

# Maligne Knochentumore des Erwachsenen

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Definition und Basisinformation</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Stadieneinteilung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Diagnostik</b> .....	<b>4</b>
3.1 Lokale Ausbreitungsdiagnostik .....	4
3.2 Biopsie .....	4
3.3 Systemische Ausbreitungsdiagnostik .....	5
<b>4 Osteosarkom (OS)</b> .....	<b>5</b>
4.1 Klassifikation und Häufigkeit.....	5
4.2 Lokalisation.....	5
4.3 Histologie.....	6
4.4 Prognose.....	6
4.5 Therapie.....	6
4.5.1 Operationsprinzipien.....	6
4.5.2 Strahlentherapie .....	7
4.5.3 Chemotherapie .....	7
4.5.3.1 Indikationen (Empfehlungsgrad A): .....	7
4.5.3.2 Therapiebeginn.....	7
4.5.3.3 Wahl der Chemotherapie .....	8
4.5.3.4 Postoperative Chemotherapie .....	8
4.5.3.5 Erhaltungstherapie .....	8
4.5.3.6 Therapie bei synchroner oder metachroner Metastasierung .....	8
4.5.3.7 Synchrone Metastasierung .....	8
4.5.3.8 Metachrone Metastasierung (siehe COSS-96-Protokoll) .....	8
4.6 Nachsorge.....	9
<b>5 Ewing-Sarkom(ES) / periphere (primitive) Neuroektodermale Tumore (PNET) [14 - 19]</b> .....	<b>9</b>
5.1 Klassifikation.....	9
5.2 Diagnostik.....	9
5.3 Stadieneinteilung:.....	9
5.4 Lokalisation.....	9
5.5 Prognose .....	10
5.6 Therapie.....	10
5.6.1 Lokale Tumorkontrolle.....	10
5.6.2 Systemtherapie .....	11
5.6.2.1 Induktionschemotherapie .....	11
5.6.2.2 Konsolidierungschemotherapie.....	11
5.7 Nachsorge.....	12

<b>6 Malignes fibröses Histiocytom des Knochens .....</b>	<b>12</b>
<b>7 Fibrosarkome des Knochens.....</b>	<b>12</b>
<b>8 Chondrosarkome (CS) .....</b>	<b>13</b>
8.1 Epidemiologie .....	13
8.2 Klassifikation und Histologie .....	13
8.3 Lokalisation.....	13
8.4 Prognose.....	13
8.5 Therapie.....	14
8.6 Nachsorge.....	14
<b>9 Literatur .....</b>	<b>14</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>16</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>17</b>

# Maligne Knochentumore des Erwachsenen

**Stand:** Mai 2011

## **Erstellung der Leitlinie:**

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Jochen Schütte, Jörg Thomas Hartmann, Rolf D. Issels, Peter Reichardt

## **1 Definition und Basisinformation**

Mittels multimodaler, interdisziplinärer Therapiekonzepte sind langfristige krankheitsfreie Überlebensraten von 50-70% erreichbar. Die Behandlung soll ausschließlich an Zentren mit einem in der Therapie dieser Tumoren erfahrenen Team und im Rahmen der aktuellen Studien erfolgen (EURAMOS 1, EURO-B.O.S.S. bzw. EURO-EWING 99).

Die Mehrzahl tritt im Kindesalter und während der Adoleszenz auf. Inzidenzen in dieser Altersgruppe:

- Osteosarkome: 2-3/106/Jahr; Häufigkeitsmaximum in der 2. Lebensdekade
- Ewing-Sarkome: 0,6/106/Jahr; Häufigkeitsmaximum in der 2. Lebensdekade

Die relativen Häufigkeiten sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

**Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung**

<b>Tumorentität</b>	<b>relative Häufigkeit</b>
Osteosarkom	40
Chondrosarkom	20
Ewing-Sarkom / periphere neuroektodermale Tumore (PNET)	8
Fibrosarkom	8
malignes fibröses Histiozytom des Knochens	2

## **2 Stadieneinteilung**

Die Basis der Stadieneinteilung ([Tabelle 3](#)) sind die TNM Klassifikation ([Tabelle 2](#)) und das Grading.

