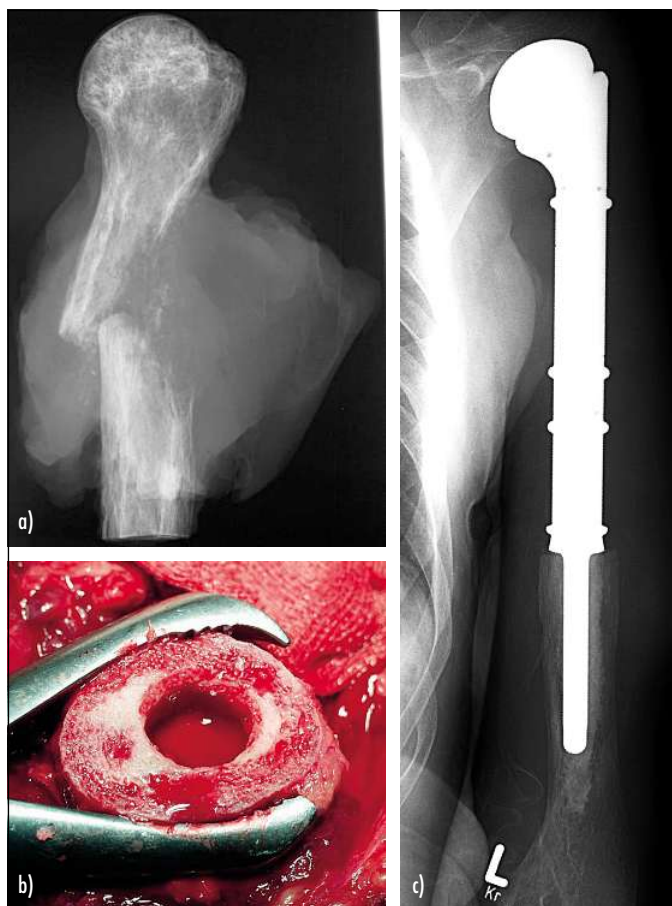


Abb. 7 Umkehrplastik bei Ewingsarkom des Femurs mit gutem funktionellen Ergebnis



Abb. 8 Moderne transkutan ohne Revisionseingriff verlängerbare Tumorprothese (Implantcast Xpand[®]) bei Läsionen des distalen Femurs im Wachstumsalter

menfassung der bisher publizierten Erkenntnisse verschiedener Arbeitsgruppen scheint die ausschließliche Chemo- und Strahlentherapie des Ewing-Sarkoms eine um etwa zehn Prozent reduzierte Prognose gegenüber einer Chemotherapie und vollständigen Resektion des Tumors aufzuweisen. Da in vielen Fällen jedoch vor allem



Abb. 9 Ewing-Sarkom der distalen Tibia bei 18-jähriger Patientin; sklerotische Knochenreaktion und ausgeprägter Weichteilanteil; nach Chemotherapie primär Strahlentherapie; bei Lokalrezidiv dann nochmalige Chemotherapie, Resektion, Autoklavierung des Resektates und OSG-Arthrodeese unterstützt durch die eingeschwenkte distale Fibula; die Patientin verstarb etwa eineinhalb Jahre nach der Operation an den Komplikationen einer Lungenmetastasierung



Abb. 10 Ewing-Sarkom der proximalen Tibia bei 38-jährigem Patienten; sklerotische Knochenreaktion und ausgeprägter Weichteilanteil; in der Vorgeschichte Kreuzbandplastik; aufgrund der bekannten Knieanamnese und den wenig ausgeprägten nativradiologischen Veränderungen, Diagnose verzögert gestellt; Resektion nach Chemotherapie Tumorprothese der proximalen Tibia

Läsionen mit schlecht resektablen Tumorsitz (Wirbelsäule, Becken) oder großem Tumolvolumen bestrahlt wurden, ist die Aussage umstritten. Andererseits finden sich Berichte von Sekundärmalignomen nach kombinierter Radiochemotherapie (12-14).

Einiges spricht deshalb dafür, vor allem bei nicht kurativ oder nur mit erheblichem funktionellen Defizit resektablen Tumoren die Strahlentherapie ohne zusätzliche Resektion der Läsion als lokales Verfahren einzusetzen. Patienten mit prognostisch un-

Tab. 3 Einteilung der Chondrosarkome

Einteilung der Chondrosarkome	
zentrales klassisches Chondrosarkom	75 %
juxtakortikales (periostales) Chondrosarkom	2 %
peripheres Chondrosarkom	15 %
extraossäres Chondrosarkom	5 %
Klarzellchondrosarkom	1 %
mesenchymales Chondrosarkom	2 %
dedifferenziertes Chondrosarkom	selten

günstigen Risikofaktoren, wie z.B. einem schlechten Ansprechen auf eine Chemotherapie, könnten von einer zusätzlichen Bestrahlung ebenfalls profitieren.

