

*S. Bielack<sup>1,2,3,4</sup>, S. Hecker-Nolting<sup>1</sup>, C. Blattmann<sup>1</sup>, M. Nathrath<sup>5,6</sup>, T. von Kalle<sup>7</sup>, T. Wirth<sup>8</sup>, H. Jürgens<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Klinikum Stuttgart, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin – Olgahospital, Pädiatrie 5 (Onkologie, Hämatologie, Immunologie), Stuttgart, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, <sup>3</sup>Abteilung für Pädiatrie, St. Anna Kinderspital, Medizinische Universität, Wien, <sup>4</sup>Children's Cancer Research Institute CCRI, Wien, <sup>5</sup>Klinikum Kassel, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Kassel, <sup>6</sup>Kinderklinik der Technischen Universität München, München, <sup>7</sup>Klinikum Stuttgart, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin – Olgahospital, Radiologisches Institut, Stuttgart, <sup>8</sup>Klinikum Stuttgart, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin – Olgahospital, Orthopädische Klinik, Stuttgart.*

30. Mai 2016

---

## Therapie von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Osteosarkom

**Osteosarkome sind typische Krebserkrankungen des Jugend- und jungen Erwachsenenalters, die in der Regel eine Extremität betreffen. Aufgrund des hohen Risikos einer (pulmonalen) Dissemination schließt der kurative Therapieansatz sowohl lokale wie systemische Elemente ein, letztere in Form einer Mehrmittel-Chemotherapie. Die Kombination aus Hochdosis-Methotrexat, Adriamycin (Doxorubicin) und Cisplatin (MAP) gilt als ein möglicher Therapiestandard. Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben Fortschritte der Bildgebung und der chirurgischen Rekonstruktionstechniken zum immer weiter zunehmenden Einsatz extremitätenerhaltender Operationen selbst bei jungen Patienten geführt. Im Vergleich hierzu gab es trotz mehrerer erfolgreich abgeschlossener, multizentrischer prospektiver Studien kaum Änderungen der systemischen Therapie. Die Heilungsrate stagniert bei etwa 60%. Weitere Zugewinne sind wahrscheinlich vor allem mit Hilfe eines besseren Verständnisses der Tumorbiologie zu erwarten.**

Osteosarkome sind typische Krebserkrankungen des Jugend- und jungen Erwachsenenalters, die in der Regel eine Extremität betreffen. Aufgrund des hohen Risikos einer (pulmonalen) Dissemination schließt der kurative Therapieansatz sowohl lokale wie systemische Elemente ein, letztere in Form einer Mehrmittel-Chemotherapie. Die Kombination aus Hochdosis-Methotrexat, Adriamycin (Doxorubicin) und Cisplatin (MAP) gilt als ein möglicher Therapiestandard. Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben Fortschritte der Bildgebung und der chirurgischen Rekonstruktionstechniken zum immer weiter zunehmenden Einsatz extremitätenerhaltender Operationen selbst bei jungen Patienten geführt. Im Vergleich hierzu gab es trotz mehrerer erfolgreich abgeschlossener,

multizentrischer prospektiver Studien kaum Änderungen der systemischen Therapie. Die Heilungsrate stagniert bei etwa 60%. Weitere Zugewinne sind wahrscheinlich vor allem mit Hilfe eines besseren Verständnisses der Tumorbiologie zu erwarten.

## **Epidemiologie**

Osteosarkome sind typische Malignome Adoleszenter und junger Erwachsener, männliche Patienten sind häufiger betroffen als weibliche (1). Die Mehrzahl der Osteosarkome junger Menschen entsteht „zentral“, d.h. im Knochen, und ist hochmaligne (2). Seltener juxtakortikale Varianten können niedrig- (parosteales Osteosarkom), intermediär- (periosteales Osteosarkom) oder hochmaligne (hochmalignes Oberflächenosteosarkom) sein. Parosteale und periosteale Osteosarkome werden in der Regel ausschließlich operativ behandelt, hochmaligne Oberflächenosteosarkome wie die üblicheren hochmalignen zentralen Osteosarkome multimodal. Das Gleiche gilt für hochmaligne Osteosarkome, die als Zweitmalignome z.B. nach Radiotherapie oder bei familiärer Krebsprädisposition wie bei hereditärem Retinoblastom oder im Rahmen eines Li-Fraumeni-Syndroms auftreten (1).

Osteosarkome junger Menschen entstehen überwiegend gelenknah in den langen Röhrenknochen. Das distale Femur, die proximale Tibia, der proximale Humerus und die proximale Fibula sind, in absteigender Rangfolge, die meistbetroffenen Lokalisationen. In Summe ist damit das Knie bei etwa zwei Drittel aller Patienten betroffen. Osteosarkome des Rumpfes oder Schädels treten selten bei Kindern und Jugendlichen auf und machen erst bei älteren Patienten einen größeren Anteil der Osteosarkome aus.

