

24. Mai 2019

Therapiealgorithmen: Systemische Therapie von Osteosarkomen

Osteosarkome zählen zu den häufigsten primären Knochentumoren bei jungen Menschen. Obwohl sie meist heilbar sind, bleiben sie aufgrund der Komplexität und Intensität der Behandlung und ihrer Langzeitmorbidity sowie des erheblichen Anteils der Patienten, bei denen die Behandlung nicht erfolgreich ist, eine bedeutende therapeutische Herausforderung (1). Die derzeit angewendeten Therapieprotokolle basieren auf den Ergebnissen der Studien EURAMOS-1 und EURO-B.O.S.S. (2, 3).

Das Osteosarkom ist ein seltener, maligner Knochentumor mit einer altersstandardisierten Inzidenz von etwa 5 pro Million pro Jahr (4). Die Erkrankung weist eine bimodale Altersverteilung auf, wobei der erste Peak während der Pubertät im Alter von 10 bis 14 Jahren und der zweite Peak im älteren Erwachsenenalter über 65 Jahren liegt. Osteosarkome bestehen aus mesenchymalen Zellen, die Osteoid und unreife Knochenmatrix produzieren (5). Am häufigsten sind der Femur (42%, mit 75% der Tumoren im distalen Femur), die Tibia (19%, mit 80% der Tumoren in der proximalen Tibia) und der Humerus (10%, mit 90% Tumoren im proximalen Humerus) betroffen. Schädel oder Kiefer (8%) und Becken (8%) sind weitere mögliche Körperstellen, an denen Osteosarkome auftreten können (4).

Osteosarkome haben eine hohe Neigung zur Metastasierung in die Lunge. Die Prognose eines lokalisierten Extremitätenosteosarkoms, das allein durch chirurgische Eingriffe behandelt wird, ist schlecht (< 20% 5-Jahres-Überlebensrate) (6). Mit einer systemischen Therapie kann die 5-Jahres-Überlebensrate eines Osteosarkoms je nach Lokalisation bis zu 80% betragen. Das Alter der Patienten korreliert mit dem Überleben, wobei ältere Patienten schlechtere Überlebensraten zeigen (4).

Die Heilung eines Osteosarkoms durch die Kombination einer chirurgischen Extirpation des Primärtumors mit einer Multidrug-Chemotherapie wurde erstmals in den 1970er Jahren erreicht. Im Jahr 2001 starteten 4 -Studiengruppen die Zusammenarbeit EURAMOS (Europäische und Amerikanische Osteosarkomstudien), um Osteosarkom-Studien schneller durchführen zu können und die Auswirkungen einer Veränderung der postoperativen Chemotherapie auf der Grundlage des histologischen Ansprechens auf das Überleben zu bestimmen (2).

Diagnose

Typische Anzeichen und Symptome von Osteosarkomen sind lokale Schmerzen, gefolgt von einer lokalen Schwellung und einer Einschränkung der Gelenkbewegung. Ein Osteosarkom kann durch eine Kombination klinischer und radiologischer Methoden diagnostiziert werden (5). Ergänzend zum konventionellen Röntgen werden Schnittbildverfahren zur Darstellung des Markraumbefalls und des Weichteiltumors durchgeführt. An den Extremitäten, im Schultergürtel- und im

Beckenbereich wird hier die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel bevorzugt angewendet (7). Der letzte Schritt zur Bestätigung der Diagnose ist immer die Biopsie. Diese sollte an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Eine Computertomographie (CT) des Brustkorbs ist unerlässlich, um pulmonale Fernmetastasierungen zu erkennen und das Staging zu komplettieren. Knochenmetastasen können mit Hilfe einer Positronenemissionstomographie gefunden werden. Ein multidisziplinärer Ansatz ist notwendig, um eine korrekte Diagnose zu erhalten (orthopädischer Chirurg, Radiologe und Histopathologe) und eine endgültige Behandlung durchzuführen (5).

Zu den prognostischen Faktoren des Osteosarkoms zählen Metastasen bei der Präsentation, das histologische Ansprechen auf die Induktionschemotherapie und der Ort des Primärtumors (mit axialen Läsionen mit schlechtem Ergebnis). Erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase und Alkalische Phosphatase-Level sind prognostisch ungünstig (5).

Therapie

Die Behandlung des Osteosarkoms basiert in erster Linie auf einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie und einer chirurgischen Resektion. Da Osteosarkome relativ strahlenresistent sind, wird eine Radiotherapie in erster Linie nicht empfohlen (5).

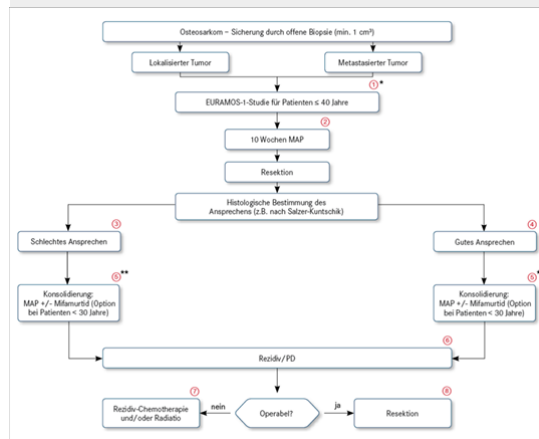
Therapie bei Patienten \leq 40 Jahre

Der aktuelle Therapiealgorithmus bei Osteosarkom-Patienten \leq 40 Jahre ist in Abbildung 1 dargestellt (8).

Basierend auf dem histologischen Ansprechen untersuchte die internationale, randomisierte Studie EURAMOS-1 die Auswirkungen verschiedener postoperativer Erhaltungstherapien auf das Überleben von Patienten mit einem resektablen Osteosarkom im Alter von \leq 40 Jahren (2). Die Studienteilnehmer wurden nach der Operation randomisiert, und Patienten mit schlechtem histopathologischen Ansprechen (\geq 10% lebensfähiger Tumor) auf eine 10-wöchige Induktionstherapie erhielten eine postoperative Chemotherapie bestehend aus hochdosiertem Methotrexat, Doxorubicin und Cisplatin (MAP), zusätzlich erhielten sie Ifosfamid und Etoposid (MAPIE). Diejenigen Patienten mit gutem histopathologischen Ansprechen ($<$ 10% lebensfähiger Tumor) auf eine 10-wöchige Induktionstherapie erhielten MAP gefolgt von pegyliertem Interferon (peg-IFN- α -2b) als Erhaltungstherapie (2, 9).

Die Ergebnisse der EURAMOS-1-Studie zeigten, dass sich eine Therapie mit MAPIE nicht als effektiver erwies als MAP, sodass MAP der Therapiestandard bleibt (9-11). Die Addition von pegyliertem Interferon führte ebenfalls zu keiner Verbesserung des primären Endpunkts, dem ereignisfreien Überleben (HR=0,83; 95%-KI: 0,61-1,12; p=0,214). Insofern bleibt für Patienten mit einem guten Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie das MAP-Schema die Standardtherapie (11).

(mod. nach (8)). Die roten Zahlen führen online zu den entsprechenden Legenden.
 Zum näheren Verständnis sind hier exemplarisch die Legenden 1 und 5 erklärt:
 *Die Patientenrekrutierung in die EURAMOS-1-Studie wurde zum 30.06.2011 beendet. Alle neuen Patienten sollten als Registerpatienten an die Studienzentrale gemeldet werden.
 **Mifamurtid ist aufgrund der Ergebnisse der Phase-III-Studie MEPACT von der EMA zur Behandlung nicht metastasierter, resektabler hochmaligner Osteosarkome bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (< 30 Jahre) im Anschluss an eine vollständige Tumorresektion zugelassen. Es besteht allerdings kein Konsensus über den Einsatz dieser Substanz.



Therapie bei Patienten > 40 Jahre

Die prospektive internationale EURO-B.O.S.S.-Studie (EUROpean Bone-Over-40-Sarkomstudie) mit Osteosarkom-Patienten im Alter von 41-65 Jahren zielte darauf ab, ein intensiviertes Chemotherapieprotokoll zu etablieren, das aus Protokollen für jüngere Patienten abgeleitet wurde (3). Die Therapie basierte zunächst auf einem 3-fach-Schema (Doxorubicin, Ifosfamid und Cisplatin), welches bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die prä-operative Therapie dann um Methotrexat erweitert wird. Bei einem medianen Follow-up von 47 Monaten betrug die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für die Rate des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit lokalisierten Erkrankungen 66% und bei synchronen Metastasen 22%. Die 5-Jahres-OS-Rate bei Patienten mit lokaler Erkrankung lag bei 29% bei Beckentumoren und 70% bzw. 73% bei Tumoren der Extremitäten oder mit kraniofazialer Lokalisation (3).

Insgesamt zeigte die Studie, dass eine Intensivierung der Chemotherapie und eine Operation bei Patienten mit einem primären hochgradigen Osteosarkom > 40 Jahre zu einer ähnlichen Überlebenswahrscheinlichkeit wie bei jüngeren Patienten führen kann. Die Chemotherapiebedingte Toxizität ist im Allgemeinen höher als bei jüngeren Patienten, die mit intensiveren Therapien behandelt wurden (3). In dieses Protokoll können neben Patienten mit Osteosarkom auch Patienten mit „ähnlichen“ Sarkomen (z.B. Leiomyosarkom, dedifferenziertes Chondrosarkom, Angiosarkom oder Fibrosarkom) aufgenommen werden (8).

Zusammenfassend erhalten Osteosarkom-Patienten basierend auf dem EURO-B.O.S.S.-Protokoll mit kurativ reseziertem Tumor über 24 Wochen eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin, Doxorubicin und Ifosfamid. Für Patienten mit einer perioperativen Chemotherapie wird eine 8-wöchige Induktionstherapie mit Cisplatin, Doxorubicin und Ifosfamid empfohlen. Bei Patienten mit gutem Ansprechen wird die Triple-Chemotherapie mit Doxorubicin, Cisplatin und Ifosfamid über 16 Wochen weitergeführt. Patienten mit schlechtem Ansprechen erhalten eine durch Methotrexat intensivierte Therapie über 20 Wochen (8).

Nachlese

„Mayerstiftung fördert Forschung zu Ewing-Sarkomen bei Kindern mit 1,5 Millionen Euro“ unter www.med4u.org/15012

Rezidiv

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, bei denen nach multimodaler Therapie ein Osteosarkomrezidiv auftritt, liegt bei weniger als 25%. Ein früher Rezidivzeitpunkt, multiple Herde und ein Pleuradurchbruch bei Lungenmetastasen wurden als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert (8, 12). Wie bei der Ersterkrankung sollte die Therapie vorzugsweise an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden. Eine vollständige Operation ist ein wesentlicher Bestandteil der kurativen Zweitlinientherapie. Eine Chemotherapie bestehend aus mehreren Wirkstoffen, kann mit leicht verbesserten Ergebnissen assoziiert werden. Zum Einsatz kommen z.B. Carboplatin und Etoposid oder hochdosiertes Ifosfamid (12). Die Behandlung für rezidierte Osteosarkome erfolgt primär chirurgisch. Bei entsprechend geeigneten inoperablen Rezidiven kann alternativ eine Bestrahlung diskutiert werden (13).

Zusammenfassung

Die EURAMOS-1-Studie zeigte, dass eine Intensivierung der Behandlung mit zusätzlichen Zytostatika wie Etoposid oder Ifosfamid bei Hochrisiko-Patienten nicht zu einer weiteren Verbesserung der Überlebensraten führt (2).

Die Abbildung stammt von der Online-Plattform <https://www.therapiealgorithmen.de>, die Zahlen bezeichnen dort hinterlegte Legenden.

Online-Plattform „Therapiealgorithmen Onkologie“

Seit 2014 bietet die Online-Plattform www.therapiealgorithmen.de* (TAO) nach der kostenlosen Registrierung Zugang zu Behandlungsalgorithmen der 32 häufigsten soliden Tumoren – von Anal- bis Zervixkarzinom. Die Algorithmen beruhen auf (inter)nationalen Leitlinien, wissenschaftlichen Diskursen und Expertenmeinungen und werden in regelmäßigen Abständen überarbeitet, um einen hohen Grad an Aktualität zu gewährleisten.

**Ein Projekt der Herausgeber Prof. Dr. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt am Main, Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim, und PD Dr. Thorsten Götze, Frankfurt am Main, in Kooperation mit rs media GmbH*

Dr. rer. nat. Marion Adam