Generell zeigen die Daten der CESS 86 Studie, dass von jenen Patienten mit lokalisierter, also primär nicht metastasierter Erkrankung, nach zehn Jahren 57% noch am Leben waren. Insgesamt 52% erlitten dabei nie ein Krankheitsrezidiv. Von den 48% der Patienten mit Rezidiv der Erkrankung erlitten sieben Prozent ein Lokalrezidiv, 31 Prozent eine Metastasierung und vier Prozent beides. An vermuteten Komplikationen der Therapie starben zwei Prozent der Patienten, ein Prozent erlitt ein Zweitmalignom. Prognostisch ungünstig zeigten sich ein Tumolvolumen von mehr als 200 ml sowie ein schlechtes Ansprechen auf die Chemotherapie (15). In neueren Studien zeigte sich auch die EWS-FLI1-Fusion günstiger als andere chromosomale Fusionen (16).

Letzlich hat sich das Gesamtüberleben der Patienten mit Ewing-Sarkom in den letzten 20 Jahren wesentlich verbessert. Trotzdem bleibt die Prognose deutlich hinter jener von Patienten mit Osteosarkomen zurück.

Chondrosarkom

Die Gruppe der Chondrosarkome zeichnet sich durch die Fähigkeit der malignen Zellen aus, chondroide Matrix zu bilden. Zusätzlich kann es auch zur Ausbildung von Kalzifikationen oder myxoider Substanz kommen. Prinzipiell unterscheidet man primäre Chondrosarkome von sekundären,

Abb. 11

Chondrosarkom des rechten Beckens bei 46-jähriger Patientin; Tumorresektion (G2-Tumor) und Implantation einer Beckenteilersatzprothese



Abb. 12

Chondrosarkom des rechten Beckens bei 21-jähriger Patientin; der Tumor ist über Jahre gewachsen und wurde stets als „Exostose“ eingeschätzt



Abb. 13 Patient mit bisher unbekanntem M. Ollier (multiple Enchondrome): Entwicklung eines Chondrosarkoms am distalen Radius mit pathologischer Fraktur; Rekonstruktion mit gefäßgestielten Fibulaspan

z.B. auf dem Boden eines Enchondroms oder einer kartilaginären Exostose entstandene Läsionen. Das Spektrum der Chondrosarkome ist weit (Tab. 3), entscheidendes Kriterium ist jedoch die histologische Differenzierung des Tumors, die bei G1-Tumoren

mit chirurgischer Resektabilität eine exzellente Prognose, bei dedifferenzierten Chondrosarkomen eine äußerst ungünstige Prognose vorgibt.

Das klassische zentrale Chondrosarkom findet sich vor allem bei Patienten jenseits

des 30. Lebensjahres, das Haupterkrankungsalter liegt zwischen 40 und 60 Jahren. Prinzipiell sind jedoch auch Chondrosarkome bei Kindern und Jugendlichen möglich. In der Serie von 895 Patienten der Mayo-Clinic fanden sich fünf Patienten unter zehn Jahren und 43 Patienten (4,8%) im zweiten Lebensjahrzehnt (17). Seitens der Lokalisa-

tion überwiegt das Femur (23%), gefolgt von Becken (19%), Rippen und Humerus (je 10%) (18). Prinzipiell ist jedoch jegliche Lokalisation möglich. Nativradiologisch ist das Chondrosarkom lytisch und weist je nach Ausprägung einen unterschiedlichen Grad von Kalzifikationen auf. Gerade im Becken können kleinere Osteolysen auf-

grund der Darmgasüberlagerung dabei lange übersehen werden (Abb. 11). Große Läsionen können sich aber gerade dort aufgrund der lange Zeit nur wenig Probleme bereitenden Lokalisation entwickeln (Abb. 12). Sekundäre Chondrosarkome auf dem Boden eines Enchondroms sind ebenfalls in dieser Gruppe anzutreffen (Abb. 13). Seitens der Resektion ist primär ein weiterer Sicherheitsabstand anzustreben (Abb. 14), wobei jedoch oft im auch histologisch schwer zu entscheidenden Grenzbereich hin zum benignen Chondrom bei G1-Läsionen ein intraläsionales Vorgehen (Kürettage) diskutabel ist. Etwa 60% der Chondrosarkome sind hochdifferenziert (G1), 35% mittelgradig (G2) und lediglich ca. fünf Prozent schlecht differenziert (G3) (17).