**Tabelle 2: TNM-Klassifikation [UICC/AJCC 2002]**

Klassifikation	Kriterium
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T1	Tumor ≤ 8 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 8 cm in größter Ausdehnung
T3	diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen
N0	keine regionären Lymphknoten-Metastasen
N1	regionäre Lymphknoten-Metastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Lunge
M1b	andere Fernmetastasen

**Grading:** Grad 1-4. Ewing-Sarkome sind immer G4

**Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien [UICC/AJCC 2002]**

Stadium	Grading	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
IA	G1, 2	T1	N0	M0
IB	G1, 2	T2	N0	M0
IIA	G3, 4	T1	N0	M0
IIB	G3, 4	T2	N0	M0
III	jedes G	jedes T	N0	M0
IVA	jedes G	jedes T	N0	M1a
IVB	jedes G	jedes T	N1	jedes M
IV		jedes T	jedes N	M1b

### 3 Diagnostik [1- 3]

#### 3.1 Lokale Ausbreitungsdiagnostik

- lokale Tumorausbreitungsdiagnostik vor (!) bioptischer Abklärung:
- konventionelle Röntgen-Aufnahmen
- Kernspintomographie oder Computertomographie
- Skelettszintigraphie
- ggfs. Angiographie in Abhängigkeit von Lagebeziehungen zu Gefäßen

#### 3.2 Biopsie

- Probe(Inzisions-) durch einen in der Sarkom-Chirurgie erfahrenen Operateur, der auch die spätere Operation durchführen wird.
- PE aus dem extraossalen Weichteiltumor meist ausreichend; Knochen-PE nur bei ausschließlich ossärer Tumorlokalisation (kleines, ovaläres Fenster); möglichst transmuskulärer Zugang (cave: extrakompartimentale Aussaat) (Empfehlungsgrad B)

- Der gesamte durch die PE und Drainagen entstehende Narbenbereich einschließlich Umgebungsgewebe muss später in toto mit dem Gesamtpräparat entfernt werden können
- CT-gesteuerte transkutane Nadelstanzbiopsien zur Initialdiagnostik nur in Einzelfällen an spezialisierten Zentren
- Möglichst osteopathologische Referenzbegutachtung (Anschriften über COSS-Studienzentrale Stuttgart; EURO-EWING-99-Studienzentrale, Brüssel, Münster)

### 3.3 Systemische Ausbreitungsdiagnostik

- Röntgen und CT, des Thorax
- ggfs. Sonographie, CT des Abdomens/Beckens
- Skelettszintigraphie
- Knochenmarkhistologie und Translokationsnachweis mittels PCR am KM-Aspirat (bei Ewing-Sarkomen/PNET, Details im Studienprotokoll EURO-EWING 99)
- Begleitdiagnostik bei Chemotherapie: Echokardiographie, Audiogramm

## 4 Osteosarkom (OS) [1- 13]

### 4.1 Klassifikation und Häufigkeit

Die Klassifikation und die relativen Häufigkeiten sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

**Tabelle 4: Klassifikation und Häufigkeit von Osteosarkomen**

Klassifikation	Subtyp	relative Häufigkeit (%)
zentrales (medulläres) Osteosarkom		80
	high-grade (klassisch)	75-80
	low-grade	< 2
peripheres (juxtakortikales) Osteosarkom		5-9
	parossal	4-6*
	periostal	≤ 2*
	high-grade surface	≤ 1*
kraniofaziales Osteosarkom		< 7
extraskellettales Osteosarkom		< 1
intrakortikales Osteosarkom		< 1
sekundäres Osteosarkom (z. B. radiogen, M. Paget)		< 1

Legende:

\* bezogen auf die Gesamtzahl von Osteosarkomen

### 4.2 Lokalisation

Die Lokalisationen und die relativen Häufigkeiten sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

**Tabelle 5: Lokalisation der Osteosarkome**

Klassifikation	Lokalisation
medulläres Osteosarkom	> 80 % in langen Röhrenknochen 45 % Femur 20 % Tibia 10 % Humerus meist metaphysär 50 % kniegelenksnah, metaphysär an Femur und Tibia
parossales Osteosarkom	meist metaphysär oder meta-/diaphysär an langen Röhrenknochen
periostales Osteosarkom	meist diaphysär an Femur und Tibia

### 4.3 Histologie

- zentrales, medulläres OS (hoher Malignitätsgrad):

osteoblastisch, chondroblastisch, fibroblastisch, gemischt, teleangiektatisch, kleinzellig

### 4.4 Prognose

Die Prognose von Osteosarkom-Patienten ist in [Tabelle 6](#) zusammengestellt.