Sichere Primärmetastasierung wird nur bei 10-15% der Patienten entdeckt. Bei alleiniger Lokaltherapie des Primärtumors entwickeln aber etwa 90% kurzfristig metastatische Rezidive und sterben daran. Weitaus am häufigsten von primären wie sekundären Metastasen ist mit über 80% die Lunge betroffen, viel seltener kommt es zu Knochenmetastasen, die als Fern- oder Skip-Metastasen (im gleichen Knochen wie der Primärtumor) auftreten können. Lymphknotenmetastasen sind sehr selten, Fernmetastasierung in andere Organe kommt allein kaum vor, wenn, dann eher zusätzlich zu fortgeschrittener pulmonaler und/oder ossärer Metastasierung (1-4).

## **Klinik: Unspezifisch und lange unspektakulär**

Patienten mit Osteosarkom wirken bei Diagnose meist kerngesund, klagen jedoch über Schmerzen im Bereich eines Gelenks, meist des Knies oder der Schulter. Diese treten typischerweise zunächst bei Belastung auf und werden oft mit einem Bagateltrauma in Verbindung gebracht. Später kommt es zu starken Dauerschmerzen, die den Betroffenen nachts den Schlaf rauben. Die ebenfalls typische Schwellung mit nachfolgender Bewegungseinschränkung der betroffenen Gelenkregion wird meist erst mehrere Wochen später manifest. Allgemeines Krankheitsgefühl und Allgemeinsymptome deuten auf eine fortgeschrittene Erkrankung hin, Atemnot auf ausgedehnte pulmonale Metastasierung.

Wird die Verdachtsdiagnose eines Knochensarkoms gestellt, so sollte umgehend die Vorstellung an einem erfahrenen Zentrum erfolgen, damit dort ohne Verzug die geeigneten diagnostischen und therapeutischen Schritte in die Wege geleitet werden können (1). Für Patienten im Alter unter 18 Jahren schreibt die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Kinderonkologie bereits bei Verdacht die Zuweisung an ein pädiatrisch

onkologisches Zentrum vor (5).

## **Diagnostik**

### *Labor*

Im Labor finden sich keine osteosarkomspezifischen Veränderungen. Erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase und der Laktatdehydrogenase im Serum gelten als prognostisch ungünstig (1).

### *Bildgebung der Primärtumorregion*

Die Bildgebung des Primärtumors kann sich meist auf zwei Verfahren beschränken: Die konventionelle Röntgenuntersuchung in mehreren Ebenen beschreibt die ossären Veränderungen, die Magnetresonanztomographie (MRT) die Tumorausdehnung im Markraum und in den Weichteilen sowie die Beziehung zu umliegenden anatomischen Strukturen wie Nerven und Gefäßen. Wichtig ist, den gesamten betroffenen Knochen und die angrenzenden Gelenke in die Bildgebung einzubeziehen, um Skip-Metastasen zu entdecken (1, 6). Auf eine Computertomographie (CT) der Primärtumorregion kann meist verzichtet und so Strahlenexposition vermieden werden.

### *Bildgebung zur Suche nach Metastasen*

Die Metastasensuche fokussiert sich überwiegend auf die Lunge und schließt konventionelle Röntgenuntersuchungen in mehreren Ebenen und eine mit ausreichend geringer Schichtdicke gefahrene CT des Thorax ein (1, 6). Neben eindeutigen Metastasen werden nicht selten auch kleinste Lungenherde gefunden, deren ätiologische Zuordnung mit Bildgebung allein nicht möglich ist. Da sich auch hinter sehr kleinen Auffälligkeiten Lungenmetastasen verbergen können, sollte auch bei solchen Befunden eine spätere Thorakotomie erwogen werden.

Die Standardmethode zur Identifikation der (selteneren) Knochenmetastasen bleibt die Skelettszintigraphie, PET/CT und Ganzkörper-MRT scheinen gleichwertig zu sein. Weitere Organsysteme sind kaum je von isolierten Primärmetastasen betroffen, so dass auf Strahlenexposition z.B. durch ein Abdomen-CT verzichtet werden kann.

## **TNM-Staging**

Neben der Einteilung der Primärtumoren nach Tumorgröße ( $T1 \leq / T2 > 8 \text{ cm}$ ) können durch den Code T3 Skip-Metastasen abgebildet werden. Da Lymphknotenmetastasen sehr selten sind, wird „NX“ bei der Stadieneinteilung wie „N0“ gewertet. Die Klassifizierung der Fernmetastasen erlaubt eine Unterscheidung zwischen rein pulmonalem (M1a) und extrapulmonalem (M1b) Befall (2, 7). Über 80% der Osteosarkome präsentieren sich im Stadium II mit (scheinbar) lokalisierter Erkrankung (Tab. 1).

Tab. 1a: TNM-Klassifikation von Knochentumoren (2, 7).

| T – Primärtumor           |   |
|---------------------------|---|
| TX                        | Primärtumor kann nicht beurteilt werden                     |
| T0                        | Kein Anhalt für Primärtumor                                 |
| T1                        | Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung               |
| T2                        | Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung                   |
| T3                        | Diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen |
| N – Regionäre Lymphknoten |   |
| NX                        | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden         |
| N0                        | Keine regionären Lymphknotenmetastasen                      |
| N1                        | Regionäre Lymphknotenmetastasen                             |
| M – Fernmetastasen        |   |
| M0                        | Keine Fernmetastasen  |
| M1                        | Fernmetastasen  |
| M1a                       | Lunge   |
| M1b                       | Andere Fernmetastasen                                       |