Das juxtakortikale Chondrosarkom ist gewöhnlich gut differenziert und geht von der äußeren Oberfläche des Knochens aus. In der Regel findet sich eine ausgeprägte Kalzifikation. Typisches Lebensalter ist das dritte Lebensjahrzehnt (Abb. 15).

Extraossäre Chondrosarkome sind möglich. Typische Lokalisation ist die Trachea oder der Kehlkopf. Eine Lokalisation in den Weichteilen (myxoid) ist selten. Auch synoviale Chondrosarkome lassen sich in diese Gruppe einordnen (Abb. 16).

Periphere Chondrosarkome auf dem Boden einer tatsächlich vorliegenden Exostose sind ebenfalls selten, aber insbesondere bei Patienten mit multiplen kartilaginären Exostosen im Stammbereich ab dem dritten und vierten Lebensjahrzehnt häufiger anzutreffen (Abb. 17).

Klarzellchondrosarkome erhielten ihren Namen aufgrund der typischen Zellkonfiguration mit relativ klarem oder vakuoliertem Zytoplasma. 1976 von Dahlin und Unni erstbeschrieben, sind sie überwiegend epiphysär lokalisiert (Abb. 18). Typisches Erkrankungsalter ist das fünfte Lebensjahrzehnt (19). Oft bestehen die Symptome über Jahre bis zur Diagnose des Tumors. Die Malignität dieses Tumors wird unterschätzt. Er kann bis zu 10-15 Jahre nach dem Eingriff rezidivieren, eine pulmonale oder ossäre Metastasierung ist bekannt.

Das mesenchymale Chondrosarkom zeigt neben dem oft hochdifferenzierten Chondrosarkomanteil einen völlig undifferenzierten Rundzellanteil (biphasisch). Die

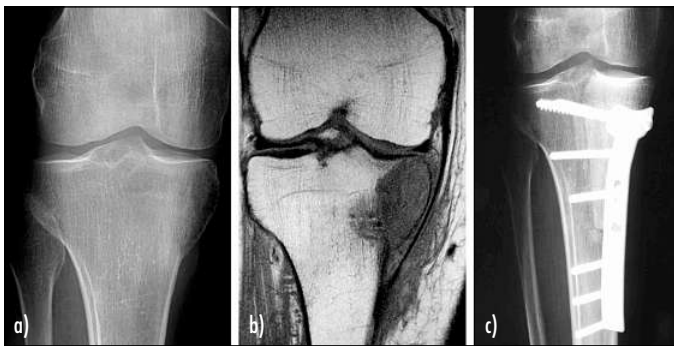


Abb. 14
Rein osteolytisches Chondrosarkom der proximalen Tibia bei 52-jährigem Patienten; Resektion und Allograftersatz der medialen Tibia; schmerzfreies, sehr gutes funktionelles Ergebnis fünf Jahre nach der Operation



Abb. 15
Periostales Chondrosarkom und pathologische Fraktur bei 31-jährigem Patienten; Resektion, Spaninterposition; tumorfrei nach mehr als zehn Jahren



Abb. 16
Synoviales Chondrosarkom bei einer 31-jährigen Patientin; initial als synoviale Chondromatose verkannt; extrakapsuläre Resektion, Tumorprothese des proximalen Humerus; tumorfrei acht Jahre nach der Resektion

