



## Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

AWMF-Register Nr.	025/005	Klasse:	S1
-------------------	---------	---------	----

# Osteosarkome

## 1. Basisinformationen

### 1.1. Definition

Das Osteosarkom ist ein seltener, meist hochmaligner Tumor (Inzidenz: 2-3/ 1.000.000 pro Jahr), dessen Zellen direkt Knochen oder Osteoid bilden. Der Primärtumor entsteht meist in der Metaphyse eines langen Röhrenknochens, besonders in der Knieregion. Prädilektionsalter ist die zweite Lebensdekade. Primär manifeste (10-20%) bzw. okkulte (zirka 80%) Metastasen betreffen in erster Linie die Lunge, in zweiter Linie das Skelett [1-4].

### 1.2. Histopathologische Klassifikation

Osteosarkome sind meist anaplastische Tumoren hoher Malignität (high-grade), jedoch kommen auch differenziertere Tumoren mit niedrigerem Metastasierungspotential vor (low-grade) (Tabelle 1). Etwa 80-90% aller Osteosarkome sind „konventionelle“, hochmaligne Osteosarkome [1]. Biologisch ähnlich wie diese verhalten sich teleangiektatische Osteosarkome, hochmaligne Oberflächenosteosarkome (high-grade surface osteosarcomas) und kleinzellige Osteosarkome sowie extraskeletale Osteosarkome, die laut WHO-Klassifikation den Weichteilsarkomen zugeordnet werden. Die dort nicht gesondert aufgeführten kraniofazialen Osteosarkome metastasieren, sieht man von Kalottentumoren ab, seltener als klassische Osteosarkome. Parossale Osteosarkome sind in der Regel niedrigmalign, können aber fokale hochmaligne Anteile enthalten („primär dedifferenziert“) oder diese im Rezidiv entwickeln („sekundär dedifferenziert“). Periostale Osteosarkome sind intermediär maligne, von der Knochenoberfläche ausgehende Tumoren.

### 1.3. Stadieneinteilung nach TNM

Die aktuelle Version der TNM-Klassifikation nach UICC und AJCC [5, 6] wird den Gegebenheiten bei Knochensarkomen besser gerecht als ältere Vorversionen, die sich nie gegen die weitaus gebräuchlichere klinische Stadieneinteilung nach Enneking [7] durchsetzen konnten. Das T-Stadium wird vom größten Tumordurchmesser abhängig gemacht. Um Skip-Metastasen (vom Primum abgesetzte synchrone Metastasen im Tumor tragenden Knochen) abbilden zu können, wird ein T3-Stadium definiert. Das M1-Stadium wird in Lungen- und andere Fernmetastasen unterteilt. Aus der TNM-Klassifikation ergeben sich auch die in Tabelle 1 aufgeführten Erkrankungsstadien [5, 6]. Über 80% der Osteosarkome manifestieren sich im Stadium II.

Neben der oben beschriebenen Unterteilung in vier Malignitätsgrade werden auch Skalen mit nur drei oder gar nur zwei Graden (niedrig- oder hochmaligne) verwendet. Diese können, wie in Tabelle 2 gezeigt, übersetzt werden [1].

## 2. Leitsymptome

Die mediane Dauer vom Auftreten der ersten Symptome und Zeichen bis zur Diagnose beträgt 10 bis 15 Wochen [2]. Klinisch führend sind in der Regel zunächst zunehmende, oft als belastungsabhängig empfundene Schmerzen der betroffenen Region. Meist erst später wird eine lokale Schwellung bemerkt, unter Umständen auch eine Bewegungseinschränkung im benachbarten Gelenk. Bei einigen Patienten stellt eine pathologische Fraktur das erste Symptom dar. Allgemeinsymptome fehlen meist und deuten, falls vorhanden, auf eine fortgeschrittene Metastasierung hin.

## 3. Diagnostik

- **Notwendig**
  - Röntgenuntersuchung der Primärtumorregion
  - MRT der Primärtumorregion“ (gesamtes befallenes Kompartiment, gegebenenfalls mit Kontrastmittel-Dynamik)
  - Biopsie des Primärtumors
  - Röntgenuntersuchung des Thorax
  - Computertomographie des Thorax (möglichst Spiral CT)
  - Skelettszintigraphie (3-Phasen-Technik, gegebenenfalls SPECT), ggf. auch als Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorid-PET(/CT)
  - Labor- und apparative Untersuchungen zur Abklärung der OP- und Chemotherapiefähigkeit
- **In Einzelfällen nützlich**
  - Positronen-Emissions-Tomographie mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bzw. FDG-PET/CT (in der Regel Niedrigdosis-CT ausreichend, falls Thorax-CT vorhanden), Ganzkörper-MRT, möglichst mit Diffusionsbildgebung
- **Obsolet**
  - Biopsie ohne interdisziplinäre Abstimmung
    - Biopsie ohne hinreichende lokale Bildgebung
    - Exzisionsbiopsie
    - Biopsie außerhalb eines in der Knochensarkomtherapie erfahrenen Zentrums