**Tabelle 6: Prognose von Osteosarkom-Patienten**

Klassifikation	Prognose
klassisches zentrales (hochmalignes) Osteosarkom	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 Jahres ÜLR ausschließlich operativ behandelter Patienten maximal 20 %</li> <li>5 Jahres ÜLR mit (neo-) adjuvanter Chemotherapie 50-70 %</li> </ul>
parossales Osteosarkom	<ul style="list-style-type: none"> <li>in 70-80 % der Fälle niedriger Malignitätsgrad; dabei 5 Jahres ÜLR ca. 80 % nach adäquater Operation</li> </ul>
high grade surface Osteosarkom	<ul style="list-style-type: none"> <li>histologisch und prognostisch vergleichbar dem intramedullären Osteosarkom</li> <li>Indikation zur (neo-) adjuvanten Chemotherapie</li> </ul>
periostales Osteosarkom	<ul style="list-style-type: none"> <li>meist intermediärer Malignitätsgrad</li> <li>Markeinbruch bei 30-50 %</li> </ul>
niedrigmalignes, intraossäres OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 Jahres ÜLR von ca. 80 %</li> <li>meist ausschließlich operative Therapie</li> </ul>
kraniofaziales Osteosarkom	<ul style="list-style-type: none"> <li>nach R0 Resektion selten hämatogene Dissemination</li> <li>Nutzen für krankheitsfreies und Gesamtüberleben durch zusätzliche Chemotherapie nicht gesichert</li> </ul>

### 4.5 Therapie

Alle Patienten sollen in oder in Anlehnung an die laufenden Studien behandelt werden. Einzelheiten hinsichtlich prognostischer Parameter und der hieraus abgeleiteten Therapie-modalitäten s. dort.

#### 4.5.1 Operationsprinzipien

- Probeentnahme und definitive Operation nur an erfahrenen chirurgisch-onkologischen Zentren (im Rahmen der EURAMOS 1 und. EURO-B.O.S.S.-Studien operatives Konsiliarteam).
- Das Resektionsverfahren muss in onkologischer und funktioneller Sicht langfristig befriedigend sein.



- Chirurgisches Ziel ist die 'weite Resektion' (en bloc)
- Extremitätenerhaltende Operationen gehen - besonders nach inadäquatem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie - mit einem höheren Lokalrezidivrisiko einher (5-15%). Zugeständnisse an einen Funktionserhalt zu Lasten der Radikalität der Operation sind nicht zulässig!
- Lokalrezidive sind meist therapierefraktär mit letalem Ausgang

#### **4.5.2 Strahlentherapie**

Osteosarkome sind wenig strahlensensibel, daher keine Bestrahlungsindikation. Ausnahmen ggfs. bei unzureichender Resektabilität (kraniofaziale OS, OS des Stammskeletts nach interdisziplinärer Absprache)

#### **4.5.3 Chemotherapie**

Im Rahmen klinischer Studien (**Kontakt Zentrum**)

##### **4.5.3.1 Indikationen (Empfehlungsgrad A):**

EURAMOS-1

- hochmalignes Osteosarkom der Extremität oder des Achsenskeletts einschließlich sekundärer Osteosarkome. Juxtakortikale Osteosarkome und kraniofaziale Osteosarkome sind ausgeschlossen
- resektable Erkrankung (Metastasierung nicht ausgeschlossen!)
- Alter  $\leq 40$  Jahre
- Start Chemotherapie innerhalb 30 Tagen seit Biopsie

EURO-B.O.S.S.

- hochmaligner Knochentumor jeglicher Lokalisation: Osteosarkom („surface“ und zentral, primär und sekundär), MFH des Knochens, Leiomyosarkom des Knochens, dedifferenziertes Chondrosarkom, Angiosarkom des Knochens
- Alter 41-65 Jahre

Kraniofaziale, juxtacorticale, periostale OS nach Kontakt mit Studien-zentrale/ Zentrum für individualisierte Therapie

Primär klinisch evidente Metastasierung ist kein Ausschlussgrund für die Behandlung im Rahmen der entsprechenden klinischen Studien

##### **4.5.3.2 Therapiebeginn**

präoperative Chemotherapie wegen einer/s

- Erhöhung der Rate extremitätenerhaltender Operationen,
- Beurteilbarkeit und Reduktion des lokalen Rezidivrisikos entsprechend dem präoperativen Therapieansprechen (vor allem bei geplanter extremitätenerhaltender OP),
- Zeitgewinn für die OP-Planung und Bereitstellung von Endoprothesen,
- frühzeitigen Eradikation der okkulten Mikrometastasierung bei ca. 80% der Patienten.

### **4.5.3.3 Wahl der Chemotherapie**

Kombinationschemotherapie unter Einschluss von

- Adriamycin (ADM),
- Cisplatin (DDP) ±,
- Ifosfamid (IFS) ±
- hochdosiertem Methotrexat (HD-MTX)

### **4.5.3.4 Postoperative Chemotherapie**

- • Therapiefortführung entspr. Studienprotokoll (EURAMOS 1: risikoadaptiert: hochdosiertes Ifosfamid plus Etoposid bei schlechtem histologischem Ansprechen)
- gutes histologisches Tumoransprechen: 5-JÜR: 70-90%
- schlechtes histologisches Tumoransprechen (Nekroserate < 90%): 5-JÜR 40-60%; damit aber noch signifikant besser als bei Patienten ohne adjuvante Systemtherapie

### **4.5.3.5 Erhaltungstherapie**

keine (im Rahmen von EURAMOS 1 bei gutem Ansprechen randomisiert: IFN- $\alpha$  versus Kontrolle)

### **4.5.3.6 Therapie bei synchroner oder metachroner Metastasierung**

- • Der Nachweis einer synchronen oder metachronen hämatogenen Tumor dissemination schließt eine Heilung nicht a priori aus.
- Pulmonale oder andere, radiologisch erkennbare Metastasen lassen sich mit alleiniger Chemotherapie nur ausnahmsweise in eine dauerhafte komplette Remission überführen.
- Für eine langfristige Tumorfreiheit ist die zusätzliche operative Entfernung aller resektablen Tumorresiduen entscheidend.