Tab. 1b: Stadieneinteilung von Knochentumoren (2, 7).

| Stadiengruppen |         |         |         |                       |
|----------------|---------|---------|---------|-----------------------|
| Stadium IA     | T1      | N0/NX   | M0      | Niedriggradig         |
| Stadium IB     | T2      | N0/NX   | M0      | Niedriggradig         |
| Stadium IIA    | T1      | N0/NX   | M0      | Hochgradig            |
| Stadium IIB    | T2      | N0/NX   | M0      | Hochgradig            |
| Stadium III    | T3      | N0/NX   | M0      | Jeder Malignitätsgrad |
| Stadium IVA    | Jedes T | N0/NX   | M1a     | Jeder Malignitätsgrad |
| Stadium IVB    | Jedes T | N1      | Jedes M | Jeder Malignitätsgrad |
|                | Jedes T | Jedes N | M1b     | Jeder Malignitätsgrad |

## Prognostische und prädiktive Faktoren

Insgesamt bleiben etwa 60% der Betroffenen nach suffizienter multimodaler Therapie rückfallfrei (8-10), weniger als 20% der Betroffenen überleben nach Rückfall (4). Als prognostisch ungünstig gelten ein Sitz des Primärtumors am Rumpf oder an den proximalen Extremitäten und ein großer Primärtumor, viel mehr aber noch primäre Fernmetastasen (3). In manchen Untersuchungen hatten männliche Patienten eine schlechtere Prognose als weibliche, solche mit weniger Mucositis unter Chemotherapie eine schlechtere als solche mit stärkerer (11). Weitere, therapieabhängige prognostische Faktoren sind das Ausmaß des histologischen Ansprechens auf primäre Chemotherapie und ganz besonders das Erreichen oder Nicht-Erreichen der chirurgischen Remission (3). Prädiktive Faktoren, die Erfolg oder Misserfolg einzelner medikamentöser Maßnahmen individuell vorhersagen könnten, sind bislang nicht definiert.

## Diagnosesicherung: Biopsie am interdisziplinären Zentrum

Die Verdachtsdiagnose Osteosarkom muss stets histologisch gesichert werden. Die Wahl des zu biopsierenden Tumorareals sollte interdisziplinär in Kenntnis der Bildgebung getroffen werden, damit ausreichend repräsentatives Gewebe zur Diagnosesicherung und für weiterführende Untersuchungen gewonnen wird. Sowohl offene wie Tru-Cut Biopsien werden genutzt. Das Biopsat muss von einem in der Knochensarkomdiagnostik erfahrenen Pathologen beurteilt werden (1).

Da der Biopsiezugang unabhängig von der gewählten Methode Teil des Resektats sein muss, kommt seiner Positionierung und Markierung entscheidende Bedeutung zu. Ein falsch gewählter Biopsiezugang, bei dem z.B. wichtige Gefäße oder Nerven kontaminiert werden, kann später den Extremitätenerhalt unmöglich machen. Sinnvollerweise wird die Biopsie von demjenigen in der Knochentumorchirurgie erfahrenen Team durchgeführt, das später auch die definitive operative Versorgung vornehmen soll (1).

## Kurative Therapie: Immer multimodal!

Die kurative Therapie hochmaligner Osteosarkome beinhaltet immer eine suffiziente Lokalthherapie in Kombination mit einer intensiven Mehrmittel-Chemotherapie. Der Vorteil dieses multimodalen Vorgehens wurde nicht nur im historischen Vergleich, sondern auch in einer prospektiv randomisierten Studie eindrucksvoll belegt (8, 10). Im deutschsprachigen Raum

werden Patienten meist im Rahmen der interdisziplinären Studien und Register der Cooperativen Osteosarkomstudiengruppe COSS behandelt (8). In der Regel beginnt die Behandlung nach Abschluss der Diagnostik zunächst mit einer 2-3 monatigen „neoadjuvanten“ Chemotherapiephase, gefolgt von der definitiven Tumoroperation, gefolgt von einer weiteren, etwa halbjährigen adjuvanten Chemotherapiephase (8-10). Eventuelle Primärmetastasen müssen bei kurativer Therapieintention ebenfalls operativ entfernt werden, dies erfolgt meist während der adjuvanten Therapie.

Die präoperative Chemotherapie erlaubt die histologische Evaluation des Ansprechens des Primärtumors auf die gewählte Therapie (Tab. 2) (12). Dieses korreliert eng mit der Prognose (3). Konsequenzen auf die Zusammensetzung der postoperativen Chemotherapie sollten hieraus außerhalb kontrollierter Studien aber derzeit nicht gezogen werden, da Vorteile durch Therapieumstellung nicht erreicht wurden (s.u.) (13, 14).