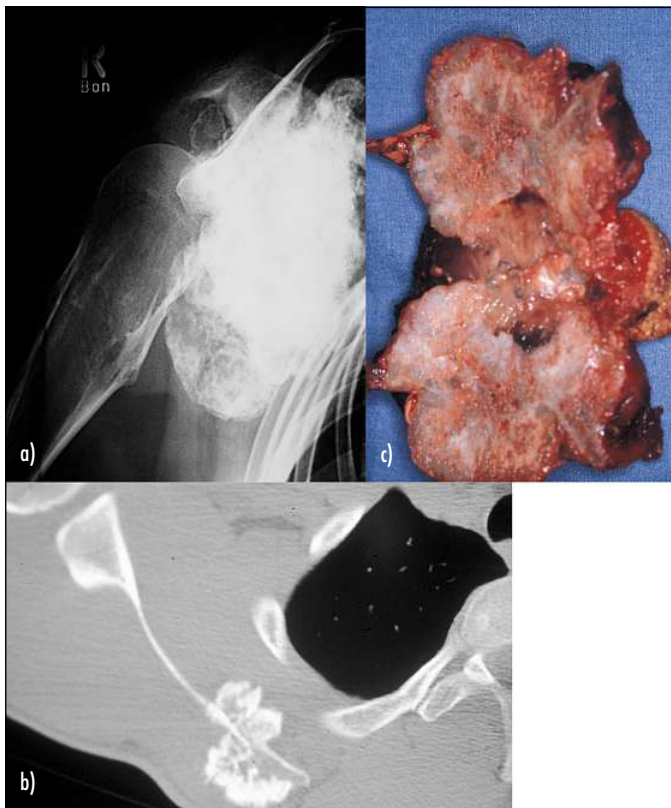


Abb. 17 Peripheres Chondrosarkom der Skapula auf dem Boden einer Exostose bei einer 33-jährigen Patientin mit multiplen kartilaginären Exostosen (a) und bei einem 20-jährigen Patienten mit isolierter kartilaginärer Exostose (b); Resektion in beiden Fällen (Histologie G1) ohne Probleme

Prognose wird wesentlich von letzteren bestimmt und entspricht der entsprechend differenzierter Weichteilsarkome.

Das dedifferenzierte Chondrosarkom ist ebenfalls biphasisch. Es stellt die Transformation eines niedrig malignen Chondrosarkoms in einen weitaus maligneren Tumor z. B. ein Fibrosarkom, ein anaplastisches Sarkom, MFH oder Osteosarkom dar. Typischerweise sind die Patienten etwa zehn Jahre über dem Altersdurchschnitt der klas-

sischen Chondrosarkompatienten. Die Klinik ist teilweise relativ lange verlaufend mit raschen Progress in der Endphase (Abb. 19).

Entscheidend in der Diagnostik aller Chondrosarkome ist die zusammenfassende Beurteilung von Klinik, Radiologie und Histologie. Wie im Kapitel der Enchondrome beschrieben, ist die histologische Zuordnung ausgesprochen schwierig, da der Mitosereichtum der Chondrome und das oft invasiv anmutende Wachstumsverhalten mit

z. B. möglicher Kortikalisdestruktion durchaus maligne imponieren kann. Seitens der Prognose kommt der Differenzierung, dem histologischen Grading, die entscheidende Bedeutung zu. G1-Tumoren metastasieren ausgesprochen selten, das Überleben der Patienten liegt nahe 100%. G2-Tumoren metastasieren häufiger, ihr 10-Jahres Überleben liegt zwischen 60 und 70%. G3-Tumoren sind mit ca. 40% 10-Jahresüberleben zwar noch günstiger als dedifferenzierte Chondrosarkome (20%), zeigen jedoch eine hohe Rate pulmonaler Metastasierung (20). Lokalisationen mit schlechter Resektabilität wie das Becken oder die Wirbelsäule sind prognostisch nachteilig. Entscheidende Bedeutung kommt den erzielbaren Resektionsstatus zu, da bis auf die undifferenzierten Formen eine lokale Bestrahlung oder eine Chemotherapie wenig Effizienz verspricht.

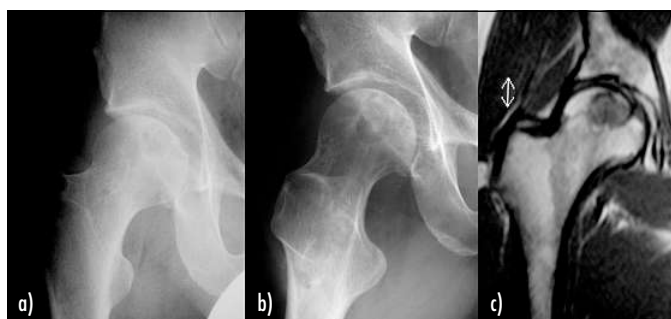


Abb. 18 Die Röntgenbilder zeigen ein Klarzellchondrosarkom des proximalen Femurs rechts; typische epiphysäre Lage

