

Tumororthopädie

# Osteosarkom: Diagnostik – Therapie – Prognose

Mit zwei bis drei Erkrankungsfällen pro eine 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



Prof. Dr. med.  
Hans Roland Dürr  
Leiter Schwerpunkt  
Tumororthopädie,  
Klinik für Orthopädie  
und Unfallchirurgie,  
LMU Klinikum,  
Campus Großhadern

■ Das Osteosarkom ist der häufigste primär maligne Knochentumor. Pro eine 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 im Alter über 40 Jahre auf.

Die Metaphyse der langen Röhrenknochen, insbesondere die Knieregion, ist die Hauprädilektionsstelle. 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. Klinisch führend sind zunehmende, meist als belastungsabhängig empfundene Schmerzen der betroffenen Region, oft als Folge eines Sporttraumas interpretiert. 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. Metastasen finden sich primär manifest bei ca. 10–20% der Patienten, primär okkult bei etwa 80%. Wie bei allen primär malignen Knochentumoren sollte der Verdacht zur Überweisung an ein Sarkomzentrum führen.

## Diagnostik per Bildgebung ...

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 die Durchführung einer Computertomografie (CT) zur Feinbeurteilung des ossären Wachstumsmusters hilfreich sein.

## ... und Biopsie

Im nächsten Schritt erfolgt die immer notwendige Biopsie des Tumors, idealerweise an jenem Sarkomzentrum, in dem später auch die Resektion des Tumors durchgeführt wird. Die Wahl eines ungeeigneten Zugangsweges oder die Durchführung in falscher Technik kann den Extremitätenerhalt 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 allermeisten Fällen so die Diagnose minimalinvasiv absichern.

Vorteile der Stanzbiopsie sind die sofortige Durchführbarkeit in Lokalanästhesie und das deutlich geringere Kontaminationsrisiko der Umgebung im Vergleich zur Inzisionsbiopsie. Eine Referenzpathologie wird in der Regel routinemäßig, schon aus Gründen des Studieneinschlusses, erfolgen.

### Detektion von Metastasen

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

Die FDG-PET kann auch in Kombination mit einer Ganzkörper-MRT als FDG-PET/MRT erfolgen, die Abbildung der PET/CT oder /MRT sollte dabei die Arme und Beine vollständig erfassen.

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.

### 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

## TNM-Klassifikation der Knochentumoren

### T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor

#### *Extremitätenskelett, Rumpf, Schädel und Gesichtsknochen*

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)

#### *Wirbelsäule*

T1	Tumor begrenzt auf ein einzelnes oder zwei benachbarte Wirbelsegmente
T2	Tumor begrenzt auf drei benachbarte Wirbelsegmente
T3	Tumor begrenzt auf vier benachbarte Wirbelsegmente
T4a	Tumor infiltriert den Wirbelkanal
T4b	Tumor infiltriert die großen Gefäße oder Tumorthrombus innerhalb der Gefäße

Wirbelsäulensegmente sind dabei: rechter Pedikel, rechter Wirbelkörper, linker Wirbelkörper, linker Pedikel, hinteres Element

#### *Becken*

T1a	Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung
T1b	Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung
T2a	Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment des Beckens mit extraossärer Ausbreitung oder zwei benachbarte Segmente des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung
T2b	Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment des Beckens mit extraossärer Ausbreitung oder zwei benachbarte Segmente des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung
T3a	Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf zwei benachbarte Segmente des Beckens mit extraossärer Ausbreitung
T3b	Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf zwei benachbarte Segmente des Beckens mit extraossärer Ausbreitung
T4a	Tumor mit Beteiligung von drei Segmenten des Beckens oder Infiltration des Sakroiliakal-Gelenks in das sakrale Neuroforamen
T4b	Tumor umschließt die äußeren Iliakalgefäße oder makroskopisch nachweisbaren Tumorthrombus in den großen Beckengefäßen

Beckensegmente sind dabei: Os sacrum, Os ileum, Acetabulum/Periacetabulum und Beckenäste, Symphyse