### 3.1. Diagnostik des Primärtumors

#### 3.1.1. Bildgebung des Primärtumors

Die radiologische Untersuchung der Primärtumorregion soll den gesamten befallenen Knochen und die benachbarten Gelenkregionen umfassen, um auch eventuell vorhandene Skip-Metastasen zu erfassen. Konventionelle Röntgenaufnahmen zur Darstellung knöcherner Veränderungen werden ergänzt durch Schnittbildverfahren zur Darstellung des Markraumbefalls und des Weichteiltumors. Als Methode der Wahl gilt in den meisten Situationen die Kernspintomographie (MRT) [8]. Die MRT kann mit standardisierter Kontrastmittel-Dynamik (als Ausgangsbefund für die Verlaufsbeurteilung des Tumoransprechens) erfolgen.

### 3.1.2. Biopsie

Die Diagnose Osteosarkom muss stets histologisch gesichert werden. Patienten sollten zur Biopsie an ein Zentrum überwiesen werden, das über besondere Erfahrungen mit Knochensarkomen verfügt [9, 10]. Bei der praktischen Durchführung der Biopsie sind mögliche Auswirkungen auf die definitive Resektion des Tumors und die anschließende Rekonstruktion zu bedenken und zu minimieren. Die Gewebentnahme wird meist als offene Inzisionsbiopsie durchgeführt, um genügend Material für konventionelle Histologie und Immunhistochemie sowie außerdem Frischmaterial für molekulargenetische Untersuchungen zu gewinnen. Das gewonnene Material sollte dem Pathologen umgehend nativ, d. h. unfixiert (unter Schnellschnittbedingungen) zusammen mit den konventionellen Röntgenbildern (zwei Ebenen) übergeben werden. Wie bei den anderen seltenen Tumorerkrankungen des Kindes- und Jugendalters sollte die Diagnose durch einen Referenzpathologen abgesichert werden.

### **3.2. Suche nach Metastasen**

Die Suche nach Fernmetastasen kann sich im Regelfall auf Lunge und Skelettsystem beschränken, da isolierte Absiedlungen andernorts kaum vorkommen. Wichtigste Maßnahme ist die Untersuchung auf Lungenmetastasen mittels Nativröntgen und Computertomographie des Thorax. Die Computertomographie sollte, wenn möglich, als Spiral-CT erfolgen. Zur Suche nach Knochenmetastasen ist eine Skelettszintigraphie in 3-Phasen-Technik (als Ausgangsbefund für die Verlaufsbeurteilung des Tumoransprechens) durchzuführen, ggf. auch als Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorid (F-18-Fluorid-PET bzw. F-18-Fluorid-PET/CT). Die Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie mit <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET und FDG-PET/CT) kann als Ausgangsuntersuchung zur Beurteilung des Therapieansprechens verwendet werden [11-13]. Zum Staging kann die FDG-PET(/CT) hilfreich sein, z.B. wenn andere Verfahren diskordante Befunde zeigen, insbesondere in der Detektion von ossären Metastasen und Weichteil-Metastasen (selten) [11, 14]. Die Sensitivität der alleinigen PET zum Nachweis pulmonaler Metastasen liegt nur bei ca. 50%, d.h. eine pulmonal unauffällige FDG-PET schließt Lungenmetastasen nicht aus [11, 15]. Bei der PET-CT ist die CT-Komponente entscheidend zum Nachweis pulmonaler Metastasen. Eine vergleichende Studie zwischen FDG-PET(/CT) und der Ganzkörper-MRT einschließlich Diffusionsbildgebung liegt bisher nicht vor.

### **3.3. Tumorbezogene Laboruntersuchungen**

Osteosarkom-spezifische Marker sind nicht bekannt. Erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase oder der LDH gelten als prognostisch ungünstig.

## **4. Therapie**

- **Notwendig**
  - Operation des Primärtumors mit weiten Resektionsgrenzen
  - Operation eventuell vorhandener Metastasen
  - Polychemotherapie (in der Regel prä- und postoperativ)
- **In Einzelfällen nützlich**
  - Bestrahlung inoperabler Herde
- **Überflüssig**
  - Bestrahlung resektabler Herde
- **Obsolet**
  - Alleinige Operation
  - Alleinige Chemotherapie
  - Vermeidbare intraläsionale Operation

## 4.1. Therapierationale

Alle hochmalignen Osteosarkome bedürfen einer multimodalen Therapie aus Chemotherapie und Operation. Eine Chemotherapie ist wegen der hohen Inzidenz einer (okkulten) Disseminierung stets indiziert, ihre systemische Wirksamkeit in randomisierten Studien nachgewiesen [16]. Tumoransprechen auf präoperative Chemotherapie kann zudem die Lokalkontrolle verbessern [17, 18]. Die Chemotherapie allein reicht jedoch nicht aus, um makroskopisch nachweisbare Tumormanifestationen zu kontrollieren. Diese müssen bei kurativem Therapieziel operativ entfernt werden (Primärtumor und gegebenenfalls Primärmetastasen) [2, 3, 10, 16]. Die Strahlentherapie ist nur begrenzt wirksam und sollte daher nur eingesetzt werden, wenn mit operativen Verfahren keine lokale Sanierung zu erreichen ist.

Parosteale Osteosarkome sind meist niedriggradig maligne und werden ebenso wie die sehr seltenen niedrig malignen „low-grade central“ Osteosarkome rein operativ behandelt, sofern keine besonderen Umstände wie eine Dedifferenzierung (= Übergang in high-grade Sarkom), eine manifeste Metastasierung oder Inoperabilität vorliegen. Kraniofaziale Osteosarkome metastasieren, sieht man von Kalottentumoren ab, seltener als klassische Osteosarkome, so dass hier die Indikation zur Chemotherapie individuell diskutiert werden muss. Gleiches gilt für periostale Osteosarkome, Tumoren intermediärer Malignität. Wie bei den anderen malignen Tumoren des Kindes- und Jugendalters und wie bei seltenen Malignomen insgesamt ist die Behandlung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene an Zentren und im Rahmen prospektiver, multizentrischer Therapiestudien dringend zu empfehlen.

## 4.2. Chemotherapie

Die Gesamtdauer der geplanten Therapie beträgt meist etwa neun bis zwölf Monate [16]. Beim Osteosarkom beginnt die chemotherapeutische Behandlung in der Regel vor der Lokaltherapie des Primärtumors. Die mehrwöchige Behandlungsphase bis zur Operation wird alternativ als präoperative, neoadjuvante oder Induktions-Chemotherapie bezeichnet. Postoperativ sollte die Chemotherapie über mehrere Monate fortgesetzt werden (adjuvante Chemotherapie). Wird primär operiert, so kann bei vergleichbarer Zusammensetzung und Gesamtdauer der Chemotherapie eine ähnliche Heilungswahrscheinlichkeit erwartet werden wie mit in prä- und postoperativer Abschnitte aufgeteilter Chemotherapie [2, 19].

Das Ausmaß des histologischen Tumoransprechens auf präoperative Chemotherapie ist ein außerordentlich aussagekräftiger prognostischer Faktor. Bislang konnte nicht belegt werden, dass Patienten mit schlechtem Tumoransprechen durch postoperative Chemotherapie-Modifikationen (Salvage-Therapie) verbesserte Ergebnisse erreichen können [16].

Die bislang besten publizierten Ergebnisse wurden mit Polychemotherapieprotokollen erzielt, die mehrere der nachfolgend aufgeführten Zytostatika enthielten: Adriamycin (ADR), Hochdosis-Methotrexat mit Folsäure-Rescue (HD-MTX), Cisplatin (DDP) und Ifosfamid (IFO), zum Teil in Kombination mit weiteren Präparaten [16]. Es erscheint ratsam, mehrere dieser vier Medikamente bereits in der frühen Phase der Therapie einzusetzen. Basierend vor allem auf den Ergebnissen einer randomisierten amerikanischen Studie [20] wurde der Immunmodulator liposomales Muramyl-Tripeptid-Phosphatidyl-Ethanolamin (MTP) in Europa in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung komplett resezierter, lokalisierter Osteosarkome bei Patienten <30 Jahren zugelassen. Nach Auffassung verschiedener europäischer und amerikanischer Osteosarkomgruppen ist die Datenlage jedoch nicht ausreichend, um den routinemäßigen Einsatz dieser Substanz außerhalb kontrollierter Studien zu befürworten [21].

## 4.3. Lokaltherapie

### 4.3.1. Operation

Die vollständige operative Tumorentfernung ist obligat. Die Wahl des Operationsverfahrens muss in erster Linie Aspekte der Sicherheit, unter anderem die lokale anatomische Ausdehnung, das Ansprechen des Tumors und weitere individuelle Gegebenheiten des Patienten berücksichtigen. Es werden so genannte „weite Resektionsgrenzen“ gefordert, d. h. die Entfernung des Tumors (einschließlich des Biopsiekannals und der Biopsienarbe) mit tumorfreien

Resektionsrändern, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe. Marginale (durch die Pseudokapsel) oder gar intraläsionale Operationen sollten, wenn möglich, vermieden werden. In der Mehrzahl der Fälle können Extremitäten erhaltende Resektionen mit Rekonstruktion des Knochendefektes, zumeist in Form eines Metallgelenk-Implantats, erfolgen. Wachsende Endoprothesen für Kinder sind verfügbar. Neuere Modelle bieten die Möglichkeit der nichtinvasiven Verlängerung [22].

Liegen Metastasen vor, so müssen auch diese bei kurativer Therapieintention operativ entfernt werden (gilt für Primärmetastasen und Metastasen im Rezidiv). Handelt es sich um Lungenmetastasen, so ist eine Thorakotomie indiziert. Selbst bei scheinbar unilateralem Befall sollte eine bilaterale Exploration mit Palpation beider Lungen diskutiert werden. Nicht selten finden sich so mehr Metastasen, als zuvor in der Bildgebung erkannt werden [23].

#### **4.3.2. Bestrahlung**

Bei resektablen Osteosarkomen sollte die Strahlentherapie derzeit nicht zum Einsatz kommen, da Lokalkontrolle auch in Verbindung mit der Chemotherapie nicht mit gleicher Verlässlichkeit wie nach operativer Therapie erreicht wird. In Verbindung mit effektiver Chemotherapie kann Bestrahlung jedoch in Einzelfällen zu anhaltenden Remissionen führen. Bei nur marginal oder intraläsional operablen und bei gänzlich inoperablen Osteosarkomen wird die Strahlentherapie daher in aktuellen europäischen und amerikanischen Therapieprotokollen empfohlen [24]. In geeigneten Fällen sollten hierbei moderne Bestrahlungsverfahren wie die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder auch die Protonentherapie zum Einsatz gebracht werden [24]. Die Indikation zur Strahlentherapie eines Osteosarkoms sollte stets interdisziplinär diskutiert und entschieden werden.

Bei geeigneten (szintigraphisch positiven) inoperablen Osteosarkommanifestationen besteht die Möglichkeit einer gezielten internen Bestrahlung mit Samarium-153-Ethylen-Diamin-Tetramethylen-Phosphonat (Sm-153-EDTMP) [25, 26].

#### **4.4. Modifikationen der Therapie**

Modifikationen der Chemotherapie können aufgrund intolerabler Nebenwirkungen erforderlich werden. Bei über 40-jährigen Patienten sollte wegen erhöhter Komplikationsgefahr gegebenenfalls primär auf HD-MTX verzichtet werden. Bei Patienten mit sekundären Osteosarkomen muss die Behandlung Vorbelastungen, insbesondere mit Anthracyclinen, berücksichtigen. Eine primäre Operation ohne vorausgehende Chemotherapie kann im Einzelfall erwogen werden, beispielsweise bei schmerzhafter Spontanfraktur, wenn durch diese eine Fixierung mit Immobilisation erforderlich wird. Dies gilt vor allem, wenn ein Extremitätenerhalt ohnehin nicht in Frage kommt, sondern ein ablatives Verfahren gewählt werden muss.

Bei low-grade Osteosarkomen, wie sie vor allem juxtacortical entstehen können, ist die Metastasierungsrate geringer als beim klassischen Osteosarkom. Die Indikation für eine Chemotherapie als adjuvante Maßnahme gegen okkulte Metastasen ist daher hier nicht regelhaft gegeben. Eine sorgfältige histologische Aufarbeitung des Resektates unter Berücksichtigung der präoperativen Bildgebung ist jedoch Voraussetzung, um eine Dedifferenzierung nicht zu übersehen. Bei kraniofazialen Osteosarkomen, die ebenfalls seltener metastasieren, aber sehr häufig lokal rezidivieren, kann eine zusätzlich zur Operation eingesetzte Chemotherapie möglicherweise zur Lokalkontrolle und zum Überleben beitragen, die Datenlage ist hier aber noch nicht einheitlich.

#### **4.5. Besonderheiten der Begleittherapie**

DDP, IFO und HD-MTX erfordern zur Nierenprotektion eine reichliche Hydratation. IFO erfordert darüber hinaus die Anwendung des Uroprotektors Uromitexan. Gegen die bei hochdosierter Anwendung von IFO gelegentlich beobachtete Enzephalopathie wird Methylenblau eingesetzt. HD-MTX ist bei korrekter Handhabung (besonders Urin-Alkalisierung, Hydrierung, MTX-Spiegelgesteuerte Antidotierung mit aktiver Folsäure) oft vergleichsweise gut verträglich. Im Einzelfall kann es jedoch auch ohne Vorwarnung zu lebensbedrohlichen Intoxikationen kommen. Bei massiver MTX-Ausscheidungsstörung kann das Enzym Carboxypeptidase G2 (Glucarpidase) lebensrettend wirken.

Der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren kann nach besonders myelosuppressiven Therapieblöcken sinnvoll erscheinen.

## 5. Verlaufsdagnostik und Nachsorge

- Notwendig**

<b>Präoperativ</b>	Wiederholung der lokalen Bildgebung Röntgenuntersuchung des Thorax Abschätzung des Tumoransprechens (z. B. per Skelettszintigraphie, MR-Dynamik, FDG-PET)
<b>Postoperativ</b>	Histologische Beurteilung der Resektionsgrenzen Histologische Beurteilung des Tumoransprechens
<b>Therapieende</b>	Röntgenuntersuchung der Primärtumorregion ggf. Schnittbilduntersuchung der Primärtumorregion
	Röntgenuntersuchung des Thorax Computertomographie des Thorax (möglichst Spiral CT)
	Skelettszintigraphie
	Spätfolgendidiagnostik siehe Tabelle 3
<b>Nachsorge</b>	Röntgenuntersuchung des Thorax Röntgenuntersuchung der Primärtumorregion
	Spätfolgendidiagnostik siehe Tabelle 3
  
- In Einzelfällen nützlich**

<b>Präoperativ</b>	Computertomographie des Thorax Angiographie
<b>Nachsorge</b>	Computertomographie des Thorax Skelettszintigraphie MRT bei suspekten Herden in der Szintigraphie Sonographie der Primärtumorregion Gegebenenfalls FDG-PET(/CT) (bei Rezidivverdacht)

Untersuchungen während der Behandlung und während der Nachsorge haben einerseits das Ziel, die lokale Tumorkontrolle und mögliche systemische Ausbreitungen zu überwachen, andererseits die Aufgabe, akute und chronische Folgen der Behandlung zu erfassen und gegebenenfalls geeignete Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Der Vorschlag für ein Nachsorgeschema, das beiden Anforderungen gerecht werden soll, findet sich in Tabelle 3.

### 5.1. Untersuchungen des Primärtumors

Die Entwicklung des Primärtumors unter der präoperativen Chemotherapie muss klinisch und bildgebend überwacht werden, um gegebenenfalls einen lokalen Progress frühzeitig zu erfassen und gegebenenfalls vor dem Überschreiten kritischer Grenzen die operative Versorgung vorzuziehen. Unmittelbar präoperativ ist eine erneute lokale Bildgebung erforderlich. Da eine Schrumpfung

knochenbildender Tumoren auch bei gutem Ansprechen nur begrenzt möglich ist, sind neben Untersuchungen zur anatomischen Tumorausdehnung auch dynamische bzw. funktionelle Verfahren wie 3-Phasen-Skelettszintigraphie, kontrastmittelgestützte dynamische MRT-Untersuchung oder FDG-PET(/CT) wichtig, um das Ansprechen präoperativ vorhersagen zu können. Die verwendete Methode sollte unbedingt als Ausgangsuntersuchung vorliegen. Die gewonnenen Informationen sollten in die Entscheidungsfindung über die Art der definitiven Operation einfließen.

Die Resektionsränder des Operationspräparates müssen histologisch auf Tumorfreiheit untersucht werden. Das Tumoransprechen sollte ebenfalls histologisch untersucht werden. Dabei hat sich bewährt, das Resektat in Längsrichtung des größten Tumordurchmessers, in der Regel in Frontalebene, zu teilen und eine Hälfte einem Referenzpathologen zur Regressionsgradbestimmung zuzusenden. Der gesamte tumortragende Abschnitt wird dann landkartenartig aufgearbeitet und histologisch untersucht („Tumor-mapping“) [27]. Zur Graduierung empfehlen sich die Kriterien nach *Salzer-Kuntschik et al.* [28].

Lokalrezidive offenbaren sich oft durch klinische Symptome. Bildgebende lokale Kontrollen sind mindestens bis zum vierten Jahr nach Diagnosestellung sinnvoll. Nach diesem Zeitpunkt auftretende Lokalrezidive sind selten. Neben konventionellen Röntgenbildern können sonographische Kontrollen zum Ausschluss von Weichteilrezidiven hilfreich sein. Auch diese Untersuchungen sollten risikoadaptiert zunächst in kürzeren, später in längeren Abständen durchgeführt werden.

## **5.2. Untersuchungen auf Metastasen**

Nach initialem Ausschluss von Lungenmetastasen durch ein Thorax-CT sind für die Verlaufskontrolle konventionelle Thorax-Röntgenaufnahmen in risikoadaptierten Abständen ausreichend. Etwa 95% der Rezidive treten innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung auf, über 80% betreffen die Lunge [4]. Da mit zunehmenden Nachbeobachtungszeiten auch sehr späte (>10 Jahre) pulmonale Metastasen berichtet werden, kann kein Zeitpunkt festgelegt werden, an dem die regelmäßige Röntgenuntersuchung des Thorax eingestellt werden sollten.