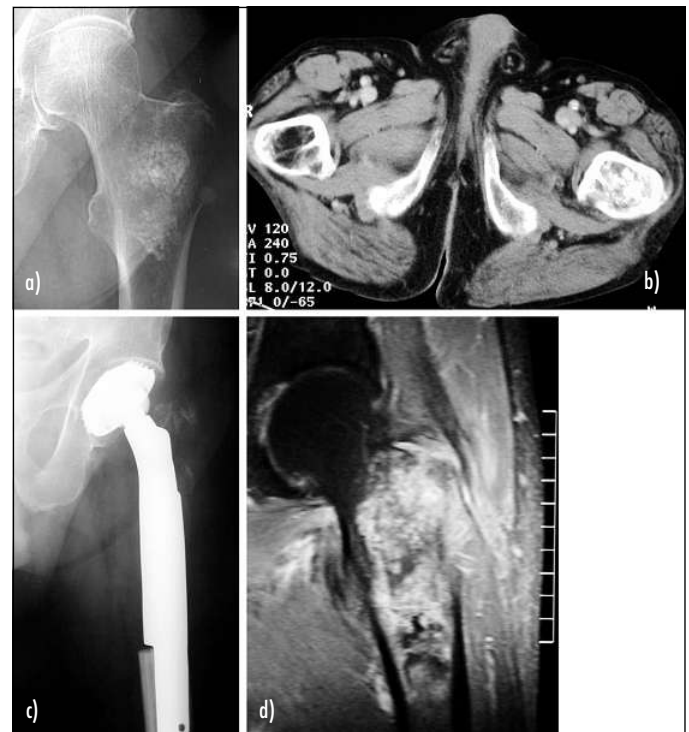


Abb. 19 Dedifferenziertes Chondrosarkom des proximalen Femurs links bei 73-jährigem Patienten; Resektion und Implantation einer Tumorprothese; Patient ist nach kurzem Verlauf an pulmonaler Metastasierung verstorben

Fazit für die Praxis

Primär maligne Knochentumoren sind selten. Intraläsionale Verfahren zur Versorgung pathologischer Frakturen sollten dringend vermieden werden. Die Biopsie der Läsion ist zur Planung der weiteren Therapie bis auf wenige Ausnahmen zwingend erforderlich. Osteosarkome und Ewing-Sarkome sind chemotherapiesensibel und werden vor einer geplanten Resektion und danach behandelt, Ewing-Sarkome sind strahlenempfindlich und können zusätzlich – oder selbener statt einer Resektion – bestrahlt werden. Chondrosarkome sind bis auf undifferenzierte Läsionen im klinischen Alltag weder strahlen- noch chemotherapieempfindlich und müssen im Gesunden reseziert werden. Lediglich hochdifferenzierte Läsionen können unter Umständen intraläsional versorgt werden.

Literatur

- Ries LAG, Karsay CL, Hankey BF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996. National Cancer Institute: Bethesda, MD.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, Hrsg. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002; 227–232.
- Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995; 75: 203–210.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
- Leavey PJ, Day MD, Booth T et al. Skip metastasis in osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 806–808.
- Rosen G, Marcove RG, Caparros G et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979; 43: 2163–2177.
- Winkelmann W. Extremitätenerhalt bei malignen Knochentumoren. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 19: 1270–1274.
- Jaffe R, Santamaria M, Yunis EJ et al. The neuroectodermal tumor of the bone. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 885–898.
- Aurias A, Rimbaut C, Buffe D et al. Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. *N Engl J Med* 1983; 309: 496–497.
- Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G. Knochentumoren. Klinik, Radiologie, Pathologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2003; 423–453.
- Jürgens H. Ewing-Sarkom bei Kindern und Jugendlichen: Planung einer kooperativen Therapie-studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (CESS 81). *Klin Pädiatr* 1981; 193: 254–257.
- Bacci G, Longhi A, Barbieri E et al. Second malignancy in 597 patients with ewing sarcoma of bone treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 517–520.
- Yock TI, Krailo M, Fryer CJ et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091-a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3838–3843.
- Dunst J. Die Rolle der Strahlentherapie in der Lokalbehandlung des Ewing-Sarkoms. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84: 1148–1151.
- Paulussen M, Ahrens S, Dunst J et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 6: 1818–1829.
- De Alva E, Kawai A, Healey JH et al. EWS-FLI1 transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1248–1255.
- Unni KK. Dahlin's Bone Tumors. General Aspects and Data on 11,087 Cases. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 71–115.
- Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G. Knochentumoren. Klinik, Radiologie, Pathologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2003; 375.
- Kumar R, David R, Cierney G. Clear cell chondrosarcoma. *Radiology* 1985; 154: 45–48.
- Sheth DS, Yasko AW, Johnson ME et al. Chondrosarcoma of the pelvis. Prognostic factors for 67 patients treated with definitive surgery. *Cancer* 1996; 78: 745–750.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr
Schwerpunkt Tumororthopädie, Orthopädische Klinik
Klinikum der LMU München, Standort Großhadern
Marchioninstraße 15
81377 München
Tel.: 089/70 95 67 82
Fax: 089/70 95 67 80
E-Mail: hans_roland.duerr@med.uni-muenchen.de
www.tumororthopaedie.de