Tab. 2: Histologische Klassifikation des Tumoransprechens auf präoperative Chemotherapie (nach Salzer-Kuntschik et al. (12)). *Grad = Regressionsgrad*

| Gutes Ansprechen (good response)      |  |
|---------------------------------------|--|
| Grad 1                                | keine vitalen Tumorzellen  |
| Grad 2                                | einzelne vitale Tumorzellen oder eine vitale Tumorinsel < 0,5 cm |
| Grad 3                                | < 10% vitales Tumorgewebe  |
| Schlechtes Ansprechen (poor response) |  |
| Grad 4                                | 10-50% vitales Tumorgewebe                                       |
| Grad 5                                | > 50% vitales Tumorgewebe  |
| Grad 6                                | kein Effekt der Chemotherapie                                    |

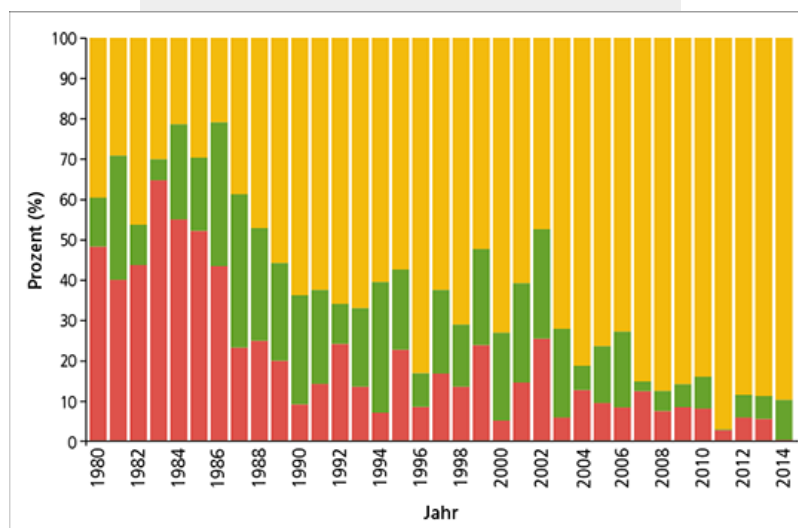
### **Lokaltherapie: Operation mit weiten Resektionsgrenzen**

Lokaltherapie der Wahl ist die „weite“ Tumorsektion (15). „Weit“ bedeutet hier nicht etwa eine bestimmte Abstandsangabe in Zentimetern, sondern, dass der Tumor inkl. des Biopsiezugangs en bloc, von einer unverletzten Schicht gesunden Gewebes umhüllt, entfernt werden muss. Gelingt dies, so liegt die Lokalrezidivgefahr nur noch im Bereich von etwa 5%, gelingt dies nicht,

um ein Vielfaches höher. Nur etwa 20% der Betroffenen überleben ein Lokalrezidiv (16), so dass ein solches Risiko nicht bewusst eingegangen werden darf.

Noch in den 1980er Jahren war die betroffene Extremität meist per Amputation verloren, bestenfalls war in Kniegelenksnähe noch eine Umkehrplastik möglich. Bei dieser Operation wird nach Gelenkresektion der um 180° gedrehte Unterschenkel mit dem Femurstumpf verbunden. Das gedrehte Fußgelenk kann so, in einer Prothese stehend, die Kniegelenkfunktion übernehmen. Funktionell ist die Umkehrplastik dem Extremitätenerhalt ähnlich, von der onkologischen Sicherheit her der Amputation. Fortschritte in der Bildgebung, vor allem der Kernspintomographie mit ihrer räumlichen Auflösung, und Fortschritte der Rekonstruktionstechniken haben seither zu einem Wandel geführt: Selbst bei jungen Patienten stehen extremitätenerhaltende Verfahren heute ganz im Vordergrund (Abb. 1).

Abb. 1: Operationsarten junger Osteosarkompatienten im zeitlichen Verlauf. Rot = Amputation, grün = Umkehrplastik, gelb = Extremitätenerhalt. n=1.421 operierte Patienten < 16 Jahre der Cooperativen Osteosarkomstudiengruppe COSS mit lokalisierten, hochmalignen Osteosarkomen der Extremitäten.



Während biologische Rekonstruktionsmethoden, wie die Überbrückung von Resektionsdefekten durch gefäßgestielte autologe Fibulae, bei gelenkfernen Knochensarkomen zum Einsatz kommen, erzwingt die anatomische Lage bei Osteosarkomen meist, das benachbarte Gelenk zu resezierem. Hier stehen zur Rekonstruktion vor allem modulare endoprothetische Systeme zur Verfügung. Eine besondere Herausforderung stellt die extremitätenerhaltende Rekonstruktion bei jungen, noch nicht ausgewachsenen Patienten dar, erfolgt doch etwa die Hälfte des Längenwachstums des Körpers aus dem Knie. Mittlerweile wurden verschiedene Module entwickelt, mit denen Endoprothesen z.B. über Magneten oder implantierte Motoren nichtinvasiv „wachsen“ können. Da es hierbei im Verlauf zu immer ungünstigeren Hebelverhältnissen zwischen (wachsender) Endoprothese und (nicht wachsendem) Restknochen kommt, werden auch Prothesen eingesetzt, bei denen die Verlängerung über einen integrierten Marknagel per Kallusdistraction erfolgt. Allen bisher verfügbaren Systemen gemein sind ihre Komplikationsanfälligkeit und die Notwendigkeit zu Reoperationen im Verlauf, so dass der Trend zum Extremitätenerhalt im immer jüngeren Alter durchaus kritisch gesehen wird (17). Auch heute stellt daher bei Kindern mit kniegelenksnahen

Osteosarkomen die Umkehrplastik eine valide Alternative dar.

Der Bestrahlung kommt beim Osteosarkom immer dann eine Rolle zu, wenn der Tumor nicht in den geforderten weiten Grenzen (s.o.) operativ entfernt werden kann, aber auch nur dann (18). Zur Tumorzerstörung sind hohe Dosen erforderlich, dennoch liegt die Gefahr des lokalen Versagens deutlich höher als nach adäquater Operation. Vorläufige Erkenntnisse legen nahe, dass mit Partikeltherapie inoperabler Osteosarkome höhere lokale Kontrollraten erreicht werden können als mit den früher üblichen konventionellen Bestrahlungstechniken (19, 20).

### **Systemische Therapie: Intensive Mehrmittel-Chemotherapie**

Adriamycin (Doxorubicin), Cisplatin, hochdosiertes Methotrexat und Ifosfamid gelten als wirksamste Medikamente gegen Osteosarkome. Diese Substanzen sind in unterschiedlicher Anzahl in den meisten der publizierten (neo-)adjuvanten Therapieschemata enthalten (8, 9, 21). Alle sind bereits seit Jahrzehnten im Einsatz, ihre Nebenwirkungen und Risiken gut bekannt.

Adriamycin ist kardiotoxisch. Durch Begrenzung der Kumulativdosis lässt sich das Kardiomyopathierisiko reduzieren. Bei Erwachsenen trägt auch die Gabe als Dauerinfusion statt als Kurzinfusion oder Bolus hierzu bei. Ob dies gleichermaßen auch für (kleine) Kinder gilt, wird nach einer Studie an jungen pädiatrischen Leukämiepatienten angezweifelt (22). Bei den meist schon jugendlichen oder gerade erwachsenen Osteosarkompatienten hat sich die Dauerinfusion jedoch weitgehend durchgesetzt.

Die Cisplatin-Therapie erfordert insbesondere eine forcierte Hydrierung zur Prophylaxe von Tubulusnekrosen sowie eine suffiziente Antiemese. Wichtigste Langzeitnebenwirkung ist der Hochfrequenz-Hörverlust, der bis in den Haupt-Sprachbereich reichen und eine Hörgeräteversorgung notwendig machen kann. Auch hier gilt die Dauerinfusion als weniger toxisch als die Kurzinfusion.

Hochdosiertes Methotrexat (HD-MTX) war das erste Medikament, das beim Osteosarkom erfolgreich in der adjuvanten Situation eingesetzt wurde (8). Die Therapie erfolgt meist mit 12.000 mg/m<sup>2</sup>/Gabe, einer Dosis, die ohne sorgfältige Supportivtherapie letale Folgen hat. Ermöglicht wird diese Therapie nur durch konsequente Hyperhydratation und Urinalkalinisierung in Kombination mit der MTX-Spiegel-gesteuerten Antagonisierung durch Leukovorin (aktivierte Folsäure). Werden Kontraindikationen ausgeschlossen und die Supportivtherapie konsequent durchgeführt, so wird HD-MTX meist erstaunlich gut toleriert. Gefürchtet sind jedoch plötzliche, nicht vorhersehbare Nierenfunktionsstörungen, die die MTX-Ausscheidung verzögern und nachfolgend zu schwerster Toxizität mit Todesfolge führen können. Oft ist die lebensbedrohliche Situation mit konsequenter hochdosierter Leukovoringabe beherrschbar (23). Das Enzym Glucarpidase (Carboxypeptidase-G(2)) kann genutzt werden, um MTX in weniger toxische Metabolite zu hydrolysieren (24).

Ifosfamid ist ebenfalls seit über 30 Jahren Bestandteil verschiedener Osteosarkomprotokolle (8). Seine Gabe erfordert nebst ausreichender Hydrierung die Gabe von Mesna zur Uroprotektion. Als relevante Langzeitfolgen können renale Tubulopathie und, besonders bei Männern, Sterilität auftreten. In der amerikanischen INT0133-Studie führte die Addition von Ifosfamid zu MAP nicht zu besseren Ergebnissen (25, 26). Der in der europäisch-amerikanischen Osteosarkomstudie EURAMOS-1 verfolgte Ansatz, die postoperative Therapie nach schlechtem Ansprechen auf MAP



durch den Zusatz von hochdosiertem Ifosfamid (14 g/m<sup>2</sup>/Zyklus) und Etoposid zu ergänzen und zu intensivieren, resultierte in vermehrter akuter und chronischer Toxizität, ohne die Rückfallsrate reduzieren zu können (13).

## Wahl der „Standard“-Chemotherapie

Weltweit werden verschiedene Chemotherapieschemata verwendet, die in der Regel mehrere der oben erläuterten Medikamente enthalten (8-10). In einer Meta-Analyse zeigten sich Vorteile für Protokolle, die mindestens drei der genannten Medikamente enthielten, während für den Einsatz von allen vier kein zusätzlicher Zugewinn belegt werden konnte (21). Die seit Jahrzehnten verwendete Dreimittel-Kombination aus Methotrexat, Adriamycin und Cisplatin (MAP) kann somit auch 2016 als ein möglicher Therapiestandard angesehen werden (Tab. 3).

Tab. 3: Übersicht über das beim Osteosarkom eingesetzte MAP-Schema (13, 14, 25, 26).

*d=Tag*

**\*ACHTUNG: In der Print-Ausgabe von JOURNAL ONKOLOGIE ist für Cisplatin eine fehlerhafte Dosierung angegeben.**

| Substanz/Therapie | Dosierung/Maßnahme   | Wiederholung  | Kommentar   |
|-------------------|--|---|---|
| Adriamycin        | 37,5 mg/m <sup>2</sup> i.v., 24-h-Infusion, d 1,2  | Woche 1; 6; 12; 17                                      | Zur Vermeidung erhöhter Toxizität: obligate Beachtung der Richtlinien für die Behandlung mit Cisplatin (Prähydratation, Mannitol, forcierte Diurese, Posthydratation). Exakte Angaben siehe z.B. Protokoll EURAMOS-1. |
| Cisplatin         | 40 mg/m <sup>2</sup> i.v., 24-h-Infusion, d 1,2,3*   |   |   |
| Adriamycin        | 37,5 mg/m <sup>2</sup> i.v., 24-h-Infusion, d 1,2  | Woche 22; 26  | -   |
| Methotrexat       | 12 g/m <sup>2</sup> i.v., 4-h-Infusion, d 1  | Woche 4 + 5; 9 + 10; 15 + 16; 20 + 21; 24 + 25; 28 + 29 | Obligate Durchführung zusätzlicher Maßnahmen (Alkalisierung, Hydratation, Methotrexat-Spiegel-Bestimmung, Flüssigkeitsbilanz). Exakte Angaben siehe z.B. Protokoll EURAMOS-1.   |
| Leucovorin        | 15 mg/m <sup>2</sup> p.o. /i.v., alle 6 h, Beginn 24 h nach Ende von Methotrexat, insgesamt 3 Tage |   |   |
| Lokaltherapie     | Operation des Primärtumors   | Woche 11  | Stets weite Resektionsgrenzen anstreben. Histologische Bestimmung des Regressionsgrads obligat. Operation evtl. Primärmetastasen ebenfalls obligat  |

## Gibt es mehr als MAP ± Ifosfamid?

Während sich die vergangenen drei Jahrzehnte durch erhebliche Weiterentwicklungen der Bildgebung und der Operationstechniken auszeichneten, blieben die Chemotherapie und auch die Überlebensraten weitgehend unverändert (27). Zwar wurde für verschiedene Substanzen oder Kombinationen in Phase-II-Studien gewisse Aktivität gezeigt (8, 10), keine konnte sich aber in der Primärtherapie allgemein durchsetzen.

In der Subgruppe mit gutem Tumoransprechen auf neoadjuvante MAP-Standardtherapie untersuchte die EURAMOS-1-Studie randomisiert eine Erhaltungstherapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$ 2b, ohne einen signifikanten Vorteil belegen zu können (HR=0,83; 95%-KI 0,61-1,12; p=0,214). Die Interpretation der Ergebnisse wird dadurch erschwert, dass ein relevanter Anteil der postoperativ der Randomisierung noch zustimmenden Patienten die Interferon-Therapie zum vorgesehenen Zeitpunkt, ein halbes Jahr später nach Ende der Chemotherapie, nie begannen oder vorzeitig beendeten, wohl wegen zunehmender Therapiemüdigkeit (14).

Ebenfalls einen immunstimulatorischen Ansatz verfolgt der Makrophagenaktivator Mifamurtid (liposomales Muramyltripeptid-Phosphatidyl Ethanolamin, MTP). Dieser wurde in der prospektiven, doppelt ( $\pm$  MTP /  $\pm$  Ifosfamid) randomisierten nordamerikanischen INT0133-Studie

untersucht. Zunächst wurde berichtet, dass die Interaktion zwischen den beiden Randomisierungen die Bewertung möglicher Effekte des MTP unmöglich machen würde (25), später, dass der Zusatz von MTP zu Chemotherapie die Gesamt-, nicht jedoch die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, signifikant verbesserte (26). In Europa wurde MTP daraufhin zur Behandlung hochmaligner nicht metastasierter Osteosarkome bei Patienten zwischen 2 und 30 Jahren zugelassen (28). Die US FDA versagte die Zulassung unter der Begründung, es fehle substantielle Evidenz für die Wirksamkeit (29). Führende Osteosarkomgruppen vertreten die Auffassung, dass vor Aufnahme von MTP in die Routinetherapie weitere Studien erforderlich wären (30). Aktuell besteht somit zum Einsatz von MTP kein Konsens (1).

In einer jüngst abgebrochenen französischen Studie wurde zusätzlich zur Chemotherapie das Bisphosphonat Zoledronat eingesetzt. Der Abbruch der Studie erfolgte, als sich nicht nur kein Vorteil für die zusätzliche Zoledronat-Therapie zeigen wollte, sondern sogar ein möglicher prognostischer Nachteil (31).

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Sorafenib führte in 2 italienischen Phase-II-Studien ( $\pm$  Everolimus) zu einigen längerfristigen Stabilisierungen (8-10). Aktuelle und geplante Phase-II-Studien widmen sich verschiedenen weiteren TKIs, außerdem sind Osteosarkome u.a. Gegenstand von Studien z.B. mit Checkpoint-Inhibitoren (32). Osteoklasteninhibition durch den RANKL-Inhibitor Denosumab ist Gegenstand einer laufenden Untersuchung in Nordamerika. Eine andere Studie untersucht einen humanisierten Antikörper gegen das bereits aus der Neuroblastom-Therapie bekannte Epitop GD-2. Prüfungen verschiedener Antikörper gegen den Rezeptor des insulinähnlichen Wachstumsfaktors IGF1 waren wenig erfolgreich (8-10). Im laufenden INFORM-Projekt (33) wird angestrebt, bei verschiedenen inkurablen Krebserkrankungen junger Menschen, so auch bei inkurablen Osteosarkomen, das Tumormaterial molekulargenetisch möglichst genau zu charakterisieren, um so klinisch und therapeutisch relevante Angriffspunkte zu identifizieren. Angesichts des in vielen Osteosarkomen herrschenden genomischen Chaos bleibt abzuwarten, ob dieser Weg von Erfolg gekrönt sein wird. Aktuelle Einblicke in die europäische Osteosarkomforschung sind im Bericht des jüngsten Treffens der europäischen Knochensarkomnetzwerke zusammengefasst (34).

## **Nachsorge: Rezidive und Spätfolgen**

Die Nachsorge dient der rechtzeitigen Erkennung (pulmonaler) Rezidive und eventueller Langzeitfolgen der multimodalen Therapie. Wichtigste Methoden zur Entdeckung von Lokalrezidiven und Knochenmetastasen sind sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung. Die meisten Osteosarkomrezidive betreffen allerdings die Lunge. Ein kurativer Ansatz besteht nur, solange Metastasen komplett operiert werden, dann überleben aber immerhin fast 40% der Patienten 5 Jahre (4). Symptome verursachen Lungenmetastasen oft erst, wenn sie die Atmung behindern oder in umliegende Strukturen wie Brustwand, Mediastinum oder Zwerchfell einwachsen, Situationen, die operativ meist nicht mehr sanierbar sind. Die Wahrscheinlichkeit, ein nicht oder nur inkomplett operiertes Osteosarkomrezidiv auch nur um einige Jahre zu überleben, liegt nahe Null (4). Die Lunge sollte also regelmäßig genug untersucht werden, um Metastasen im noch operablen Zustand zu entdecken. Evidenzbasierte Daten dazu, welche Methode in welchen Intervallen und bis zu welchem Abstand nach Therapieende genutzt werden sollte, sind kaum vorhanden. Da pulmonale Metastasen zwar meist früh, aber auch noch nach über 10 Jahren auftreten können, empfiehlt es sich, die tumorspezifische Nachsorge nicht zu früh

zu beenden. Eine einzige prospektiv randomisierte Studie, die allerdings außer Osteosarkomen auch andere Sarkome einschloss, widmete sich den Fragen, ob in den ersten Jahren kürzere (3 Monate) gegenüber längeren (6 Monate) Untersuchungsintervallen vorzuziehen seien und ob die Untersuchung des Thorax per CT Vorteile gegenüber konventionellen Röntgenuntersuchungen erbringen könnte. Es fand sich ein Überlebensvorteil für die kurzfristigere Bildgebung, nicht aber für die Untersuchung per CT (35). Im Gegensatz zu amerikanischen Empfehlungen, die sehr stark auf CT der Lunge setzen (6), bleibt die COSS-Gruppe daher weiter bei ihrer Empfehlung, regelmäßige Thorax-Röntgenuntersuchungen vorzunehmen (36).

Ehemalige Knochensarkompatienten sind mehr noch als andere von Langzeitfolgen der Erkrankung und ihrer Therapie betroffen (37). Spezialisierte Rehabilitationsangebote, sowohl die familienorientierte Rehabilitation bei Kindern wie speziell auf Jugendliche oder junge Erwachsene ausgerichtete Maßnahmen, sollten allen Betroffenen angeboten werden. Unabhängig von der gewählten Operationsart ist auch die langfristige Anbindung an eine kompetente (tumor-) orthopädische Betreuung zu fordern, soll doch die Mobilität lange aufrecht erhalten werden. Mögliche Langzeitfolgen der Chemotherapie betreffen besonders das Gehör, die Herzfunktion und, vor allem nach Ifosfamid-Therapie, die Fertilität und die Niere. Ein Hörtest in der frühen Nachsorge ist empfehlenswert, um ggf. rechtzeitig eine Hörgeräteversorgung in die Wege zu leiten. Anthrazyklin-Kardiomyopathien können noch lange nach Beendigung der Chemotherapie manifest werden. Der International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group zufolge gehören Osteosarkompatienten mit kumulativen Adriamycin-Dosen von bis zu 450 mg/m<sup>2</sup> zur Kohorte mit besonders hoher Belastung ( $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup>). Deren evidenzbasierte Empfehlungen sehen die lebenslange kardiale Überwachung mittels Echokardiographie in mindestens 5-jährigen Intervallen vor, wobei kürzere Abstände als „reasonable“ eingeschätzt werden (36). Die Betroffenen sollten auf übliche kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, Dyslipidämien und Übergewicht untersucht werden, ihnen sollte vom Rauchen und von körperlicher Inaktivität abgeraten werden (38).