### **4.5.3.7 Synchrone Metastasierung**

- Mittels primärer Chemotherapie kann eine objektive Remission bei 30-35% und bei einem Teil der primär inoperablen Patienten eine sekundäre Resektabilität erreicht werden.
- Postoperativ muss die Chemotherapie mit mehreren Therapiezyklen fortgeführt werden.
- • Mittels kombinierter chemotherapeutischer und nicht selten wiederholter operativer Behandlung können bei diesem Patientenkollektiv krankheitsfreie 5-JÜR von bis zu 50% erreicht werden.
- Auch bei  $\leq 10$  Lungenmetastasen werden noch 3-5-JÜR von 10-30% beschrieben.
- Die Therapie sollte im Rahmen der entsprechenden Therapieprotokolle (EURAMOS 1, EURO-B.O.S.S.) erfolgen.

### **4.5.3.8 Metachrone Metastasierung (siehe COSS-96-Protokoll)**

- langfristiges krankheitsfreies Überleben nach Chemotherapie meist nur nach zusätzlicher, häufig mehrfacher Metastasenentfernung erreichbar
- meist Durchführung einer prä- oder postoperativen Chemotherapie

- einen Beweis dafür, dass eine adjuvante Chemotherapie nach kompletter Metastasenresektion die Überlebensrate verbessert, gibt es nicht.
- die in einzelnen Studien berichteten 3-5 JÜR nach Thorakotomie ± Chemotherapie betragen 10-35%.
- nach Vorbehandlung mit ADM, DDP, IFS ± HD-MTX liegen die im Rezidiv mit Kombinationen wie z.B. Cisplatin/Carboplatin + Etoposid oder Ifosfamid + Etoposid, Ifosfamid + Adriamycin oder HD-IFS oder Topotecan+Etoposid beschriebenen Remissionsraten bei ca. 30%.
- zur Hochdosischemotherapie + KMT/PBSCT liegen bisher keine größeren, Erfahrungen vor.

## 4.6 Nachsorge

- entsprechend dem aktuellen EURAMOS 1/EURO-B.O.S.S.-Protokoll
- im übrigen Rö-Thorax-Untersuchungen während der ersten 2 Jahre nach Primärbehandlung ca. 6-12 wöchentlich; im 3.-5. Jahr in ca. 6--monatlichen Intervallen; 5-10. Jahr: 6-12 monatlich
- Kontrolle der Primärtumorregion analog (Rö, Sono, ggf. CT/MRT)

## 5 Ewing-Sarkom(ES) / periphere (primitive) Neuroektodermale Tumore (PNET) [14 - 19]

### 5.1 Klassifikation

- Gruppe verwandter Entitäten, die sich durch das Ausmaß neuronaler Differenzierung unterscheiden
- ES: hochmaligne anaplastische Tumoren neuroektodermaler Genese mit mesenchymaler Differenzierungsmöglichkeit
- die ES-Gruppe weist in der Regel eine Translokation t(11;22), seltener t(21;22) oder t(7;22) auf
- die Unterscheidung von ES und PNET beruht vorrangig auf dem Grad der Expression neuronaler Marker.

### 5.2 Diagnostik

siehe Kapitel 3. Diagnostik

### 5.3 Stadieneinteilung:

- lokal vs. metastasiert
- Ewing-Sarkome sind nur selten auf den Knochen beschränkt. Meist handelt es sich um den Knochen überschreitende Tumore.

