

# Osteosarkom: Diagnostik – Therapie – Prognose



Mit zwei bis drei Erkrankungsfällen pro einer Million im Jahr gehört das Osteosarkom zu den seltenen malignen Erkrankungen. Seit Einführung der Chemotherapie hat sich die Prognose deutlich verbessert. Ein kurativer Ansatz ist aber nur bei einer vollständigen Resektabilität des Tumors zu erwarten.

Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr, München

■ Das Osteosarkom ist der häufigste primär maligne Knochentumor. Pro einer Million Einwohner treten etwa 2–3 Erkrankungsfälle pro Jahr auf. Kennzeichen des Osteosarkoms ist die Produktion von manchmal auch nur kleinen Mengen an Tumorosteoid.

Mehr als 60% aller Patienten sind jünger als 25 Jahre, aber rund 30% aller Fälle treten bei Patienten über 40 Jahre auf. Gerade hier sollte auf die wenigen bekannten prädisponierenden Faktoren wie einen langjährigen nicht behandelten Morbus Paget oder eine ehemals erfolgte Strahlentherapie geachtet werden. Die mediane Dauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose beträgt etwa 3 Monate.

## Schmerzen oft als Folge eines Sporttraumas interpretiert

Klinisch führend sind zunehmende, oft als belastungsabhängig empfundene Schmerzen der betroffenen Region, die häufig als Folge eines Sporttraumas interpretiert werden. Erst später kann eine lokale Schwellung bemerkt werden. Gerade am Kniegelenk ist diese gut palpabel, manchmal auch mit einer Bewegungseinschränkung verbunden.

Pathologische Frakturen sind selten, können aber auch das erste Symptom der Erkrankung sein. Wie bei allen primär malignen Knochentumoren

sollte der Verdacht zur Überweisung an ein Sarkomzentrum führen.

## Diagnostik: Konventionelles Röntgen unverzichtbar

Unverzichtbar ist nach wie vor das konventionelle Röntgen in mindestens zwei Ebenen. Ergänzend müssen Schnittbildverfahren zur Darstellung des Markraumbefalls (manchmal sehr weitgehend) und des Weichteiltumors erfolgen. An den Extremitäten, im Schultergürtel- und im Beckenbereich wird hier die Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastmittel bevorzugt. Die Untersuchung muss neben der detaillierten Darstellung des Tumors selbst auch den gesamten befallenen Knochen mit den benachbarten Gelenken umfassen, um eventuell vorhandene Skip-Läsionen zu erfassen.

Differenzialdiagnostisch kann in einigen Fällen additiv eine Computertomografie (CT) zur Feinbeurteilung des osären Wachstumsmusters hilfreich sein. Im nächsten Schritt erfolgt die immer notwendige Biopsie des Tumors, empfohlen an jenem Sarkomzentrum, das später auch die Resektion des Tumors durchführen wird.

Die Wahl eines ungeeigneten Zugangsweges oder die Durchführung in falscher Technik kann den Extremitäten-erhalt massiv gefährden.

Ob die Biopsie in minimalinvasiver Stanz- oder in herkömmlicher offener Technik („Inzisionsbiopsie“) erfolgt, bleibt der Erfahrung des behandelnden Zentrums überlassen. Angesichts der raschen Durchführbarkeit, der niedrigen Komplikationsrate und Vorteilen bei der definitiven Versorgung nimmt die Zahl der Stanzbiopsien eher zu. Trotz geringen Gewebegewinns lässt sich bei der meist sehr typischen histopathologischen Struktur in den meisten Fällen so die Diagnose minimalinvasiv absichern. Eine Referenzpathologie wird in der Regel routinemäßig, schon aus Gründen des Studieneinschlusses, erfolgen.

Das Risiko der pulmonalen Fernmetastasierung bedingt klassischerweise eine CT des Thorax. Zur Suche nach Knochenmetastasen wird eine Skelettszintigrafie in 3-Phasen-Technik, in vielen Zentren heute auch direkt eine Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomografie mit <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose und CT (FDG-PET/CT) als Ausgangsuntersuchung auch zur Beurteilung des späteren Therapieansprechens durchgeführt.

Laborchemisch gibt es, wie bei allen Sarkomen, keine spezifischen Marker. Ein hoher Knochenumsatz (erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase) oder eine ausgeprägte Nekrose (erhöhte Werte der LDH) sind prognostisch aber ungünstig.