### 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**

**Stadiengruppierung Extremitätskelett, Rumpf, Schädel, Gesichtsknochen**

Stadium IA	T1	N0, M0	G1/GX	Niedriggradig
Stadium IB	T2, T3	N0, M0	G1/GX	Niedriggradig
Stadium IIA	T1	N0, M0	G2/G3	Hochgradig
Stadium IIB	T2	N0, M0	G2/G3	Hochgradig
Stadium III	T3	N0, M0	G2/G3	Hochgradig
Stadium IVA	Jedes T	N0, M1a	Jedes G	
Stadium IVB	Jedes T	N1, jedes M	Jedes G	
	Jedes T	Jedes N, M1b	Jedes G	

**Stadiengruppierung Wirbelsäule und Becken**

Es gibt keine Stadieneinteilung für Osteosarkome der Wirbelsäule oder des Beckens

hochdifferenzierte Tumoren (G1) mit niedrigem Metastasierungspotenzial (low-grade), z.B. parossale oder die seltenen niedrigmalignen zentralen Osteosarkome. Periosteale Osteosarkome sind meist vom intermediären Charakter, teleangiektatische, kleinzellige oder hochmaligne Oberflächenosteosarkome seltene High-grade-Läsionen.

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. Oberflächen-Osteosarkome 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 als systemische Erkrankung verstanden werden. Zur Stadieneinteilung findet die aktuelle TNM-Klassifikation Anwendung (Tab. S. 19).

**Therapieoptionen:  
Prä- und postoperative  
Chemotherapie**

Bis zur Einführung der Chemotherapie in den 70er-Jahren betrug die Überlebenschance trotz radikaler ablativer Therapie nur ca. 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 parossalen Formen häufiger vorkommen.

Aufgrund der Seltenheit dieser Tumorart 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 40sten 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). Liegt das Erkrankungsalter zwischen dem 40sten und 65sten Lebensjahr, so wird der Einschluss in das offene EURO-B.O.S.S. (EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study)-Protokoll empfohlen. Die Prognose ist damit vergleichbar zu jenen der jüngeren Patienten.

Entsprechend der im Juni 2021 aktualisierten Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Osteosarkom beträgt die Gesamtdauer der prä- und postoperativen Chemotherapie 9–12 Monate.

Die Polychemotherapie-Protokolle enthalten typischerweise mehrere der nachfolgend aufgeführten vier Zytostatika: Hochdosis-Methotrexat mit Folsäure-Rescue (HD-MTX), Adriamycin (ADR), Cisplatin (DDP) und Ifosamid (IFO).

Die Ergebnisse einer Metaanalyse weisen darauf hin, dass mit Protokollen, die 3 der angeführten 4 Medikamente enthalten, bessere Ergebnisse erzielt werden können als mit solchen, die auf nur 2 basieren, während für den Zusatz einer 4. Substanz kein Vorteil nachgewiesen wurde. In vielen Ländern wird deshalb die Kombination aus HD-MTX, ADR und DDP (MAP) als Therapiestandard angesehen.

Im Ergebnis der aktuellen Behandlungsleitlinie wird aufgeführt, dass basierend auf den Daten einer randomisierten amerikanischen Studie der Immunmodulator liposomales Muramyl-Tripeptid-Phosphatidyl-Ethanolamin (MTP) in Europa, nicht aber in den USA, in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung komplett resezierter, lokalisierter Osteosarkome bei Patienten <30 Jahren zugelassen ist.

Nach Auffassung verschiedener europäischer und amerikanischer Osteosarkomgruppen reichen diese Daten nicht aus,

um den routinemäßigen Einsatz dieser Substanz außerhalb kontrollierter Studien zu befürworten.

Das Ausmaß des histologischen Tumoransprechens auf eine präoperative Chemotherapie, die Nekroserate des Tumors, ist ein aussagekräftiger prognostischer Faktor. Die in Abhängigkeit vom Tumoransprechen durchgeführten Ergänzungen oder Intensivierungen der postoperativen Chemotherapie führten in der oben angeführten größten prospektiven, randomisierten Osteosarkomstudie für Patienten im Alter bis 40 Jahre EURAMOS-1 nicht zu besseren Therapieergebnissen, wohl aber zu vermehrter Toxizität.