### 5.4 Lokalisation

Die Lokalisationen und die relativen Häufigkeiten sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

**Tabelle 7: Lokalisation der Osteosarkome**

Klassifikation	Lokalisation
ES / PNET	60 % Extremitäten, meist metaphysennah 25 % Femur, davon 75 proximale Meta-/Diaphyse) 11 % Humerus 11 % Tibia 40 % Stammskelett 20 % Becken und Os sacrum Metastasen meist pulmonal oder ossär

Metastasen finden sich meist pulmonal oder ossär

## 5.5 Prognose

- infolge hoher Metastasierungsrate beträgt die 5-JÜR der ausschließlich lokal behandelten Patienten nur 10-20%
- 5-JÜR bei adäquat lokal und chemotherapeutisch behandelten Patienten mit nicht metastasierten Primärtumoren 50-75%
- Prognose abhängig von Primärtumorlokalisierung, Primärtumorgröße (-volumen), histologischem Ansprechen, Metastasierung (ossär < pulmonal), Art des Fusionstranskripts.
- In kleineren Studien wurden für Patienten mit primärer Metastasierung objektive Tumorremissionen von 60-90% und 3-5-JÜR von 20-50% beschrieben.
- Patienten mit ossärer Metastasierung weisen mit 3-5 JÜR von  $\leq$  10-20% eine ungünstige Prognose auf.

## 5.6 Therapie

- Tumore der Ewing-Sarkom-Gruppe werden international gleichartig behandelt.
- die interdisziplinäre Behandlung erfolgt in Deutschland möglichst im Rahmen des aktuellen Therapieprotokolls (derzeit EURO-EWING 99).

### 5.6.1 Lokale Tumorkontrolle

- • Ziel der Lokaltherapie ist die Sanierung des kompletten tumortragenden Kompartiments, incl. Knochen und Weichteile. Durch sorgfältige Selektion der Lokoregionalen Therapie-verfahren können die Lokalrezidivraten auf 5-10% gesenkt werden.
- Die lokale Tumorkontrollrate ist abhängig von Tumorlokalisierung und -größe, der Qualität von Operation und Bestrahlung sowie den Selektionskriterien für diese Maßnahmen.
- Kleine Tumoren weitgehend folgenlos radikal resezierbarer Knochen können ausschließlich operativ behandelt werden.
- Bei kleinen Tumoren ungünstiger Lokalisation werden mittels alleiniger Strahlentherapie lokale Kontrollraten von bis zu 80-85% erreicht.
- Strahlentherapieindikationen
  - kleine Tumoren
  - technische Irresektabilität
  - unzureichende Tumorregression auf präoperative Chemotherapie
  - postoperativ adjuvant
  - postoperativ additiv nach inkompletter Resektion
  - palliativ

hinsichtlich Details der Indikationen für eine Strahlentherapie, siehe „EURO-EWING 99“-Therapieprotokoll.

## **5.6.2 Systemtherapie**

### **5.6.2.1 Induktionschemotherapie**

Unabhängig von den vorhandenen Risikofaktoren werden im Rahmen des EURO-EWING 99'-Protokolls zunächst 6 Therapiezyklen mit Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid („VIDE“) durchgeführt. Hieran schließt sich die lokale Tumorbehandlung, meist in Form einer Operation, an. Die Konsolidierungstherapie erfolgt entsprechend den individuellen Risikofaktoren; hierzu zählen das histopathologische Tumoransprechen bei resektablen Tumoren (gut: < 10% viable Zellen; ungenügend:  $\geq$  10% viable Tumorzellen), das Tumolvolumen (< vs.  $\geq$  200 ml) bei lokalisierten, primär resezierten oder nicht-resektablen Tumoren mit späterer Radiotherapiemöglichkeit, Primärtumoren mit früher Strahlentherapie, die primäre pleurale/pulmonale Metastasierung oder eine Knochen bzw. Knochenmark bzw. multifokale Metastasierung.

### **5.6.2.2 Konsolidierungschemotherapie**

#### **Resektable lokalisierte Tumoren**

nach Induktionschemotherapie (s.o.) und Operation erfolgen auf der Basis des histopathologischen Therapieansprechens nach einem weiteren VAI Zyklus:

- gutes Ansprechen: Randomisation (R1) zwischen 7 Zyklen VAC  $\pm$  Strahlentherapie oder 7 Zyklen VAI  $\pm$  Strahlentherapie (Cave: bei cervikaler Radiotherapie kein HD-Busulfan)
- schlechtes Ansprechen: Randomisation (R2<sub>loc</sub>) zwischen 7 Zyklen VAI  $\pm$  Strahlentherapie oder Hochdosischemotherapie mit Busulfan und Melphalan  $\pm$  Strahlentherapie (Cave: s.o.)

#### **Lokalisierte, primär resezierte oder unresezierbare Tumoren mit späterer Strahlentherapiemöglichkeit**

- Tumolvolumen < 200 ml: Randomisation (R1) zwischen 7 Zyklen VAC  $\pm$  Strahlentherapie oder 7 Zyklen VAI  $\pm$  Strahlentherapie
- Tumolvolumen  $\geq$  200 ml: Randomisation (R2<sub>loc</sub>) zwischen 7 Zyklen VAI  $\pm$  Strahlentherapie oder Hochdosischemotherapie mit Busulfan und Melphalan  $\pm$  Strahlentherapie (Cave: s.o.)