## **Palliative Therapien**

Eine palliative Situation tritt spätestens dann ein, wenn Osteosarkommanifestationen inoperabel werden (und nicht hochdosiert bestrahlbar sind). Wichtigstes therapeutisches Ziel wird dann die Symptomkontrolle. Heftige Schmerzen und Atemnot sind oft nur durch starke Opiate zu lindern. Bei geeigneten inoperablen Läsionen kann Bestrahlung zum vorübergehenden Funktionserhalt oder gar zur Lebensverlängerung beitragen, vor allem aber eine Schmerzreduktion bewirken. Letzteres kann bei Knochenmetastasen auch durch „therapeutische Szintigraphie“ mit Samarium-153-EDTMP gelingen, während Hoffnungen, hierdurch das Überleben zu verlängern, nicht erfüllt wurden (8).

In großen retrospektiven Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Einsatz einer Zweit- oder Mehrfachlinienchemotherapie bei Patienten mit inoperablen Osteosarkomrezidiven mit einer um Monate verlängerten Lebenserwartung korreliert (4, 8). Sollten in der Primärtherapie nicht alle 4 für die Primärtherapie diskutierten Substanzen verwendet worden sein, so bietet es sich an, diese – ausreichende Verträglichkeit vorausgesetzt – jetzt einzusetzen. Ansonsten werden oft Carboplatin mit Etoposid (4) oder andere Substanzen mit positiven Phase-II-Resultaten verwendet. Außer für Sorafenib ( $\pm$  Everolimus) (s.o.) existieren keine belastbaren Daten für „molekulargezielte“ Therapien. Vom unkritischen Einsatz nicht für die Indikation erprobter

Substanzen außerhalb von Studien bleibt nicht nur beim Osteosarkom ab-, zur Teilnahme an Studien zuzuraten.

## **Zusammenfassung und Ausblick**

Erfolgreiche Osteosarkomtherapie erfordert intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit während des gesamten Therapieverlaufs. In multizentrischen, oft multinationalen Studien konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit durch multimodale Therapie auf bis über 60% angehoben werden. Leider ist es nicht gelungen, diese noch immer nicht zufriedenstellende Prognose zu verbessern. Hoffnungen richten sich auf zunehmende Erkenntnisse zur Tumorbilogie, die dann in die Identifikation therapeutischer Angriffspunkte und letztlich in die Auswahl geeigneter Medikamente für prospektive Studien münden.

*Acknowledgement: Die Autoren danken Herrn M. Kevric für die Unterstützung bei der Erstellung von Abb. 1.*

**[Zu diesem Artikel ist ein CME-Test verfügbar - Klicken Sie hier um teilzunehmen und erhalten Sie 3 CME-Punkte.](#)**

*(Der Test ist bis zum 01.05.2017 verfügbar)*



### **Prof. Dr. Stefan Bielack**

Cooperative Osteosarkomstudien-Gruppe (COSS)  
Klinikum Stuttgart, Zentrum für Kinder-, Jugend- und  
Frauenmedizin – Olgahospital, Pädiatrie 5  
(Onkologie, Hämatologie, Immunologie)  
Kriegsbergstr. 62  
70174 Stuttgart

Tel.: 0711/2787-2461

Fax: 00711/2787-2462

E-Mail: [coss@klinikum-stuttgart.de](mailto:coss@klinikum-stuttgart.de)

## ABSTRACT

S. Bielack<sup>1,2</sup>, L. Kager<sup>3,4</sup>, S. Hecker-Nolting<sup>1</sup>, C. Blattmann<sup>1</sup>, M. Nathrath<sup>5,6</sup>, T. von Kalle<sup>7</sup>, T. Wirth<sup>8</sup>, H. Jürgens<sup>2</sup>, <sup>1</sup> Klinikum Stuttgart, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin – Olgahospital, Pädiatrie 5 (Onkologie, Hämatologie, Immunologie), Stuttgart, <sup>2</sup> Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, <sup>3</sup> Abteilung für Pädiatrie, St. Anna Kinderspital, Medizinische Universität, Wien, <sup>4</sup> Children’s Cancer Research Institute CCRI, Wien, <sup>5</sup> Klinikum Kassel, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Kassel, <sup>6</sup> Kinderklinik der Technischen Universität München, München, <sup>7</sup> Klinikum Stuttgart, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin – Olgahospital, Radiologisches Institut, Stuttgart, <sup>8</sup> Klinikum Stuttgart, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin – Olgahospital, Orthopädische Klinik, Stuttgart

Osteosarcomas, typical cancers of adolescents and young adults, usually involve a limb. Given a high risk of (pulmonary) dissemination, curative therapy includes both surgery and systemic treatment, namely multiagent chemotherapy. The combination of high-dose methotrexate, adriamycin (doxorubicin), and cisplatin (MAP) is often considered standard. Over the past decades, advances of imaging and of surgical and reconstructive techniques have resulted in an increased uptake of limb-salvage surgery even in younger patients. Despite several successfully completed large prospective multicenter studies, systemic treatment has changed comparatively little and cure rates stagnate around 60%. Further advances will most likely depend on an increased knowledge about the biology of this disease.

**Keywords:** *osteosarcoma, multidisciplinary treatment, surgery, limb-salvage, radiotherapy, chemotherapy, collaborative studies, follow-up*