Es besteht daher ohne eindeutig nachgewiesenen Erkrankungsprogress keine Indikation, die postoperative Chemotherapie außerhalb von Studien in Abhängigkeit vom Ausmaß des Tumoransprechens auf die präoperative Standard-Chemotherapie zu modifizieren.

### Resektion des Tumors oder Bestrahlungsverfahren

Grundsätzlich muss zumindest die weite Resektion d.h. die Entfernung des Tumors einschließlich der Region einer eventuellen Inzisionsbiopsie mit tumorfreien Resektionsrändern, allseitig umgeben von gesundem Gewebe angestrebt werden. Stanzbiopsienarben müssen aufgrund des geringen Kontaminationsrisikos nicht zwingend umschnitten 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. Moderne Bestrahlungsverfahren wie die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder auch die Protonen- oder

Abb.: Dürr

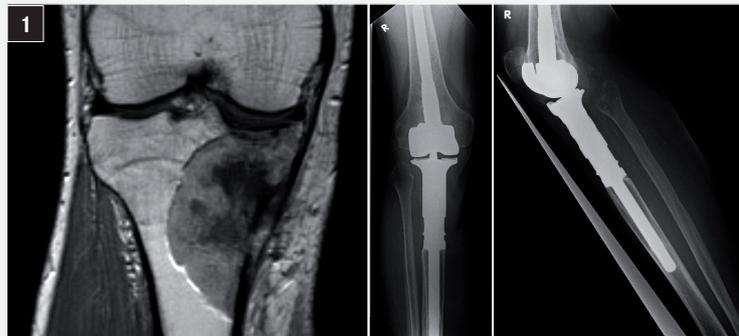


Abb. 1: 50-jähriger Patient mit einem Osteosarkom der proximalen Tibia. Tumorresektion, Implantation der Tumorprothese, Gastrocnemiusplastik, Spalthautdeckung. Funktionell sehr zufriedenstellend. Tumorfrei 7 Jahre postoperativ.

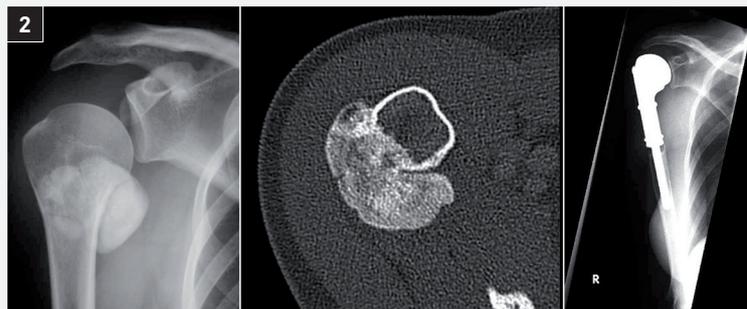


Abb. 2: 25-jährige Patientin mit periostealem Osteosarkom des proximalen Humerus. Tumorresektion und Tumorprothese. 6 Jahre postoperativ tumorfrei.

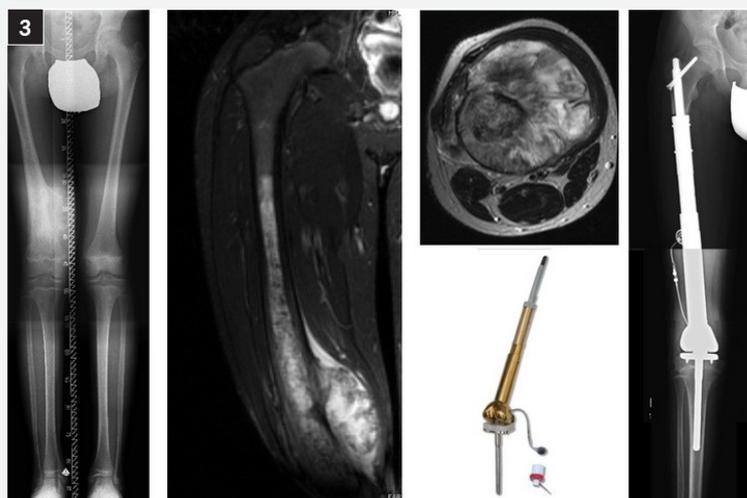


Abb. 3: 12-jähriger Patient mit Osteosarkom des distalen und mittleren Femurs. Chemotherapie, Tumorresektion und Implantation einer Wachstumsprothese (MUTARS®-EXPAND, Fa. Implantcast).

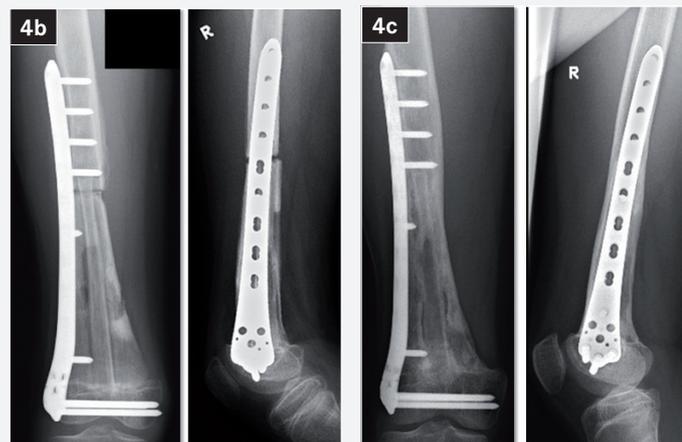


Abb. 4a: 11-jähriger Patient mit Osteosarkom des distalen Femurs. Wachstumsfuge frei von Tumor.

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).

Schwerionentherapie sollten eingesetzt werden. Die potenziell lokalablative, stereotaktische Radiotherapie (SBRT) kann bei Vorliegen einzelner, nicht resektabler Lungenmetastasen und Knochenmetastasen verwandt werden.

### Operationstechnische Gesichtspunkte

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.

### Operative Methoden

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, S. 23).

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, S. 24) wie auch die Wachstumsprothesen (Abb. 3, S. 23) 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 (Abb. 5, S. 26).

In 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. 11–20mm) fand sich keine signifikante Differenz.

### Heilung nur bei vollständiger Resektabilität

Generell lässt sich beim Osteosarkom damit die klare Empfehlung 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,



Abb. 5: Umkehrplastik als definitive Lösung nach Resektion eines Osteosarkoms des Femurs rechts mit Rekonstruktion und postoperativen Infekt.

muss unter kritischer Abwägung und Diskussion mit den Patienten u.U. auch eine lokale Nachbestrahlung gegenüber einer ablativen Maßnahme diskutiert werden.

In den Ergebnissen der im deutschsprachigen Raum abgeschlossenen COSS-Studien ließ sich damit ein Extremitäten-erhalt in 70–80% aller Patienten bei einem Gesamtüberleben (10 Jahre) von ca. 65% im primär nicht metastasierten und ca. 30% im primär metastasierten Stadium bei den konventionellen Osteosarkomformen dokumentieren. Wesentliche prognostische Bedeutung kommt dem Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie zu. Eine Nekroserate 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.

Mehr als 90% der Rezidive treten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung auf, über 80% betreffen hierbei die Lunge. Da auch über sehr späte (>10 Jahre) pulmonale Metastasen berichtet wird, kann kein Zeitpunkt festgelegt werden, an dem die regelmäßige Nachsorge beendet werden sollte.

Mehr und mehr Patienten aus den Anfangsjahren der Chemotherapie bis heute sind potenziell kurativ therapiert und stellen die behandelnden Tumororthopäden aufgrund ihres meist jungen Alters und der erheblichen Defektgröße mit oft großem tumorendoprothetischem Ersatz langfristig vor erhebliche technische Herausforderungen. Insbesondere die Etablierung moderner modularer multiaxialer Prothesensysteme und die Erkenntnis der hohen Bedeutung der suffizienten Weichteildeckung haben hier in den letzten Jahrzehnten die Revisions- und sekundäre Amputationsrate wesentlich sinken lassen. ■

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



Diesen Beitrag finden Sie auch auf [www.aerztliches-journal.de/publikationen](http://www.aerztliches-journal.de/publikationen)