#### **Lokalisierte Tumoren mit frühzeitiger Strahlentherapie**

- Tumolvolumen < 200 ml: Randomisation (R1) zwischen 7 Zyklen VAC oder 7 Zyklen VAI
- Tumolvolumen  $\geq$  200 ml:
  - Extremitätentumoren: Randomisation (R2<sub>loc</sub>) zwischen 7 Zyklen VAI oder Hochdosischemotherapie mit Busulfan und Melphalan (Cave:s.o.)
  - Tumoren der Körperachse: 7 Zyklen VAI oder experimentelle Therapie

#### **Synchrone pulmonale/pleurale Metastasierung**

Nach Induktionschemotherapie (s.o.) Randomisation (R2<sub>pulm</sub>) zwischen 7 Zyklen VAI plus Lungenbestrahlung oder Hochdosischemotherapie mit Busulfan und Melphalan, gefolgt von Operation  $\pm$  Strahlentherapie (Cave: s.o.)

## **Extrapulmonale Metastasierung (z.B. Knochen/-mark)**

Nach Induktionschemotherapie (6 x VIDE oder experimentelle Therapiestudien) und evtl. Operation des Primärtumors alternative Konsolidierungstherapien:

- Hochdosischemotherapie mit Busulfan/Melphalan oder 2 Zyklen Melphalan / Etoposid
- experimentelle Phase II-Studien

## **5.7 Nachsorge**

Entsprechend dem EURO-EWING 99-Protokoll; im Übrigen siehe Abschnitt 4 'Osteosarkom'

## **6 Malignes fibröses Histiozytom des Knochens [1- 3][20, 21]**

- 1-5% aller malignen Knochentumoren
- Geschlechtsverteilung: m/w: 60/40%
- Alterverteilung: Männer: 4.-6. Dekade; Frauen: 2.-3. Dekade
- bis zu 20% auf dem Boden einer ossären Vorerkrankung
- Histologie: überwiegend fibroblastisch (60%), überwiegend histiozytär/xanthomatös, Riesenzelltyp, myxoid
- Lokalisation: meist Femur und Tibia (60%), gefolgt von Humerus und Os ilium
- 5-JÜR nach ausschließlich lokaler Behandlung 20-50%.
- In Analogie zur Behandlung der OS wurde in einigen Studien eine prä- und post-operative Chemotherapie durchgeführt (siehe auch COSS-96-Protokoll). Dabei fand sich ein den Osteosarkomen vergleichbares histopathologisches Tumorsprechen.
- Die mittels lokaler Tumorbehandlung sowie prä- und postoperativer Chemotherapie erreichten 3-5-JÜR betragen 50-70%. Die verwendeten Chemotherapieregime waren Cisplatin/ADM, HD-MTX/ADM/VCR/BCD, HD-MTX/ADM/ Carboplatin oder HD-MTX/ADM/IFS
- **Aktuell:** Therapie im Rahmen des EURO-B.O.S.S. Protokolls (41.-65. Lj.)

## **7 Fibrosarkome des Knochens [1- 3][22]**

- Alterverteilung: 2.-7. Dekade, Geschlechtsprädisposition: nicht bekannt
- Lokalisation: Femur 30%, Tibia 15-20%, Humerus 10%, Schädel 10%; meist metaphysär oder meta-/diaphysär
- Unterscheidung zentrale/medulläre vs. periphere/periostale Tumoren.
- In ca. 20% als Sekundärtumoren nach Strahlentherapie, bei M. Paget oder ossären Riesenzelltumoren
- 5- bzw. 10-JÜR nach ausschließlich lokaler Therapie (OP ± Bestrahlung) ca. 25-34% bzw. 20-28%.
- periostale Tumoren haben eine günstigere Prognose als intramedulläre (10-JÜR: 48% vs. 20%).
- 5-JÜR abhängig von Malignitätsgrad: G1: 64%; G2: 41%; G3: 23%
- Obwohl eine eindeutige Therapieempfehlung aufgrund der meist anekdotischen Daten nicht möglich ist, erscheint es sinnvoll, die Therapie entsprechend dem histopathologischen Malignitätsgrad zu gestalten: radikale Resektion; Nachbestrahlung bei G2/3 Tumo-

ren sowie bei G1-Tumoren nach nicht radikaler Resektion oder Irresektabilität (**Empfehlungsgrad C**).

- **Aktuell:** bei hochmalignen Tumoren sollte die Behandlung im Rahmen des EURO-B.O.S.S. Protokolls erfolgen. Bei niedrig malignen Tumoren ist eine Chemotherapie nicht indiziert.