**TNM-Klassifikation der Knochentumoren**

**T – Primärtumor**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TO	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 (Skip-Läsion)

**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

**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

**Klassifikation und Stadieneinteilung**

Prinzipiell werden eine Reihe von Subgruppen unterschieden. Der wichtigste und typischste Vertreter (80–90%) ist dabei das zentrale Osteosarkom. Osteosarkome sind meist anaplastische Tumoren hoher Malignität, seltener sind hochdifferenzierte Tumoren (G1) mit niedrigem Metastasierungspotenzial (low-grade), z. B. parossale Osteosarkome.

Seitens der Lokalisation werden die schnell wachsenden Areale der Knochen, wie typischerweise das distale Femur, die proximale Tibia, das proximale Femur und der proximale Humerus in metaepiphysärer Lage bevorzugt. Ober-

flächenosteosarkome können bei sehr langsamem Wachstum und nicht immer eindeutigem Erscheinungsbild mit Exostosen verwechselt werden. Sekundäre Osteosarkome, z. B. nach Strahlentherapie oder als Folge eines Morbus Paget, zeigen eine ausgesprochen schlechte Prognose. Etwa 20% der Osteosarkome sind zum Diagnosezeitpunkt in den Screeninguntersuchungen erkennbar metastasiert, in 80–90% betrifft dies die Lunge. Auch wenn es augenscheinlich nur lokalisiert auftritt, muss das Osteosarkom aber als systemische Erkrankung verstanden werden.

Zur Stadieneinteilung findet die aktuelle TNM-Klassifikation Anwendung (Tabelle).

**Studienprogramme zur Therapie**

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind im deutschsprachigen Raum fast alle Patienten in Studien erfasst.

Bis zur Einführung der Chemotherapie in den 70er-Jahren betrug die Überlebenschance trotz radikaler ablativer Therapie nur circa 20%. Heute wird die Chemotherapie generell vor der Resektion (neoadjuvant) und nach der Resektion (adjuvant) durchgeführt. Eine Ausnahme stellen lediglich hochdifferenzierte (G1)-Osteosarkome dar, wie sie z. B. bei den periostealen Formen häufiger vorkommen.

Aufgrund der Seltenheit dieser Tumor-entität hat man früh multizentrische randomisierte Studien begonnen, die erfreulicherweise fast alle in den deutschsprachigen Ländern versorgten Osteosarkome bei Kindern und jüngeren Erwachsenen erfassen.

Die Therapie von Patienten mit einem Osteosarkom bis zum 40. Lebensjahr erfolgte bis Juni 2011 im EURAMOS (EUROpean and AMerican OsteoSarcoma Study)-1-Protokoll. Nach einer 7-jährigen Rekrutierungsphase wurden 2.260 Patienten aus 330 Zentren eingeschlossen. Etwa 50% der Patienten wurden in 50 Zentren therapiert. In Deutschland konnten überdurchschnittlich 68% der Patienten randomisiert werden.

Aktuell werden bei uns die Patienten im Standard-Arm des EURAMOS-1-Protokolls behandelt und registriert, jedoch nicht mehr risikoadaptiert randomisiert ([coss@olgahospital-stuttgart.de](mailto:coss@olgahospital-stuttgart.de)). Liegt das Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr, so wird der Einschluss in das offene EURO-B.O.S.S. (EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study)-Protokoll empfohlen.

## Verschiedene operative Methoden

**Infrage kommen Extremitätenerhalt mit Überbrückung des knöchernen Defekts, endoprothetische Gelenkrekonstruktion und Amputation.**

Grundsätzlich muss zumindest die weite Resektion angestrebt werden. Bei palliativem Therapieansatz (z. B. Tumorreduktionen oder bei Vorliegen inoperabler Metastasierung) sind die Anforderungen an die Radikalität des Eingriffes natürlich weniger streng zu stellen. Auch eine Strahlentherapie kann hier oder bei anatomisch nicht resektabler Lokalisation sinnvoll sein.

Eine MRT-Abbildung des gesamten Kompartimentes ist zum Ausschluss von Satellitenläsionen notwendig. Ist dies geschehen, kann weiter entschieden werden, welche anatomischen Strukturen für eine Deckung des Resektionsdefektes zur Verfügung stehen bzw. ob bei einer Extremitäten-erhaltenden Operation eine ausreichende onkologische Radikalität eingehalten wird und ob die erhaltene Extremität anschließend auch noch sinnvoll genutzt werden kann.

### Klassische Tumorendoprothetik Mittel der Wahl

Grundsätzlich zur Verfügung stehen an den Extremitäten verschiedene operative Methoden:

- Erhalt der Extremität in der ursprünglichen Form mit Überbrückung eines entstehenden knöchernen Defektes
- Endoprothetische Gelenkrekonstruktion
- Amputation und Umkehrplastik

Operationen bei Knochentumoren stellen immer hochgradig individuelle Eingriffe dar. Die Funktion richtet sich nach den erhaltbaren Strukturen und den im Einzelfall zur Verfügung stehenden Rekonstruktionsmöglichkeiten.

Bei Jugendlichen oder Erwachsenen ist die klassische Tumorendoprothetik

meist das Verfahren der Wahl (Abb. 1 u. 2). Probleme bereiten pathologische Frakturen wegen der schwer vorhersehbaren Tumorzellverschleppung im Frakturhämatom und Kleinkinder, bei denen sich durch das Wachstum der Extremitäten zusätzliche Probleme bieten. Neue Operationsverfahren der autologen Rekonstruktion (Abb. 4) wie auch die Wachstumsendoprothesen (Abb. 3) können hier das Indikationsalter nach unten verschieben.

Amputationen bzw. verwandte Verfahren wie Exartikulationen oder Hemipelvektomien müssen durchgeführt werden bei zusätzlichem Befall der versorgenden nervalen Strukturen oder bei nicht anders beherrschbaren Komplikationen anderer Rekonstruktionen.

Als Umkehrplastik wird die Entfernung eines Segmentes einer Extremität und die Replantation des distalen Anteils der Extremität an die proximale Absetzungsstelle verstanden. Durchgängig erhalten bleibt nur die Nervenversorgung. Klassisches Beispiel ist die Umkehrplastik nach Borggreve.

### Signifikante Unterschiede bei Lokalrezidiven

Bei 1.355 Patienten der COSS-Studie fanden sich, 2011 publiziert, signifikant unterschiedlich Lokalrezidive bei amputierten Patienten in 3,2%, bei Extremitäten-erhaltend operierten Patienten in 7,5% und bei Umkehrplastiken in 2,4%. Zwischen weiter (6,2%) und radikaler Resektion (4,5%) bestand keine signifikante Differenz. Auch bei den knöchernen Resektionsabständen (1–10 vs. 11–20 mm) fand sich kein signifikanter Unterschied. Generell lässt sich beim Osteosarkom damit die klare Empfeh-

lung für eine weite Tumorresektion aussprechen. Die oft sehr begrenzten anatomischen Verhältnisse (z. B. Abstand zu den Gefäßen und Nerven der Poplitea) lassen eine über einen weiten Resektionsrand – zumindest im Millimeterbereich – hinaus gehende radikalere Resektion unter Mitnahme dieser wichtigen Strukturen nicht begründen. Ist im Einzelfall, z. B. im Becken, ein Resektionsrand kontaminiert, muss unter kritischer Abwägung und Diskussion mit den Patienten u. U. auch eine lokale Nachbestrahlung gegenüber einer ablativen Maßnahme in Betracht gezogen werden.

In den Ergebnissen der im deutschsprachigen Raum abgeschlossenen COSS-Studien ließ sich damit ein Extremitäten-erhalt bei 70–80% aller Patienten bei einem Gesamtüberleben (10 Jahre) von circa 65% im primär nicht metastasierten und circa 30% im primär metastasierten Stadium bei den konventionellen Osteosarkomformen dokumentieren.

### Ansprechen auf Chemotherapie als prognostischer Faktor

Wesentliche prognostische Bedeutung kommt dem Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie zu. Eine Nekrose rate von 90% und mehr, ermittelt bei der Resektion, verbessert die Prognose hochsignifikant.

Günstige prognostische Parameter sind die periphere Lage, eine Größe kleiner 1/3 des Extremitätendurchmessers und die Vollständigkeit der chirurgischen Resektion. Die Lokalrezidivrate beträgt dabei abhängig von der Lokalisation im Extremitätenbereich ca. 4–13% (dist. Tibia – prox. Femur).

Patienten mit singulären oder wenigen Lungenmetastasen eines Osteosarkoms haben eine signifikant bessere Prognose im Vergleich zu multiplen Lokalisationen. Eine Heilung ist nur bei vollständiger Resektabilität zu erwarten.

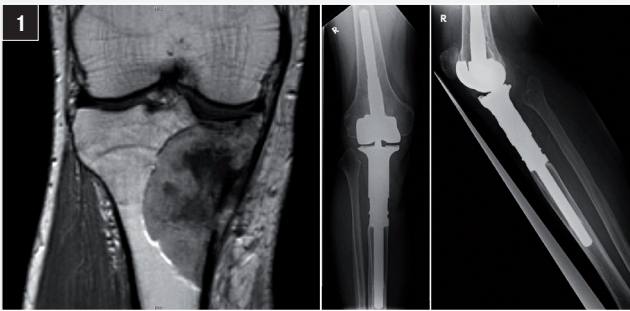


Abb. 1) 50-jähriger Patient mit einem Osteosarkom der proximalen Tibia. Tumorresektion, Implantation der Tumorprothese, Gastrocnemiusplastik, Spalthautdeckung. Funktionell sehr zufriedenstellend. Tumorfrei 7 Jahre postoperativ.

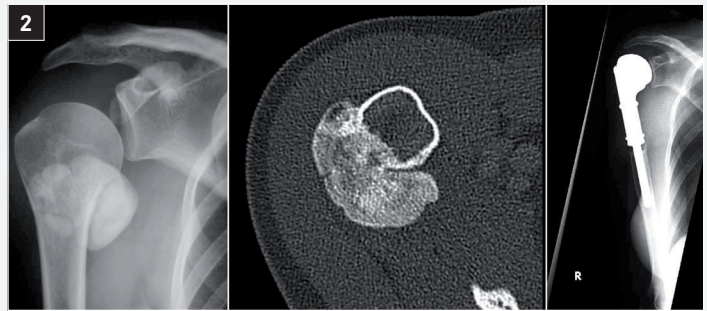


Abb. 2) 25-jährige Patientin mit periostealem Osteosarkom des proximalen Humerus. Tumorresektion und Tumorprothese. 6 Jahre postoperativ tumorfrei.

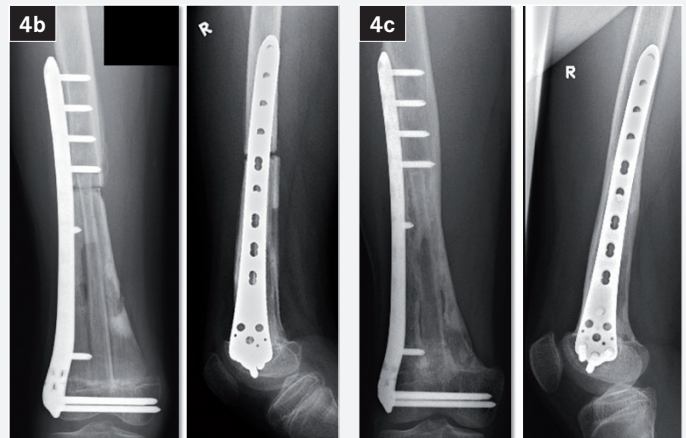


Abb. 3) 11-jährige Patientin mit Osteosarkom des distalen Femurs. Chemotherapie, Tumorresektion und Implantation einer Wachstumsprothese (MUTARS®-EXPAND, Fa. Implantcast).

Abb. 4a) 11-jähriger Patient mit Osteosarkom des distalen Femurs. Wachstumsfuge frei von Tumor.

Abb. 4b) 1,5 Jahre nach Tumorresektion, Re-Implantation des strahlensterilisierten Explantates und autologer Fibulaplastik.

Abb. 4c) 4 Jahre nach Operation. Sportlich voll aktiv. Ausgleich einer Beinlängendifferenz durch Epiphysenfugenklammerung der Gegenseite (nicht gezeigt).



Mehr und mehr Patienten aus den Anfangsjahren der Chemotherapie bis heute sind deshalb potenziell kurativ therapiert und stellen die behandelnden Tumororthopäden aufgrund ihres meist jungen Alters und der erheblichen Defektgröße mit oft großem tumorendoprothetischem Ersatz langfristig vor erheb-

liche technische Herausforderungen. Insbesondere die Etablierung moderner modularer, multiaxialer Prothesensysteme und die Erkenntnis der hohen Bedeutung der suffizienten Weichteildeckung haben in den letzten Jahrzehnten die Revisions- und sekundäre Amputationsrate wesentlich sinken lassen. ■

*Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr,  
Leiter Schwerpunkt Tumororthopädie  
Klinik und Poliklinik für Orthopädie,  
Physikalische Medizin und Rehabilitation,  
Klinikum der LMU München,  
Campus Großhadern  
E-Mail: hans\_roland.duerr@  
med.uni-muenchen.de*