Sekundäre Skelettmetastasen werden oft durch Schmerzen symptomatisch. Ihr Auftreten ohne gleichzeitige Lungenmetastasen ist selten, sodass routinemäßige Skelettszintigramme nicht zwingend notwendig erscheinen.

## **5.3. Untersuchungen auf Nebenwirkungen der Behandlung**

### **Akute Toxizität**

Zur Kontrolle der akuten Toxizität werden während der Chemotherapie regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt sowie Elektrolyte (inklusive Mg), Leberwerte (Bilirubin, Transaminasen) und Nierenwerte (Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, fraktionelle Phosphatreabsorption) gemessen. Als apparative Untersuchungen sind wiederholte Audiogramme sowie Echokardiogramme erforderlich, um die Behandlung bei einem Hörverlust, der in den Sprachbereich hineinreicht, bzw. bei einer Verminderung der FS-Ratio (Verkürzungsfraction des linken Ventrikels) im Echokardiogramm auf Werte unter etwa 28 % zu modifizieren.

### **Chronische Toxizität**

Anhaltspunkte für erforderliche Nachuntersuchungen nach Osteosarkomtherapie geben die Empfehlungen der Arbeitsgruppe Spätfolgen der GPOH [29] (Tabelle 3). Wichtig sind insbesondere Untersuchungen der Herzfunktion, des Gehörs und der (tubulären) Nierenfunktion. Vor allem bei männlichen Patienten besteht das Risiko der Unfruchtbarkeit (besonders nach Ifosamid). Vor Chemotherapiebeginn sollte ihnen die Möglichkeit einer Samenspende mit Kryoasservation geboten werden. Später sind zur Untersuchung der Fruchtbarkeit Spermioogramme indiziert.

## **6. Rezidivsituation**

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, bei denen nach multimodaler Therapie ein Osteosarkomrezidiv auftritt, liegt bei weniger als 25%. Früher Rezidivzeitpunkt, multiple Herde und –

bei Lungenmetastasen – Pleuradurchbruch wurden als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert [4]. Wie bei der Ersterkrankung sollte die Therapie vorzugsweise an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden. Auch im Rezidiv darf die chirurgische Entfernung aller manifesten Tumorherde (Metastasen und/oder Lokalrezidiv) als Heilungsvoraussetzung gelten. Selbst im Folgerezidiv besteht bei kompletter chirurgischer Entfernung aller Herde noch eine Heilungschance. In manchen retrospektiven Analysen war eine erneute Chemotherapie mit leicht verbesserten Ergebnissen assoziiert [4]. Zum Einsatz kommen z. B. Carboplatin und Etoposid oder hochdosiertes Ifosfamid. Bei geeigneten inoperablen Rezidiven sollte eine Bestrahlung diskutiert werden [4, 24].

## **7. Zukünftige Entwicklungen**

Zukünftige Entwicklungen werden begünstigt durch eine immer engere Vernetzung der weltweit tätigen Osteosarkomgruppen. Mehrere große multizentrische Gruppen Europas und Nordamerikas untersuchen gemeinsam, ob eine postoperative Therapieerweiterung mit Hochdosis-Ifosfamid und Etoposid die Prognose nach schlechtem Ansprechen auf Primärtherapie verbessern kann (Studie EURAMOS-1). Die gleiche Studie prüft den Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Interferon-alpha. Eine multinationale europäische Untersuchung widmet sich den Knochensarkomen älterer Patienten (EURO-B.O.S.S.). In einem prospektiven europäischen Register werden Informationen über rezidierte Osteosarkome gesammelt, um neue Erkenntnisse zu dieser prognostisch ungünstigen Situation zu gewinnen (EURELOS). In Phase-II-Studien, die auch andere Sarkome einschließen, werden unter anderem Antikörper gegen den Insulin-Like-Growth-Factor-1 Rezeptor, mTOR-Antagonisten und der RAF-Kinase Inhibitor Sorafenib untersucht. Die EURAMOS-Gruppe plant, gemeinsam mit weiteren internationalen Osteosarkomgruppen den möglichen Stellenwert des Immunmodulators MTP randomisiert zu überprüfen. In das Studienkonzept sollen auch tumorbiologische Begleitstudien integriert werden, um neue Erkenntnisse zur komplexen Tumorbiologie gewinnen und sie für künftige Therapieansätze nutzen zu können.



## Literatur

1. Fletcher CDM, Unni K, Mertens K (Eds.) (2002) WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press, Lyon.
2. Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Werner M, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H, Winkler K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk. An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002, 20: 776-790
3. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jürgens H, Gadner H, Bielack SS; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 21:2011 – 2018, 2003
4. Kempf-Bielack B, Bielack S, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, Göbel U, Helmke K, Jundt G, Kabisch H, Kevric M, Klingebiel T, Kotz R, Maas R, Schwarz R, Semik M, Treuner J, Zoubek A, Winkler K. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 23, 559-568, 2005
5. Wittekind CH, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010, ISBN 978-3-527-32759-1.
6. Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG (Hrsg.) AJCC Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition. Springer Verlag, New York, 2010
7. Enneking WE, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal tumors. *Clin Orthop* 153:106-120, 1980
8. Heck Jr. RK, Peabody TD, Simon MA. Staging of Primary Malignancies of Bone. *CA Cancer J Clin* 56: 366 – 375, 2006
9. European Musculo-Skeletal-Oncology-Society (EMSOS): Aufruf der Europäischen Gesellschaft für muskuloskeletale Tumoren (EMSOS) an die Chirurgen, Orthopäden and Praktiker: Zentralisierung von Diagnose und Therapie maligner Knochen- and Weichteiltumoren. *Dt Ärzteblatt* 87:224-225, 1990
10. Hogendoorn PC; ESMO/EUROBONET Working Group, Athanasou N, Bielack S, De Alava E, Dei Tos AP, Ferrari S, Gelderblom H, Grimer R, Hall KS, Hassan B, Hogendoorn PC, Jurgens H, Paulussen M, Rozeman L, Taminau AH, Whelan J, Vanel D. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v204-13
11. Franzius C, Schulte M, Hillmann A, Winkelmann W, Jürgens H, Bockisch A, Schober O. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumore. 3. Konsensuskonferenz 'PET in der Onkologie', Ergebnisse der Arbeitsgruppe Knochen- und Weichteiltumore. *Chirurg* 72: 1071-1077, 2001
12. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-Fluorodeoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography. *Cancer* 94:3277-84, 2002
13. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A, Yoshikawa H, Hatazawa J. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 23:89-95, 2009
14. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med* 44:930-942, 2003
15. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 25:5435-41, 2007
16. Bielack SS, Machatschek JN, Flege S, Jürgens H: Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Exp Opin Pharmacother* 5(6):1243-56, 2004
17. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of

- chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 12:2699-2705, 1994
18. Andreou D, Bielack SS, Carrle D, Kevric M, Kotz R, Winkelmann W, Jundt G, Werner M, Fehlberg S, Kager L, Kühne T, Lang S, Dominkus M, Exner GU, Harges J, Hillmann A, Ewerbeck V, Heise U, Reichardt P, Tunn PU. The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann Oncol*. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]
  19. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, Helman LJ, Grier HE, Link MP; Pediatric Oncology Group. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 21:1574-1580, 2003
  20. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 26:633-638, 2008
  21. Bielack SS, Marina N, Ferrari S, Helman LJ, Smeland S, Whelan JS, Reaman GH. Osteosarcoma: The same old drugs or more? *J Clin Oncol* 26:3102-3103, 2008
  22. Abed R, Grimer R. Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children. *Cancer Treat Rev* 36:342-347, 2010
  23. Carrle D, Bielack S. Osteosarcoma lung metastases detection and principles of multimodal therapy. *Cancer Treat Res* 152:165-184, 2010
  24. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, Schomberg P, Bielack S. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 152:147-165, 2010
  25. Franzius C, Bielack S, Flege S, Eckardt J, Sciuk J, Jürgens H, Schober O. High-activity Samarium-153-EDTMP therapy followed by autologous peripheral blood stem cell support in unresectable osteosarcoma. *Nuklearmedizin*, 40: 215-220, 2001
  26. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A, Arndt CA, Hartmann LC, Smithson WA, Mullan BP, Bruland OS. High-Dose Samarium-153 Ethylene Diamine Tetramethylene Phosphonate: Low toxicity of Skeletal Irradiation in Patients with Osteosarcoma and Bone Metastases. *J Clin Oncol* 20:189-196, 2002
  27. Delling G: Diagnostik von Knochtumoren. *Verh Dtsch Ges Path* 82: 121-132, 1998
  28. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G (1983) Bestimmung des morphologischen Regressionsgrades nach Chemotherapie bei malignen Knochtumoren. *Pathologie* 4:135-141
  29. Beck JD, Winkler K, Niethammer D, Brandis M, Hertzberg H, von der Hardt K, Greil J, Überall MA, Rossi R, Lamprecht-Dinnesen A. Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und jungen Erwachsenen. Erste Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen. *Klin Pädiatr* 207:186-192, 1995

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Osteosarkome [1]**

WHO-Klassifikation	Malignität
Konventionelles Osteosarkom* - <i>chondroblastisch</i> - <i>fibroblastisch</i> - <i>osteoblastisch</i>	hoch
Teleangiektatisches Osteosarkom	hoch
Kleinzelliges Osteosarkom	hoch
Niedrigmalignes zentrales Osteosarkom	niedrig
Sekundäres Osteosarkom	in der Regel hoch
Parossales Osteosarkom	in der Regel niedrig
Periostales Osteosarkom	intermediär
Hochmalignes Oberflächenosteosarkom	hoch

- Der Gruppe der konventionellen Osteosarkome werden nach WHO weitere, seltene Varianten zugerechnet (sklerosierende osteoblastische Osteosarkome, Osteoblastom-, Chondromyxoidfibrom-, malignes fibröses Histiozytom- oder Chondroblastom-ähnliche Osteosarkome, riesenzellreiche und epitheloidzellige Osteosarkome)[1].

**Tabelle 2. TNM-Klassifikation der Knochentumoren [5, 6]****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  
 NO: Keine regionären Lymphknotenmetastasen  
 N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen

**M - Fernmetastasen**

- MO: Keine Fernmetastasen.  
 M1: Fernmetastasen  
     M1a: Lunge  
     M1b: Andere Fernmetastasen

**Stadiengruppierung (Knochen)**

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	Jedes G
Stadium IVA	Jedes T	N0, NX	M1a	Jedes G
Stadium IVB	Jedes T	N1	Jedes M	Jedes G
Jedes T	Jedes N	M1b	jedes G	

**Tabelle 2. Skaleneinteilung**

<i>2 Grade</i>	<i>3 Grade</i>	<i>4 Grade</i>
Niedrigmaligne	Grad 1	Grad 1, 2
Hochmaligne	Grad 2, 3	Grad 3, 4

**Tabelle 3. Empfohlene Nachuntersuchungen nach Osteosarkomtherapie**

	<b>Tumor</b>	<b>Organfunktion</b>	
	<b>Systemisch</b>	<b>Lokal</b>	
<b>Basis</b> <i>(zirka vier Wochen nach Ende der Chemotherapie)</i>	CT-Thorax Röntgen-Thorax	Röntgen sowie CT oder MRT* <i>(ggf. + Sonographie*)</i>	Herz - Echo Audiogramm Labor **
<b>1. - 2. Jahr</b>	Röntgen-Thorax alle 6-12 Wochen	Röntgen alle 4 Mo., <i>(ggf. + Sonographie*)</i>	Herz - Echo, jährlich  Labor, jährlich  Audiogramm***
<b>3. - 4. Jahr</b>	Röntgen-Thorax alle 2-4 Monate	Röntgen alle 4 Mo., <i>(ggf. + Sonographie*)</i>	
<b>5. - 10. Jahr</b>	Röntgen-Thorax alle 6 Monate	Nur bei Verdacht*	
<b>Danach</b>	Röntgen-Thorax alle 6-12 Monate	Nur bei Verdacht*	Herzecho zirka alle 2 Jahre

Konsens europäischer und amerikanischer Osteosarkomgruppen (COSS, EOI, SSG, COG) für ein Nachsorgeschema nach Osteosarkomtherapie. Bei jeder Vorstellung auch Anamnese und körperliche Untersuchung.

\* je nach individuellen Erfordernissen

\*\* Labor: Differentialblutbild, Serum: Na, K, Ca, Mg, Phosphat, Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, LDH, Kreatinin (+ECC), Harnstoff-N, Albumin, Urin: Phosphat; Kreatinin (Berechnung der Tmp/GFR)

\*\*\* bei Normalbefund zum Therapieende Verzicht auf weitere Audiogramme möglich

## Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

### Autor

Stefan Bielack, Stuttgart

### Expertengruppe

Stefan Bielack, Stuttgart (GPOH); Hans Roland Dürr, München (DGOOC/DGOU); Christiane Franzius, Bremen (DGN); Georg Gosheger, Münster (DGOOC/DGOU); Heribert Jürgens, Münster (GPOH); Gernot Jundt, Basel (AGKT); Leo Kager, Wien (AGPHO/ÖGKJ); Thorsten Langer, Erlangen (GPOH); Michaela Nathrath, Kassel (AGKT, GPOH, DGP); Michael Paulussen, Datteln (GPOH); Peter Reichardt, Berlin (AIO, DGHO); Rudolf Schwarz, Hamburg (APRO, DEGRO); Reinhard Windhager, Wien (DGOOC/DGOU)

### Leitlinienkoordinatoren

Ursula Creutzig, Münster; Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- APRO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie)
- AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologen)
- DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)
- DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)
- DGKJ (Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin)
- GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)
- DGN (Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin)
- DGOOC/DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie/Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie)
- DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin)
- AGKT (Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren)
- AGPHO/ÖGKJ (Arbeitsgruppe für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Österr. Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde).

Letzte Aktualisierung: 06/2008

Aktualisierung: **12/2010**

Nächste Aktualisierung geplant: **12/2015**

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!