## 8 Chondrosarkome (CS) [1- 3][23- 26]

### 8.1 Epidemiologie

- ca. 20% der malignen Knochentumoren
- Altergipfel 6. Dekade
- Chondrosarkome Grad 3 gehäuft unter 30. Lebensjahr
- Geschlechtsprädisposition (Pat. < 30 J.): m/w: 1,5/1

### 8.2 Klassifikation und Histologie

- primär vs. sekundär
- zentral vs. peripher
- Primäre CS:
  - zentrales CS
  - juxtakortikales (periostales) CS
  - mesenchymales CS
  - dedifferenziertes (histol. Grad 4) CS
  - Klarzell-CS
  - Malignes CS (?)
- Histopathologisch werden üblicherweise 4 Malignitätsgrade (G 1-4) unterschieden, wobei > 85% einen Malignitätsgrad 1 oder 2 aufweisen.

### 8.3 Lokalisation

- Becken ca. 25%, Femur ca. 25%, Schultergürtel ca.15%, Rippen ca. 10%.
- Röhrenknochen, meist metaphysär mit diaphysärer Ausbreitung

### 8.4 Prognose

- Metastasierungsrate ca. 5% für G1-Tumoren, 17-27% für G2- und 40-85% für G3/4-Tumoren.
- Aufgrund der langsamen Progressionstendenz der zumeist niedrig- oder intermediär malignen Tumoren finden sich 20-30% der Rezidive oder Tumorprogressionen (nach inkompletter Resektion) erst nach > 5-10 Jahren
- Prognostische Faktoren sind neben dem Malignitätsgrad die Tumorlokalisation, die Tumorgöße und der Ploidiestatus.
- Die 10-JÜR betragen 47-77% für Grad 1-, 38-59% für Grad 2- und 15-36% für Grad 3-Tumoren.
- Die dedifferenzierten und mesenchymalen Chondrosarkome sind durch eine den hochmalignen Weichteilsarkomen vergleichbar rasche hämatogene Progression und eine 5-JÜR < 20% gekennzeichnet.

## 8.5 Therapie

Patienten in der Altersgruppe 41-65 Jahre mit dedifferenzierten Chondrosarkomen sollen im Rahmen des EURO-B.O.S.S. Protokolls behandelt werden.

Wenn möglich komplette Tumorresektion.

- bei inoperablen oder nicht weit im Gesunden resezierten Tumoren Strahlentherapie erwogen werden. Hierdurch kann in 30-50% der Fälle eine 3-5jährige und in einzelnen Fällen möglicherweise eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle erreicht werden. Als Strahlenquelle werden Photonen verwendet; im Fall schädelbasisnaher Tumoren kann mittels Protonen im Einzelfall eine günstigere Dosisverteilung erreicht werden
- Indikationen für eine zytostatische Chemotherapie
  - in palliativer Intention bei metastasierten hochmalignen, dedifferenzierten oder mesenchymalen CS mit nachgewiesener Tumorprogression (in Anlehnung an die Therapieempfehlungen für hochmaligne Weichteilsarkome)
  - ggf. adjuvant nach kompletter Resektion hochmaligner CS (Ausnahme: dedifferenzierte CS, s.o.) aufgrund der  $\geq 80\%$ igen Metastasierungsrate innerhalb von 5 Jahren; die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie ist bei dieser Indikation infolge der geringen Tumorinzidenz jedoch nicht durch kontrollierte Studien gesichert.

## 8.6 Nachsorge

Lokal und systemisch entsprechend dem Malignitätsgrad: bei G1/2-Tumoren alle 4-6 Monate; bei G3/4-Tumoren ca. alle 2-4 Monate.

## 9 Literatur

1. Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G: Knochentumoren. Klinik, Radiologie, Pathologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage, 1998.
2. Huvos AG: Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Prognosis. WB Saunders Co., Philadelphia, 1991.
3. Hartmann JT and Kopp HG: Bone sarcomas. In Giaccone G, Schilsky, R, Sondel P: Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers Annual 23. Soft tissue and bone sarcomas. Elsevier 2005.
4. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Longhi A, Mercuri M, Capanna R, Donati D, Lari S, Forni C, DePaolis M: Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. Eur J Cancer 37:2030-2039, 2001. [PMID:11597381](#)
5. Bielack S, Kempf-Bielack B, Schwenzer D, Birkfellner T, Delling G, et al.: Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the Cooperative osteosarcoma study group COSS of 925 patients Klin Padiatr 211:260-270, 1999. [DOI:10.1055/s-2008-1043798](#)
6. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J: Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. J Clin Oncol 5:21-26, 1987. [PMID:3543236](#)
7. Voute PA, Souhami RL, Nooij M, Somers R, Cortes-Funes H, van der Eijken JW, Pringle J, Hogendoorn PC, Kirkpatrick A, Uscinska BM, van Glabbeke M, Machin D, Weeden S: A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup (EOI). Ann Oncol 10:1211-1218, 1999. [PMID:15086339](#)



8. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Ferrari S, Bertoni F, Versari M, Picci P: Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer* 41:2079-2085, 2005. [DOI:10.1016/j.ejca.2005.03.036](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.03.036)
9. Kager L, Zoubek A, Pötschger U et al.: Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*, 21: 2011-2018, 2003. [DOI:10.1200/JCO.2003.08.132](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.132)
10. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M et al.: Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 23: 2004-2011, 2005. [DOI:10.1200/JCO.2005.06.031](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.031)
11. Smeland S, Müller C, Alvegard TA et al.: Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 39: 488-494, 2003. [PMID:12751380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12751380/)
12. Longhi A, Pasini E, Bertoni F et al.: Twenty-year follow-up of osteosarcoma of the extremity treated with adjuvant chemotherapy. *J Chemother* 16: 582-588, 2004. [PMID:15700851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15700851/)
13. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, Nooij M, Spooner D, Bramwell VH, Wierzbicki R, Malcolm AJ, Kirkpatrick A, Uscinska BM, Van Glabbeke M, Machin D: Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 350:911-917, 1997. [PMID:9314869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9314869/)
14. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voute PA, Gardner H, Craft AW: Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 18:3108-3114, 2000. [PMID:10963639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963639/)
15. Kushner BH, Meyers PA: How Effective Is Dose-Intensive / Myeloablative Therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone Marrow? The Memorial Sloan-Kettering Experience and a Literature Review. *J Clin Oncol* 19: 870-880, 2001. [PMID:11157041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157041/)
16. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, et al.: Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol* 9:275-281, 1998. [PMID:9602261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9602261/)
17. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R, et al.: Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 19:1818-1829, 2001. [PMID:11251014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251014/)
18. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M et al.: High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* 19: 2812-2820, 2001. [PMID:11387352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11387352/)
19. Grier, H.E., et al.: Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. *N Engl J Med* 348: 694-701, 2003
20. Bielack SS, Schroeders A, Fuchs N, Bacci G, Bauer HC, et al.: Malignant fibrous histiocytoma of bone: a retrospective EMSOS study of 125 cases. *European Musculo-Skeletal Oncology Society. Acta Orthop Scand* 70:353-360, 1999. [PMID:12594313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594313/)
21. Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, Whelan J, Craft AW, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study. *J Clin Oncol* 17:3260-3269, 1999. [PMID:10506628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10506628/)

22. Papagelopoulos PJ, Galanis E, Frassica FJ, Sim FH, Larson DR, Wold LE: Primary fibrosarcoma of bone. Outcome after primary surgical treatment. Clin Orthop 373:88-103, 2000. [PMID:10810466](#)
23. Rizzo M, Ghert MA, Harrelson JM, Scully SP: Chondrosarcoma of bone: analysis of 108 cases and evaluation for predictors of outcome. Clin Orthop 391:224-233, 2001. [PMID:11603673](#)
24. La Rocca RV, Morgan KW, Paris K, Baeker TR: Recurrent chondrosarcoma of the cranial base: a durable response to ifosfamide-doxorubicin chemotherapy. J Neurooncol 41:281-283, 1999. [PMID:10359148](#)
25. Mitchell AD, Ayoub K, Mangham DC, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM: Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma. J Bone Joint Surg Br 82:55-61, 2001. [PMID:10697315](#)
26. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B et al.: Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. J Bone Joint Surg Am 86-A: 2412-2418, 2004. [PMID:15523031](#)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Jochen Schütte**

Überörtliche Schwerpunktpraxis für  
Hämatologie/Onkologie/ambulante Tumorthherapie  
Düsseldorf-Oberhausen  
Schadowstr. 80  
40212 Düsseldorf  
[jochen.schuette@uni-due.de](mailto:jochen.schuette@uni-due.de)

### **Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Thomas Hartmann**

Katholische Hospitalvereinigung Ostwestfalen  
Franziskus Hospital Bielefeld  
Klinik für Hämatologie, Onkologie  
und Immunologie  
Kiskerstr. 26  
33615 Bielefeld  
[joerg.hartmann@franziskus.de](mailto:joerg.hartmann@franziskus.de)

### **Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Rolf D. Issels**

Klinikum der Universität München  
Campus Großhadern  
Medizinische Klinik III  
c/o Sekretariat Prof. Lindner  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
[rolf.issels@med.uni-muenchen.de](mailto:rolf.issels@med.uni-muenchen.de)

### **PD Dr. med. Peter Reichardt**

HELIOS Klinikum Berlin-Buch  
Klinik für Interdisziplinäre Onkologie  
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg  
Schwanebecker Chaussee 50  
13125 Berlin  
[peter.reichardt@helios-gesundheit.de](mailto:peter.reichardt@helios-gesundheit.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen