

**Diplomarbeit**

**Initiale Metastasierung bei Patienten mit Osteosarkomen im  
Kindesalter: Einfluss auf Therapie und Prognose –  
retrospektive Studie**

Eingereicht von:

**Maria Schiller**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

Ausgeführt an der

**Klinik für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie**

unter Anleitung von Betreuer:

**Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schwinger**

**Univ.-Prof. Dr. Herwig Lackner**

Graz, 19.12.2016

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

---

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.12.2016

Maria Schiller eh.

## DANKSAGUNG

---

Folgenden Personen möchte ich danken, da sie mich bei der Arbeit an dieser Diplomarbeit unterstützt und positiv beeinflusst haben:

Meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schwinger, der mir bei Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso bedanke ich mich bei meinem Zweitbetreuer Univ.-Prof. Dr. Herwig Lackner.

Meinen Eltern danke ich für Ihre Liebe, Erziehung und umfangreiche Unterstützung während meines ganzen Lebens und natürlich auch während meiner Schulzeit sowie dieses Studiums. Insbesondere danke ich Ihnen auch für Ihre Geduld bei der Lösung mathematischer Probleme, für deren abenteuerliche Lösungsansätze mein rechnerisches Talent berüchtigt ist.

Meinem Freund für seine Geduld, während ich durch die für Abschlüsse so typischen emotionalen Abgründe ging.

Den sehr netten Schwestern an der Hämato-Onkologischen Ambulanz, die mir so freundlich bei der Suche der Krankengeschichten im Archiv halfen.

Den Kindern, deren Krankenakten ich verwenden durfte, um diese Diplomarbeit überhaupt zu erstellen.

## ZUSAMMENFASSUNG

---

**Einleitung:** Das Osteosarkom ist der häufigste maligne Knochentumor im Kindesalter. Durch Verbesserung der Chemotherapie in den 1970er Jahren konnte die Prognose für Patienten mit nicht metastasierte Osteosarkomen wesentlich verbessert werden. Jedoch haben bereits 20 Prozent der Patient/innen bereits bei Diagnosestellung Metastasen in der Lunge. Die Prognose dieser Patient/innen wurde bisher als sehr schlecht betrachtet. Auf der Station für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Graz wurde in den letzten 20 Jahren dennoch eine Verbesserung des Überlebens bei initial in die Lunge metastasierten Osteosarkomen festgestellt. Darum beschäftigt sich vorliegende Diplomarbeit mit der Prognose und Therapievorgehen bei initialen Lungenmetastasen von Osteosarkompatient/innen.

**Material und Methoden:** Es wurden insgesamt 65 Patient/innengeschichten retrospektiv untersucht, welche im Zeitraum von 1984-2014 auf der Station für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Graz wegen eines Osteosarkoms behandelt wurden. Betrachtete Faktoren waren hierbei: Alter bei Aufnahme, Geschlecht, Tumorlokalisation, Überleben, Vorhandensein von Metastasen, Lokalisation der Metastasen, Metastasenanzahl, Histologie und Grading, Chemotherapie, vollständige Resektion von Primärtumor und Metastasen, Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschnig, krankheitsfreies Intervall, Over-All-Survival und Todesursache.

**Ergebnisse:** Insgesamt besaßen 28 Patient/innen Lungenmetastasen, 7 initial, 21 metachron. Im Vergleich konnte nur ein sehr geringer Unterschied im Over-All-Survival festgestellt werden (43% zu 48%). Therapienebenwirkungen oder andere Erkrankungen spielten bei der Todesursache metastasierter Patient/innen keine Rolle. Eine Überlebensdauer von  $\geq 5$  Jahren lag bei 43%, wobei sich insbesondere unilaterale Metastasierung mit einer Anzahl  $\leq 2$  positiv auswirkte. Eine Verbesserung der Prognose durch neuere Chemotherapieschemata konnte aufgrund der zu geringen Patient/innenzahl nicht eindeutig festgestellt werden.

**Conclusio:** Over-All-Survival, 5-Jahres-Überleben und Histologie erzielten in vorliegender Studie bei initialen sowie metachronen Metastasen einander ähnliche Ergebnisse, was auf eine positive Entwicklung der Prognose bei initialen Metastasen schließen lässt. Initiale Lungenmetastasen traten häufiger bilateral mit einer Anzahl  $> 2$  auf. Patient/innen, welche sich noch in Nachbehandlung einer vorher aufgetretenen Tumorerkrankung befanden, waren in vorliegender Studie nie initial metastasiert. Beides weist auf einen späteren

Diagnosezeitpunkt von Osteosarkomen mit initialen Metastasen hin. Ein Screening von Patient/innen mit Risikofaktoren für Osteosarkome könnte darum überlegt werden.

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Osteosarcoma is the most common malignant bone tumour of children. Thus, chemotherapy was improved in 70s of last century. Only patients with non-metastatic osteosarcoma had an enhanced prognosis. 20 percent of osteosarcoma-patients have lung metastasis at presentation. Prognosis of these patients was always considered as poor. Nevertheless, an improvement of the prognosis was observed during the last 20 years at the department of paediatric haematology and oncology of the University Hospital Graz/Austria. Therefore, this thesis has its focus on prognosis and therapy of initial metastatic osteosarcoma.

**Material and Methods:** In total 65 patients with osteosarcoma were retrospectively evaluated, who were treated at department of paediatric haematology and oncology of the University Hospital Graz/Austria during the period from 1984 to 2014. Observed parameters were: Age, gender, localisation of the primary tumour, present metastases, localisation of metastases, number of metastases, histological type, grading, chemotherapy, complete resection of primary tumour and metastases, grade of regression, disease free survival, over-all-survival and cause of death.

**Results:** All in all, 28 patients had lung metastases, 7 at presentation, 21 metachroneous. Both categories of patients showed similar over-all-survival (43% to 48%). Side effects or other diseases didn't play any role regarding the causes of death of metastatic patients. 5-year-survival was 43%, whereat especially unilateral metastases with a number  $\leq 2$  had a positive effect. An improvement of the prognosis due to new chemotherapy regimens could not be validated in consequence of the small number of patients.

**Conclusion:** Over-All-Survival, 5-year-survival and histological type showed similar results in initial and metachroneous metastases, which indicates a positive development of the prognosis of initial metastatic osteosarcoma. These patients had more often bilateral metastases with more than 2 nodules. Also, patients, who received follow-up after a pre-existing tumour disease, never showed initial metastases in this study. Both indicate a diagnosis at a later time of osteosarcoma with initial metastases. Therefore, a screening of patients with risk factors should be considered.

# INHALTSVERZEICHNIS

---

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagung.....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract .....	6
Inhaltsverzeichnis.....	7
Abkürzungen und deren Erklärungen .....	10
Abbildungsverzeichnis .....	12
Tabellenverzeichnis.....	13
1 Einleitung.....	14
1.1 Hintergrund und Kernfrage Vorliegender Arbeit.....	14
1.2 Epidemiologie .....	16
1.3 Ätiologie.....	17
1.4 Diagnostik .....	21
1.5 Histologische Unterteilung.....	24
1.5.1 Allgemeines.....	25
1.5.2 Teleangiektatisches Osteosarkom .....	25
1.5.3 Kleinzelliges Osteosarkom.....	26
1.5.4 Osteosarkom des Kiefers.....	26
1.5.5 Intramedulläres low-grade Osteosarkom.....	26
1.5.6 Parossales Osteosarkom .....	26
1.5.7 Periostales Osteosarkom .....	27
1.5.8 High-grade surface Osteosarkom .....	27
1.5.9 Sekundäres Osteosarkom .....	28
1.6 Grading (31) .....	28
1.7 Staging.....	30
1.8 Prognostische Faktoren .....	31
1.9 Therapie.....	35
1.9.1 Geschichte der Chemotherapie.....	35
1.9.2 Chemotherapie .....	35
1.9.3 Regressionsgrade.....	37
1.9.4 Therapie bei initialen Metastasen.....	39
1.9.5 Rezidivtherapie.....	40
1.9.6 Radiatio .....	40
1.9.7 Zukünftige Möglichkeiten.....	41
2 Material und Methoden .....	42
2.1 Studiendesign .....	42

2.2	Deskriptive Statistik .....	42
2.2.1	Patient/innenkollektiv.....	42
2.2.2	Datensammlung und -auswertung.....	43
2.3	Statistische Auswertung .....	43
3	Ergebnisse .....	44
3.1	Patient/innenkollektiv.....	44
3.2	Over-All-Survival.....	46
3.2.1	Todesursachen.....	48
3.2.2	Nachsorge und Rezidive.....	50
3.3	Ätiologie.....	51
3.4	Histologische Unterteilung.....	53
3.4.1	Klassisches Osteosarkom .....	54
3.4.2	Teleangiektatisches Osteosarkom .....	54
3.4.3	Kleinzelliges Osteosarkom.....	54
3.4.4	Intramedulläres low-grade Osteosarkom.....	54
3.4.5	Parossales Osteosarkom .....	54
3.4.6	Strahlenduziertes Osteosarkom.....	55
3.4.7	Unbekannte oder unklare Histologie.....	55
3.5	5-Jahres-Überleben und krankheitsfreies Intervall.....	57
3.5.1	Initial .....	58
3.5.2	Metachron.....	58
3.5.3	Krankheitsfreies Intervall.....	58
3.6	Metastasenzahl und -lokalisation .....	59
3.6.1	Initial .....	59
3.6.2	Metachron.....	59
3.7	Therapie.....	61
3.7.1	Allgemeines.....	61
3.7.2	COSS-82 .....	62
3.7.3	COSS-86 .....	63
3.7.4	COSS-91 .....	63
3.7.5	COSS-96 .....	63
3.7.6	EURAMOS-1 .....	64
3.7.7	Therapievergleich.....	64
3.8	Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie.....	66
3.8.1	Ausgeschlossene.....	66
3.8.2	Good Responder.....	66
3.8.3	Poor Responder .....	67

3.9	Anmerkung zum Kapitel „Ergebnisse“ .....	68
4	Diskussion .....	69
4.1	Over-All-Survival.....	70
4.2	Histologische Unterteilung.....	71
4.3	5-Jahres-Überleben und Krankheitsfreies Intervall.....	72
4.4	Metastasenanzahl und – lokalisation.....	73
4.5	Therapie.....	74
4.6	Regressionsgrade.....	75
5	Limitationen .....	76
6	Conclusio.....	77
7	Literaturverzeichnis.....	78

## ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNGEN

---

3D	3 dimensional
5-J-Ü	5-Jahre-Überleben
<sup>99m</sup> Tc	Technetium-99
AJCC	American Joint Committee on Cancer
aP	alkalische Phosphatase
Ap	anterior posterior
BLM-Gen	Bloom Syndrom Gen
CD99	Cluster of differentiation 99
CKD 4	Cycline Dependent Kinase 4
COG	Children's Oncology Group
COSS	Cooperative Osteosarcoma Studygroup
CT	Computertomographie
D N A	Dinucleotide Acid
EOI	European Osteosarcoma Intergroup
ERK1	Extracellular signal-regulated protein kinases 1
EURAMOS	European and American Osteosarcoma Study Group
EURO-B.O.S.S	EUROpean Bone Over Forty Sarcoma Study
FDG-PET	18-Fluor-Deoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FNAC	Feinnadel-Aspirations-Zytologie
G1-Phase	Gap1-Phase
Gy	Gray
IL-2	Interleukin 2
kfi	krankheitsfreies Intervall
MAP	Methothrexat Doxorubicin Cisplatin Methothrexat Doxorubicin Cisplatin mit Ifosfamid und Etoposid
MAP/IE	Etoposid
MAP-Kinasen	mitogen activated protein Kinasen
mCi	milliCurie
MDM2	Murine Double Minute2
MDP	Methylen-Diphosphonat
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIC A	MHC class I polypeptide-related sequence A

MIC B	MHC class I polypeptide-related sequence B
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MUGA	multiple gated data acquisition
NKG2D	natural Killer Group 2D
NK-Zellen	natural Killer-Zellen
OAS	Over-All-Survival
OS	Osteosarkom
p53	Phosphoprotein 53
pa	posterior anterior
RB-1	Retinoblastom 1
RecQ-Helikase	D N A-Reparatur Helikasen
RTS1	Rothmund-Thomson-Syndrom 1
RTS2	Rothmund-Thomson-Syndrom 2
SAS	Sarcoma amplified sequence
S-Phase	Synthese-Phase
SSG	Scandinavian Sarcoma Group
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
STIR	short tau inversion recovery
T1	Längsrelaxation
T2	Querrelaxation
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
U/l	Units/liter
ULBP	UL16 binding proteins
WRN-Gen	Werner Syndrome Gen

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 1: Chemotherapieprotokoll (3) .....	37
Abbildung 2: Geschlechterverteilung des betrachteten Patientenkollektivs .....	44
Abbildung 3: Altersverteilung des betrachteten Patientenkollektivs .....	45
Abbildung 4: Lokalisation des Primärtumors im Falle des betrachteten Patientenkollektivs .....	46
Abbildung 5: Over-All-Survival des betrachteten Patient/innenkollektivs.....	47
Abbildung 6: Over-All-Survival Vergleich des betrachteten Patient/innenkollektivs .....	48
Abbildung 7: Todesursache im betrachteten Patient/innenkollektiv nach Art der Metastasierung basierend auf den Daten von Tabelle 4 .....	49
Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit des betrachteten Patient/innenkollektivs nach Kaplan-Meier.....	50
Abbildung 9: Ätiologie Verteilung.....	52
Abbildung 10: Verteilung unterschiedlicher Histologien beim Osteosarkom im betrachteten Patient/innenkollektiv .....	53
Abbildung 11: Metastasierung bei unterschiedlichen histologischen Typen im betrachteten Patient/innenkollektiv .....	56
Abbildung 12: Überlebensdauer des betrachteten Patient/innenkollektivs - Aufteilung in Jahren.....	57
Abbildung 13: Metastasenlokalisierung und -anzahl bei initialer Metastasierung im betrachteten Patient/innenkollektiv .....	60
Abbildung 14: Metastasierungslokalisierung und -anzahl bei metachroner Metastasierung im betrachteten Patient/innenkollektiv .....	60
Abbildung 15: Verteilung der Chemotherapien im betrachteten Patient/innenkollektiv ....	62
Abbildung 16: Vergleich der Therapieschemata bzgl. der Verteilung der Patient/innen nach Metastasierung.....	65

## TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: Staging nach Enneking (13) .....	30
Tabelle 2: Staging nach AJCC (13).....	30
Tabelle 3: Therapieschemata, Zyklenzahl und Dosierungen.....	38
Tabelle 4: Verteilung der Todesursachen bezogen auf die Metastasierungsart (Prozentzahlen auf die Gesamtzahl (n=20) der Verstorbenen bezogen) .....	49
Tabelle 5: Therapieschemata im Vergleich .....	65
Tabelle 6: Überlebende Patienten nach Regressionsgraden .....	67

# 1 EINLEITUNG

---

## 1.1 HINTERGRUND UND KERNFRAGE VORLIEGENDER ARBEIT

Das Osteosarkom ist der am häufigsten auftretende maligne Knochentumor im Kindesalter. Zwar mag die Prognose bei einem Langzeitüberleben von 66-75% sehr günstig ausfallen, jedoch haben 10-20% aller Patient/innen bei Diagnosestellung bereits Metastasen - vor allem in der Lunge (1).

Die Behandlung eines Osteosarkoms in einem solchen Fall gestaltet sich derzeit noch als schwierig, da die Therapie des Osteosarkoms seit den 70er Jahren, in denen die adjuvante Chemotherapie begonnen wurde, zwar große Fortschritte gemacht hat (2) (3), jedoch im Falle von Metastasen nach wie vor in Kinderschuhen steckt. Gegenstand vorliegender Diplomarbeit soll es sein, zu versuchen, die Frage nach einer geeigneten Therapie zu beantworten.

Zudem gehen die Ansichten über die Prognose bei initialer Lungenmetastasierung in der Literatur (4) (5), weit auseinander. In vorliegender Arbeit wird die These vertreten, dass die Prognose in diesem Fall günstiger ist als bisher angenommen.

Zu Beginn dieser Arbeit soll auf das Osteosarkom im Allgemeinen eingegangen werden, um einen Überblick über den aktuellen Wissenstand zu gewinnen. Im Abschnitt „Epidemiologie“ soll vor allem geklärt werden, wie häufig das Osteosarkom auftritt und welche Personengruppen betroffen sind, um noch einmal in Zahlen zu zeigen, wie wesentlich die Erforschung dieses Tumors ist und für welche Gruppen sie von besonderer Bedeutung ist.

Im Abschnitt über die „Ätiologie“ des Osteosarkoms soll auch die Frage nach genetischen Faktoren geklärt werden bzw. nach Faktoren, die eventuell zur Prävention ins Auge gefasst werden können.

Die Diagnostik des Osteosarkoms hat vor allem ihr Augenmerk auf der frühzeitigen Erkennung von Lungenmetastasen und soll zeigen, inwieweit eine gute, frühe Diagnose die Prognose des Osteosarkoms verbessern kann bzw. welche Verfahren am besten für die Diagnose sind.

Das Abschnitt „Histologie“ befasst sich mit den unterschiedlichen Subtypen des Osteosarkoms, da in verschiedenen Studien die Histologie als prognostischer Faktor genannt wird.

„Grading“ und „Staging“ sind ebenfalls wichtige Abschnitt in Bezug auf die Prognose des Osteosarkoms.

Ein Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt jedoch auf den Abschnitten „Prognostische Faktoren“ und „Therapie“, da sie über den aktuellen Wissensstand aufklären und die Grundlage für die Studie bilden, die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführt wird. Dafür wurden ähnliche Studien, die bereits abgeschlossen wurden, herangezogen, um ihre Ergebnisse mit den Ergebnissen dieser Arbeit zu vergleichen.

Im zweiten Teil dieser Diplomarbeit folgt die Auswertung der Daten von 65 Patient/innen, die im Zeitraum zwischen 1984 bis 2014 auf der pädiatrischen Station für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Graz wegen Osteosarkomen behandelt wurden.

Wie bereits erwähnt, soll die Frage nach einer geeigneten Therapie bei initialen Lungenmetastasen geklärt und die These einer durch initiale Metastasen nicht verschlechterten Prognose unterstützt sowie mit Ergebnisse anderer Studien verglichen werden.

Zu diesem Zweck wurde Literatur ausgewählt, die im selben Zeitraum veröffentlicht wurde, um auch einen zeitlichen Vergleich insbesondere von Therapie und Prognose, aber auch der anderen Abschnitt anstellen zu können.

## 1.2 EPIDEMIOLOGIE

Das Osteosarkom betrifft jährlich ca. 3 von 1'000'000 Patient/innen (6). Zwei Altersgipfel konnten gefunden werden, in denen Osteosarkome besonders häufig auftreten. Der erste Altersgipfel liegt zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr. Diese Zeitspanne fällt mit dem Wachstumsschub während der Pubertät zusammen, weswegen man von einem Zusammenhang ausgehen kann. Es stellte sich zudem heraus, dass Patient/innen, welche während des Wachstumsschubes mit einem Osteosarkom diagnostiziert wurden, im Schnitt größer waren als gesunde Kinder und Jugendliche im selben Alter. Erwachsene hingegen, welche ein Osteosarkom entwickelten, zeigten keinen signifikanten Größenunterschied (7).

Der zweite Altersgipfel liegt bei Patient/innen über dem 65. Lebensjahr. Bei Patient/innen um den zweiten Altersgipfel herum treten Osteosarkome vor allem als Sekundärtumor (5-7%) bzw. nach Morbus Paget auf (1%) (8) (9).

Männer haben insgesamt eine höhere Inzidenz als Frauen mit einem Verhältnis von ca. 1,6:1 (10). Bei weiblichen Patient/innen ist allerdings vor allem während dem ersten Altersgipfel die Inzidenz gegenüber den männlichen leicht erhöht. Zudem liegt der erste Altersgipfel bei Männern etwas nach dem der Frauen, was die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Pubertät und Entstehung eines Osteosarkoms noch zusätzlich unterstreicht, da Männer ein wenig später in die Pubertät kommen (11).

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass dunkelhäutige Menschen und Angehörige der hispanischen Bevölkerungsgruppe häufiger betroffen sind als Personen aus der weißen Bevölkerung. Bei dunkelhäutigen Menschen werden oft als Sekundärtumoren auftretende Osteosarkome beobachtet (8) (11).

Die Mortalität liegt bei 1,3% aller Kinder und Jugendlichen pro Jahr. Das Alter soll auch bei der Prognose eine Rolle spielen, da jüngere Patient/innen häufiger überleben als ältere, wie auch in den nachfolgenden Abschnitten häufiger erwähnt werden wird (8).

Typische Lokalisationen sind vor allem Osteosarkome in der Metaphyse der langen Röhrenknochen (91%), insbesondere am proximalen Ende der Tibia, des Humerus und am proximalen sowie distalen Ende des Femur (12).

Zu 9% kann der Tumor in der Diaphyse auftreten. Zu 50% treten Osteosarkome im Bereich um das Knie auf. Seltener, mit steigendem Alter zunehmend, in Kiefer, Beckenknochen, Schulterblatt, Wirbelsäule und Schädel. Sehr selten können Osteosarkome in Regionen über Handgelenk und Fußknöchel auftreten (13).

Metastasen treten, wie bereits erwähnt meistens in der Lunge auf, bei Diagnosestellung können jedoch bis zu 80% dieser (Mikro-)Metastasen okkult bleiben (1).

### 1.3 ÄTIOLOGIE

Die Entstehung des Osteosarkoms ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Einige Risikofaktoren konnten bestimmt werden, welche jedoch nur die Entwicklung von 10% der Osteosarkome erklären können (14).

Neben den im vorhergehenden Abschnitt (siehe 1.2) besprochenen Faktoren soll im Folgenden insbesondere auf genetische Ursachen eingegangen werden.

Eine familiäre Häufung konnte festgestellt, jedoch nicht bewiesen werden. Der teleangiektatische Osteosarkomtyp findet sich dennoch häufiger in familiär auftretenden Osteosarkomen als in sporadisch auftretenden wieder (7). Hierauf soll auch noch einmal in Abschnitt 1.5 eingegangen werden.

Chromosomale Veränderungen zu finden, welche für die Entstehung eines Osteosarkoms verantwortlich sind, ist aufgrund des komplexen Karyotyps des Osteosarkoms ausgesprochen schwierig. Dennoch konnte in 63% der untersuchten Osteosarkompatienten der Verlust eines bestimmten Genlocus auf dem langen Arm des Chromosom 21 (21q11.2) festgestellt werden, was einen Zusammenhang nahelegt (7). Es können auch die Zellzyklus regulierenden Gene MDM2 (MURINE DOUBLE MINUTE2, inaktiviert p53 (15)), SAS (sarcoma amplified sequence (16)) und CDK4 (CYCLIN DEPENDENT KINASE4, inaktiviert pRb, ein vom Rb-Gen codiertes Protein (15)) betroffen sein, vor allem gefunden bei parossalen Osteosarkomen (17).

Des Weiteren konnten Funktionsverluste folgender Tumorsuppressorgene mit der Entstehung eines Osteosarkoms in Verbindung gebracht werden:

Eine sehr wesentliche Rolle bei der Entstehung von Osteosarkomen spielt die Mutationen des Retinoblastom-1-Gens (Rb1-Gen) auf dem Chromosom 13q14. Es entsteht ein 500 – 1000fach erhöhtes Risiko, an einem Osteosarcom zu erkranken. Es müssen jedoch beide

Allele mutiert sein (18) (6). Das Rb1-Gen als Tumorsuppressorgen ist vor allem verantwortlich für die Regulierung des Übergangs der Zelle von der G1-Phase in die S-Phase. Retinoblastome treten zu

- 60% nicht hereditär und einseitig,
- zu 25% hereditär und einseitig sowie
- zu 15% hereditär und beidseits auf. (7)

Hereditäre Retinoblastome werden autosomal dominant mit nahezu 100%iger Penetranz vererbt. (7).

Im Falle des Li-Fraumeni-Syndroms, einer autosomal dominant vererbten p53 Keimbahnmutation, steigt das Risiko um das 15fache (14). 3% der Kinder mit Osteosarkomen weisen ein Li-Fraumeni-Syndrom auf, welches ebenso zu unterschiedlichsten anderen bösartigen Tumoren führen kann. Diagnosekriterien für das Li-Fraumeni-Syndrom sind (7):

- Sarkome bei betroffene/r Patient/in vor dem 45. Lebensjahr
- Jegliche maligne Tumoren bei einem Verwandten 1. Grades vor dem 45. Lebensjahr
- Jegliche maligne Tumoren bei einem weiteren Verwandten 1. oder 2. Grades vor dem 45. Lebensjahr. (7)

p53 Mutationen finden sich allerdings auch außerhalb des Li-Fraumeni-Syndroms in 50% aller Krebsformen und in 21-63% aller Osteosarkome (7).

Des Weiteren treten Osteosarkome gehäuft im Falle des Bloom-Syndroms, des Werner-Syndroms und des Rothmund-Thomson-Syndroms (14) auf.

Das Bloom-Syndrom wird ebenso autosomal-rezessiv vererbt. Es entsteht durch eine Mutation des BLM-Gens, welches für das Bloom-Syndrom-Protein, einer RecQ-Helicase, codiert. In der Interphase der Zellteilung kommt es von manchmal zum Austausch kleiner DNA-Abschnitte der Schwesterchromatide, was durch das Bloom-Syndrom-Protein verhindert werden soll. Des Weiteren stabilisiert es die DNA während der Zellteilung (19). Mutationen führen unter anderem zu Gesichtserythrem, Lichtempfindlichkeit, Minderwuchs erhöhtes Risiko für maligne Tumore sowie Immunschwäche mit häufigen Infektionen des oberen Respirationstraktes (20) .

Das Werner-Syndrom wird ebenfalls autosomal rezessiv vererbt. Es findet eine Mutation des WRN-Gens statt, welches für die 5 RecQ-Helikasen codiert. Dies führt ebenfalls zu Instabilität der DNA. Es kommt zu vorzeitigem Altern ab dem 3. Lebensjahrzehnt. Symptome sind zunächst Ausbleiben der Pubertät, beidseitige Katarakt, Kleinwuchs, graues Haar und vorzeitige altersbedingte Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose und Osteoporose (21).

Das Rothmund-Thomson-Syndrom gehört ebenfalls zu den autosomal-rezessiv vererbten Genodermatosen. Es gibt zwei Typen, das RTS1 und RTS2, wobei die Ursache des RTS1 unbekannt ist. Bei RTS2 kommt es zu Mutationen des RecQL4-Helicase-Gens. Symptome sind faziale Poikiloderma im Kindesalter sowie kongenitale Knochendefekte, erhöhtem Auftreten von Osteosarkomen so wie auch beim Werner-Syndrom das vorzeitigem Altern (22).

Zudem kann das Osteosarkom durch ionisierende Strahlung (bei 3% aller Osteosarkomfälle), alkylierende Substanzen und Morbus Paget im höheren Alter begünstigt werden.

Morbus Paget ist eine Knochenerkrankung mit anfänglich unkontrolliertem Abbau von Knochen durch Osteoklasten und anschließend verstärktem, ungeordnetem Knochenaufbau. Es entsteht eine pathologische, geringer belastbare Knochenarchitektur. Symptome sind Knochenverformung, Schmerz, Überwärmung und Spontanfrakturen. Etwa 1-2% können zu Osteosarkomen entarten (23).

Strahlung gilt ohnehin als verantwortlich für jegliche Arten von Neubildungen, sowohl gutartiger, als auch bösartiger Natur. Besondere Bedeutung besitzt jedoch die Strahlentherapie eines dem sekundär auftretenden Osteosarkom vorangegangenen Ewing Sarkom, da eine sehr hohe Strahlendosis von bis zu 60 Gy angewandt wird. Dies bildet in der Sparte der Bestrahlung tatsächlich das höchste Risiko für die Entwicklung eines Osteosarkoms. Das Überleben nach strahlungsinduziertem Osteosarkom ist zudem geringer, da vorangegangene Behandlungen die Möglichkeiten zu Chemotherapie und Chirurgie mindern. Dennoch kann bei aggressiver Therapie die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven und Metastasen sich denen des primären Osteosarkoms angleichen (7). Ein weiterer Risikofaktor, der durch die Behandlung eines Ewing-Sarkoms entsteht, sind alkylierende Substanzen, da sie in der Chemotherapie besagten Tumors angewandt werden (7).

Perinatale Faktoren für das Osteosarkom könnten kurze Geburtsdauer und hohes Geburtsgewicht sein. Ebenfalls assoziiert mit einem höheren Auftreten wird die Einnahme von Medikation gegen Morgenübelkeit, da Mütter betroffener Patienten häufiger besagte Medikamente einnahmen als Mütter aus einer gesunden Kontrollgruppe (7).

In einer schwedischen Studie wurden folgende perinatale Faktoren für das Osteosarkom festgestellt: hohes Geburtsgewicht sowie höheres Ausbildungsniveau der Mutter. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang zwischen höherem Ausbildungslevel, der besseren Ernährung und somit stärkerem Größenwachstum (24).

In verschiedenen Literaturstellen (7) (14) werden auch Viren als möglicher Risikofaktor angegeben. Jedoch gibt es hierfür keine evidenzbasierten Erkenntnisse. Selbiges gilt für den potenziellen Zusammenhang von Osteosarkomen nach einem Trauma (7) (14) .

Auch wenn nun einige Faktoren genannt wurden, die in Verbindung mit Osteosarkomentwicklung stehen, sind dennoch klare Beweise rar gesät bzw. mögliche Risikofaktoren noch nicht weit genug erforscht, um eine gute Prävention und Behandlung zu ermöglichen.

## 1.4 DIAGNOSTIK

Klinisch präsentiert sich das Osteosarkom mit folgenden Symptomen:

- Schwellung,
- Schmerz bei Belastung und
- eingeschränkter Funktion in den betroffenen Gelenken.

Auch Spontanfrakturen treten auf. Allgemeinsymptome treten eher selten auf, weisen dann allerdings auf eine fortgeschrittene Metastasierung hin (10).

Nach Anamnese und der klinischen Untersuchung wird die Bildgebung angewandt, um sowohl den Tumor als auch mögliche Metastasen darzustellen. Zunächst wird ein Nativröntgen in anterior-posteriorem Strahlengang sowie seitlich aufgenommen. Auch die Darstellung mittels MRT ist möglich. Hier kann auch nötigenfalls ein Kontrastmittel verabreicht werden. Im MRT sollte das betroffene Knochensystem mitsamt der benachbarten Gelenke gut dargestellt werden, damit skip lesions gesehen werden können. Anschließend wird immer eine Biopsie durchgeführt. Um Metastasen darzustellen, wird ein Thoraxröntgen sowie -CT durchgeführt. Auch eine Abdomen-Sonografie kann nützlich bei der Auffindung von Metastasen sein. Teilweise ist auch die Anwendung einer Skelettszintigraphie (mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Diphosphonat (9)) oder mittels eines  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Deoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) bei der Metastasensuche sinnvoll (18) (25). Wie genau die eben erwähnten Untersuchungen erfolgen bzw. was bei ihnen gesehen werden kann, wird im Folgenden erklärt.

Tumormarker des Osteosarkoms sind alkalische Phosphatase die von den Osteoblasten gebildet wird und charakteristisch für eine erhöhte Knochenumsetzung ist, sowie Laktatdehydrogenase, welche mit der Tumorlast korreliert. Beide gelten als prognostische Faktoren und werden in der Kontrolle der Therapie-Response verwendet (13).

Im Röntgenbild können sogenannte skip lesions gefunden werden. Skip lesions können sowohl am selben, bereits betroffenen Knochen auftreten, jedoch ein Stück vom Primärtumor getrennt oder sogar ein benachbartes Gelenk überspringen, so genannte transartikuläre skip lesions. Skip lesions treten in einem fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung auf und stehen für eine sehr schlechte Prognose (26).

Auch kann die Aggressivität des Osteosarkoms röntgenologisch nach Lodwick in 3 Stadien unterteilt werden, wobei in Stadium I ein langsames, gut umschriebenes Wachstum vorherrscht, in Stadium II bereits die Abgrenzung durch Osteolysen erschwert ist und in Stadium III ein aggressives Wachstum gesehen werden kann, wobei sich der Tumor mottenfraßartig oder permeativ ausbreitet (9).

Für Osteosarkome typisch werden auch die sogenannten Sunbursts und Spiculae bezeichnet. Diese sind ins Weichteilgewebe „ausstrahlende“ Verkalkungen. Veränderungen dieser Art treten auf, wenn der Tumor durch die Kortikalis bricht. Häufig kann es auch Extensionen des Weichteilgewebes kommen, welches durchsetzt wird von Verkalkungen und vom Tumor gebildeten Osteoid (13). Auch das Codman-Dreieck ist ein sehr klassisches Merkmal des Osteosarkoms. Es entsteht durch Periostabhebung und Verkalkung des Knochens. Das Periost wird dabei zerstört (9).

Gewöhnlich stellt die Wachstumsfuge eine Grenze für den Tumor dar. Sie kann aber ebenso betroffen sein (13).

Nach einer Chemotherapie stellt sich das Osteosarkom im Röntgenbild meist besser abgrenzbar, stärker mineralisiert und gekapselt dar (13).

Im Thorax-Röntgen können Lungenmetastasen durch cannon ball Metastasen bzw. Auftreten von Knoten erkannt werden. Das Röntgenbild ist allerdings nicht so sensitiv, wie ein CT (13).

Das CT kann bei flachen Knochen (Becken, Schulterblatt) aufschlussreicher sein als ein normales Röntgenbild. Verkalkungen werden besser dargestellt als im MRT. Die computerassistierte Diagnostik und die 3D-Rekonstruktion bieten zudem auch eine gute Möglichkeit, um Lungenrundherde abzuklären. Das CT differenziert ferner besser zwischen Periostreaktionen und normalem Knochen (9).

Das MRT eignet sich am besten zum lokalen Staging des Osteosarkoms. Im MRT können befallene Kompartimente genau bestimmt werden. Prognostisch günstiger gilt, wenn nur ein einzelnes Kompartiment befallen ist. Des Weiteren ist das MRT ein wichtiger Faktor bei Planung chirurgischer Eingriffe. Hierbei muss auf die extraossäre Ausdehnung des Tumors geachtet werden. Ebenso von Bedeutung ist die Beteiligung von neurovaskuläre Strukturen, welchein T2 oder STIR beurteilt werden können (short-tau inversion recovery, welches zur Fettsignal-Unterdrückung dient), und benachbarter Gelenke, um vor allem bei Biopsien

Verschleppung und damit die iatrogene Beteiligung zuvor unbeteiligter Regionen zu vermeiden. Die Beurteilung neurovaskulärer Strukturen kann als tumorfrei, angrenzend oder tumorinfiltriert beschrieben werden. Benachbarte Gelenke gelten als infiltriert, wenn der Tumor den Knochen unterhalb des Gelenks, den Knorpel oder – beim Kniegelenk – die Kreuzbänder befällt (27).

Die Ausdehnung des Tumors innerhalb des Knochemarkkanals und außerhalb im Weichgewebe wird mittels Messung der größten longitudinalen Ausdehnung des Tumors inklusive des Maximalabstands zum nächsten benachbarten Gelenk in T1-Gewichtung evaluiert. Es erfolgt ebenfalls die Beurteilung von eventueller Beteiligung der Epiphysen (in radiologischen Aufnahmen oft nicht sichtbar) und Auftreten von skip lesions. Die Beteiligung der Epiphyse wird am besten in T1-Gewichtung bzw. in STIR beurteilt. Hierbei stellte sich STIR als sensitiver und T1-Gewichtung als spezifischer heraus (27).

Bei einem MRT kann eine Kontrastmittelverstärkung mittels Gadolinium-Chelaten erfolgen (0,1 mmol/kg). Das Ansprechen auf eine Chemotherapie wird hierbei durch eine verminderte Neo-Angiogenese, Nekrose des Tumors und Schrumpfen durch Kapselung nachgewiesen. Es muss jedoch auf eine Nierenerkrankung geachtet werden, da Gadolinium-haltige Kontrastmittel zu nephrogener systemischer Fibrose führen können. Mit Kontrastmittel-MRTs können zwar okkulte intraossäre Läsionen besser dargestellt werden. Sie sind jedoch nicht so sensitiv wie T1 oder STIR. Es kann jedoch zur Unterscheidung von Tumorinfiltration der Weichteile zu Muskelödemen herangezogen werden (27).

Sonographien können nicht nur zur Auffindung von Metastasen, sondern auch zur Ultraschall-unterstützten perkutanen Biopsie herangezogen werden. Patient/innen mit Metallimplantaten können mit um Ultraschall untersucht werden, um Lokalrezidive zu bestätigen, da durch das Metall in MRT oder CT ein Artefakt entstehen würde (27).

Eine Skelettszintigraphie mit <sup>99m</sup>Techneium Methylen-Diphosphonat (MDP) kann eine erhöhte Aufnahme des Knochens aufzeigen, wodurch multifokale Herde erkannt werden können. Ebenso wäre es möglich Lungenmetastasen sowie skip lesions durch die Aufnahme des Radioisotops aufzufinden, jedoch ist die Anwendung des MRTs insbesondere bei skip lesions zuverlässiger (27). Für die Untersuchung werden 20 mCi (Millicurie) des radioaktiven Isotops intravenös verabreicht und in drei verschiedenen Phasen Bilder gemacht (13):

- Zu Beginn in der flow-Phase (zeigt den Blutfluss an wie bei einer Angiographie),

- in der Gleichgewichtsphase (das Isotop wird in den Gefäßen und im interzellulären Raum verteilt) und
- in der Spätphase (das Radionuklid wird nach 2-4 Stunden über die Nieren ausgeschieden, abgesehen von den speichernden Arealen der Metastasen, welche osteoblastisch aktiv sind) (13).

Das FDG-PET wird sowohl zur Erkennung von Wiederauftreten des Tumors nach Resektion verwendet als auch um einen geeigneten Ort zur Biopsie aufzufinden. Es eignet sich des Weiteren zur Verlaufskontrolle, zur Unterscheidung zwischen Fibrosierung und tatsächlichem Tumorauftreten, Unterscheidung zwischen benignem und malignem Tumor und Aufsuchen eines Primärtumors bei Metastasen mit unbekanntem Ursprung (13).

Die Biopsie gilt allein als beweisend für die Diagnose des Osteosarkoms und gibt zudem Aufschluss über den histologischen Typ sowie Grading des Tumors. Die Biopsie kann sowohl offen als auch geschlossen durchgeführt werden. Die offene Biopsie erfolgt über eine kleine Inzision unter Operationsbedingungen. Die Risiken hierbei sind höher, da es zu Infektionen, Blutungen sowie Kontamination gesunden Gewebes mit Tumorzellen kommen kann. Die zweite Möglichkeit besteht in einer Feinnadel-Aspirations-Zytologie (FNAC) oder Hohladel Biopsie, welche insbesondere aufgrund des geringeren Zeitaufwands und des kleineren Risikos sowie aus Kostengründen bevorzugt und öfter durchgeführt wird. Es können mit der FNAC oder Hohladel Biopsie ebenso tiefer gelegene Tumore erreicht werden, wie zum Beispiel bei Wirbelsäule oder Beckenknochen. Unterstützt wird die Punktion durch bildgebende Verfahren wie CT, MRT oder Sonographie. Die Biopsieentnahme erfolgt hierbei über einen Trokar mit Mandrin mittels der sogenannten Jamshidi-Nadel (13)

## 1.5 HISTOLOGISCHE UNTERTEILUNG

Da auch die Subtypen des Osteosarkoms in folgenden Abschnitten in Bezug auf ihre Prognose in unterschiedlichen Literaturstellen sehr unterschiedlicher Wert zuteilwird, soll an dieser Stelle auf die histologische Einteilung eingegangen werden.

### 1.5.1 Allgemeines

Osteosarkome besitzen meist, wie auch in der nachfolgenden Studie festgestellt, eine gemischte Histologie, wobei aber ein Typ dominiert (28). Der absolute Großteil (75-80%) tritt als hochmaligne zentrale (medulläre) Osteosarkome auf. Zu ihnen zählen die sogenannten klassischen Osteosarkome, welche eine osteoblastische (50%), chondroblastische (25%) oder fibroblastische (25%) Histologie aufweisen. Des Weiteren können medulläre Osteosarkome histologisch unterschieden werden in: gemischt, teleangiektatisch und kleinzellig. Selten (unter 2%) können sie auch als differenziertere low-grade Osteosarkome auftreten (29).

Periphere (juxtacorticale) Osteosarkome treten zu 5-9% auf, welche sich wiederum in parossale, periostale und high-grade surface Subtypen unterteilen. Kraniofasziale Osteosarkome machen ca. 7% und extraskelettale (die zu den Weichteilsarkomen gezählt werden), intrakortikale und sekundäre Osteosarkome je ca. 1% aller Osteosarkome aus (29).

Das klassische Osteosarkom tritt insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 10 bis 20 Jahren auf, wobei männliche Patienten häufiger betroffen sind als weibliche (1,6:1) (10); siehe Abschnitt 1.2.

### 1.5.2 Teleangiektatisches Osteosarkom

Der teleangiektatische Typ (4-11%) hat eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung wie der klassische Typ. Des Weiteren hat er einen zystischen Aufbau, der in Septen unterteilt ist. Hier findet die maligne Osteoidbildung statt. Die Zysten können blutgefüllt und von benignen Riesenzellen umgeben sein. Dadurch kann es leicht zu Verwechslungen mit einem Riesenzelltumor oder einer aneurysmatischen Knochenzyste kommen, welche beide allerdings benigne sind. Im Röntgen ist jedoch eine Unterscheidung möglich, da der teleangiektatische Typ häufig ein Codman-Dreieck und typische Periostreaktionen aufweist. Aufgrund des zystischen Aufbaus kommt es häufiger zu Frakturen (15-25%). Ansonsten findet man histologisch atypische Tumorzellen mit Pleomorphismen, atypischen Mitosen und Nekrosen. Laut neueren Studien besitzt das teleangiektatische Osteosarkom ein besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie als der klassische Typ (28) (30).

### 1.5.3 Kleinzelliges Osteosarkom

Das kleinzellige Osteosarkom (1-4%) präsentiert sich epidemiologisch und klinisch wie das klassische. Im Röntgen findet man einen diffusen, permeativen Tumor mit aggressivem Verhalten und Zerstörung der Kortikalis. Histologisch besteht er aus kleinen, runden Zellen, die das Osteoid produzieren. Die Unterscheidung von Ewing-Sarkomen und Lymphomen kann schwierig sein, da das kleinzellige Osteosarkom ebenfalls häufig CD99 positiv ist. Eine EWSR1 Translokation – wie im Ewing-Sarkom – sollte dahingegen jedoch nicht vorhanden sein (28) (30).

### 1.5.4 Osteosarkom des Kiefers

Osteosarkome des Kiefers betreffen vor allem über 30 Jährige, es soll hier aber der Vollständigkeit halber trotzdem kurz beschrieben werden. Es präsentiert sich v.a. als low-grade Malignom, weswegen die Prognose dieses Typs meistens besser ist. Der histologische Typ ist chondroblastisch. Es kommt in bei diesem Osteosarkom-Typus selten zu Metastasen (28) (30).

### 1.5.5 Intramedulläres low-grade Osteosarkom

Ebenso kurz erwähnt soll das intramedulläre low-grade Osteosarkom (1-2%) werden. Es sind ebenfalls v.a. Patient/innen über dem 30. Lebensjahr betroffen. Histologisch findet man Spindelzellen, geringe Atypien, kaum Mitosen und unterschiedlich viel Osteoidbildung. Rezidive und Metastasen sind durch das geringe Grading selten. Eine Chemotherapie wird selten durchgeführt, da eine Resektion des Tumors meist ausreicht (30).

### 1.5.6 Parossales Osteosarkom

Das parossale Osteosarkom ist mit 4% das häufigstes der oberflächlichen Osteosarkome. Betroffen sind etwas ältere Patient/innen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, insbesondere Frauen. Die typischen Symptome können eines Osteosarkoms können auch bereits über Jahre hinweg bestehen. Häufigste Lokalisation ist der distale Femur. Der Tumor ist stark sklerosierend. Man findet einen stark mineralisierten Knochen, der radiologisch sehr dicht ist. Ebenso ist es in weiter fortgeschrittenen Stadien möglich, dass der Tumor sich rings um den Knochen bildet. Hierbei findet man eine dünne radiologisch weniger dichte Schicht,

die Tumor von Kortikalis trennt. Histologisch ist dieser Typ charakterisiert durch geringfügig atypische Spindelzellen, gut ausgebildetes, trabekuläres Osteoid, meist parallel verlaufend und normalen Knochen simulierend. In 50% der Fälle findet man auch ausgebildeten Knorpel, wodurch es zu Verwechslungen mit einem Osteochondrom kommen könnte. Teilweise liegt eine medulläre Beteiligung (25%) vor. Dies geschieht vor allem bei Rezidiven schlecht resezierter Patient/innen. Meistens aber breitet sich der Tumor in die Weichteile aus. Areale mit schlechterer Differenzierung liefern eine schlechtere Prognose. 31% jener Patient/innen sterben mit Lungenmetastasen. Rezidive und Metastasen sind jedoch selten bei gut reseziertem, nicht dedifferenziertem parossalen Osteosarkom. Es tritt gehäuft bei einer Überexpression von CDK4 und MDM2 auf. Da dies für das parossale Osteosarkom sehr typisch ist, kann so auch bei kleinen Biopsiemengen eine zuverlässige Diagnose gestellt werden. Das parossale Osteosarkom lässt sich nämlich bei Biopsien aufgrund seines dichten Aufbaus schwer aspirieren (28) (30).

#### **1.5.7 Periostales Osteosarkom**

Das periostale (auch juxtacorticales chondroblastisches) Osteosarkom darf nicht mit dem parossalem verwechselt werden, da sie sich sehr ähnlich präsentieren können. Das periostale Osteosarkom tritt allerdings als intermediate- oder high-grade Tumor auf. Die Altersverteilung liegt wie bei dem klassischen Osteosarkom zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr. Männer sind geringfügig häufiger betroffen. Typische Lokalisation ist die proximale Tibia. Radiologisch findet man sehr typische Zeichen: Spiculae, Sunbursts und das Codman Dreieck. Auch kann der Tumor im 90° Winkel vom Periost wachsen. Histologisch präsentieren sich Spindelzellen, die viel Osteoid und Knorpel produzieren. Das periostale Osteosarkom besitzt eine bessere Prognose als das klassische, jedoch eine schlechtere als das parossale oder low-grade intermedulläre, da es schlechter differenziert ist (28) (30).

#### **1.5.8 High-grade surface Osteosarkom**

Der high-grade surface Typ betrifft vor allem Patient/innen zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr. Die Kortikalis ist hierbei verdickt und der Markraum kann mitbetroffen sein. Histologisch ähnelt er dem klassischen Osteosarkom. Der Tumor verhält sich sehr aggressiv (30).

### 1.5.9 Sekundäres Osteosarkom

Das sekundär entstandene Osteosarkom betrifft wie schon mehrfach erwähnt ältere Patient/innen und tritt nach Morbus Paget auf. Die Prognose ist schlechter als die des klassischen (28).

Strahleninduzierte Osteosarkome besitzen hingegen eine ähnliche Prognose wie neu entstandene Osteosarkome (28).

In der im Rahmen vorliegenden Diplomarbeit durchgeführten Studie soll auf den (möglicherweise) prognostischen Faktor der einzelnen histologischen Typen Rücksicht genommen werden.

## 1.6 GRADING (31)

Nach einer Studie von 1979, durchgeführt an der Universität München, wurden 60 Osteosarkompatient/innen auf Grading-Faktoren untersucht. Es erfolgte eine Untersuchung nach der Verteilung von Alter, Geschlecht (31 weiblich, 29 männlich) und Lokalisation des Tumors. Ebenso wurde eine Unterteilung Subtypen nach Dahlin vorgenommen (chondroblastisches, osteoblastisches und fibroblastisches Osteosarkom). Es fand sich jedoch keine Korrelation zwischen Subtyp und Prognose bzw. Grading. Dies deckt sich mit den im vorangegangenen Abschnitt gewonnenen Einsichten, da die Subtypen nach Dahlin nur das klassische Osteosarkom abdecken, welche alle eine ähnliche Prognose besitzen.

Das Grading erfolgte anhand der Tumorhistologie und wurde in Grad I bis III (heute nur noch low-grade oder high-grade) unterteilt. Zum Teil kann es aber auch, wie im Abschnitt „Histologie“ erwähnt, zu intermediate Tumoren kommen, wie z.B. beim periostalen Osteosarkomen.

Histologisch wurden die Patient/innen auf folgende Faktoren untersucht:

- Mitosezahl
- Osteoidbildung
- Mehrkernige Riesenzellen
- Tumornekrose

Es wurde auch die Korrelation der histologischen Faktoren mit Metastasierungsinzidenz und 2-Jahre-Überleben untersucht, da laut Marcove et. al. nach 2 Jahren kaum mehr

Metastasierung bzw. Änderungen in der Prognose erfolgen. Der Tumor wurde nach dem höchsten Grad vorhandener Atypien beurteilt, auch wenn diese nur fokal vorlagen. Bei häufigeren Biopsien wurde die Evaluierung anhand des Amputationsmaterials (40 Patient/innen) vorgenommen, ansonsten wurde nur die initiale Biopsie beurteilt.

15 Patient/innen hatten einen Grad I Osteosarkom, 29 Grad II und 16 Grad III. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Tumornekrose, Osteoidbildung und mehrkernigen Riesenzellen und Tumorgrad. Jedoch konnte eine Korrelation zwischen Mitoseaktivität und Tumorgrad festgestellt werden.

Keine statistische Signifikanz konnte gefunden werden zwischen Tumorgrad, Metastasierungshäufigkeit und 2-Jahres-Überleben. Jedoch fanden sich bei Grad III Tumoren fast immer Metastasen. Grad I und II hatten häufiger ein 2-Jahres-Überleben als Grad III.

## 1.7 STAGING

Das Staging des Osteosarkoms erfolgt nach dem Enneking-System bzw. durch das American Joint Committee on Cancer-System (AJCC). Das Enneking-System wird dabei für maligne muskuloskeletale Tumoren herangezogen, während das AJCC-System entwickelt wurde, um ein Staging für Knochensarkome zu ermöglichen. Sie können also beide auf das Osteosarkom angewandt werden. Das Staging nach Enneking erfolgt nach Tumorgrading, lokaler Ausdehnung und Metastasen. Das AJCC System unterteilt nach denselben Kriterien, ist dabei allerdings spezifischer (13); **Tabelle 1, Tabelle 2.**

*Tabelle 1: Staging nach Enneking (13)*

Staging	Grading	Lokale Ausdehnung	Metastasen
IA	Niedrig	im Kompartiment	Keine
IB	Niedrig	außerhalb des Kompartiments	Keine
IIA	Hoch	im Kompartiment	Keine
IIB	Hoch	außerhalb des Kompartiments	Keine
III	Jegliches	Jegliche	Regionale oder Fernmetastasen

*Tabelle 2: Staging nach AJCC (13)*

Staging	Grading	Lokale Ausdehnung	Metastasen
IA	Niedrig	<8cm	Keine
IB	Niedrig	>8cm	Keine
IIA	Hoch	<8cm	Keine
IIB	Hoch	>8cm	Keine
III	Jegliches	Jegliche	Skip lesions
IVA	Jegliches	Jegliche	Pulmonale Metastasen
IVB	Jegliches	Jegliche	Nicht pulmonale Metastasen

## 1.8 PROGNOTISCHE FAKTOREN

Da die Intention der vorliegenden Diplomarbeit unter anderem ist, die Prognose im Falle einer initialen Metastasierung des Osteosarkoms in die Lunge festzustellen, soll an dieser Stelle auf den aktuellen Wissenstand eingegangen werden, um ihn später mit den Ergebnissen der retrospektiven Studie der vorliegenden Diplomarbeit zu vergleichen. Hierfür werden 3 Studien aufgelistet, die ihre Patient/innen im etwa selben Zeitraum auswählte, wie er auch in der retrospektive Studie dieser Arbeit vorgegeben ist (1984-2014).

In einer französischen retrospektiven Studie von Tronc et al., 2008 in Lyon (4) wurden die prognostischen Faktoren nach Entfernung von Lungenmetastasen bei Kindern untersucht. Insgesamt belief sich die Studie auf 52 Patient/innen, die bei der Resektion der Lungenmetastasen nicht älter als 17 Jahre waren. 25 von ihnen hatten als Primärtumor ein Osteosarkom (Ewing-Sarkom 6, Wilms-Tumor 4, Hepatoblastom 3, Sonstige 11). Im Durchschnitt lag zwischen Diagnose und Auffindung von Lungenmetastasen 16 Monate. Bei 9 Patient/innen wurden initiale Lungenmetastasen aufgefunden.

Ausgewählte prognostische Kriterien, die analysiert wurden, waren:

- Alter,
- Geschlecht,
- krankheitsfreies Intervall,
- Anzahl und Typ der Lungenresektion,
- Tumorhistologie,
- Unilaterale bzw. bilaterale Metastasen,
- Anzahl der Metastasen,
- Zeitspanne und Vollständigkeit der Resektion,
- 30-Tage-Sterblichkeit und Langzeit-Überleben.

Die Anzahl der Lungenresektionen erhöhte *nicht* die Sterblichkeit. Ebenso konnten keine Unterschiede des Überlebens bei unterschiedlicher Tumorhistologie festgestellt werden. Auch Alter, Geschlecht und Typ der Resektion hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf das Überleben. Das 5-Jahresüberleben bei Osteosarkompatient/innen lag im Durchschnitt bei 26% (13-53%).

Vier wichtige prognostische Faktoren konnten gefunden werden:

- Das 1-Jahres-Überleben belief sich bei unvollständiger Resektion auf 25%, bei vollständiger auf 64%. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen genauer Resektion von Metastasen und verbesserter Überlebenschance ist also gegeben.
- Das 5-Jahres-Überleben stieg bei Patient/innen mit einem krankheitsfreien Intervall von 2 Jahren auf 49%, darunter waren es 13%.
- 49% der Patient/innen mit unilateralen Metastasen überlebten 5 Jahre im Vergleich zu 7% bei bilateralen Metastasen.
- Das 5-Jahres-Überleben bei Patient/innen mit 2 oder weniger Metastasen belief sich auf 42% im Vergleich zu 5% bei mehr als 2 Metastasen.

Eine weitere Studie der American Society of Clinical Oncology von Kager et al., (32) setzte sich mit dem Überleben von Patient/innen mit primär metastasiertem Osteosarkom auseinander, die mittels des Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS)-Protocols behandelt wurden.

202 Patient/innen im Alter von 2 bis 66 Jahren wurden untersucht, die bis 1999 registriert wurden. Davon überlebten 60 Personen (29%). Das 5-, 10- und 15-Jahresüberleben in dieser Gruppe belief sich ebenfalls auf 29% bzw. jeweils 24%. In dieser Studie wurden als wichtige prognostische Faktoren:

- Alter des/der Patient/in,
- Lokalisation des Primärtumors,
- Anzahl und Lokalisation der Metastasen,
- Anzahl der beteiligten Organsysteme,
- Ansprechen des Primärtumors auf die Chemotherapie und
- Vollständigkeit der Resektion genannt.

Besonders herausgehoben wurde die prognostische Relevanz der Anzahl von Lungenmetastasen, wobei prognostisch am günstigsten eine einzelne Metastase war. Das 5-Jahres-Überleben belief sich dabei auf nahezu 75%. Ebenso konnte festgestellt werden, dass ein unilateraler Befall der Lunge als prognostisch günstiger gilt. (Vergleiche auch Tronc et al. (4))

Wie bereits in vorherigen Studien belegt, konnte auch in dieser Studie ein positiver Effekt auf die Prognose bei gutem Chemotherapieansprechen erwiesen werden.

Eine dritte Studie von Harting et al., 2006 aus den USA (Texas, Tennessee) (33) untersuchte Patient/innen 272 unter 21 Jahren. 137 Patient/innen entwickelten Lungenmetastasen, von denen 23,4% gleichzeitig mit dem Primärtumor auftraten und 76,6% danach. 99 der Patient/innen (72,3%) mit Verdacht auf Lungenmetastasen erhielten eine Operation (unilateral, bilateral – ein- oder mehrzeitig – mit Thorakotomie oder medianer Sternotomie). Sechs dieser Patient/innen hatten keine Lungenmetastasen, sondern benigne Knoten oder andere Läsionen. Die 38 (27,7%) überlebenden Patient/innen wurden nicht operiert (nicht resezierbarer Tumor, Tod vor der Operation, Ablehnung einer Operation, Resolution durch Chemotherapie, großes Lokalrezidiv vor Operation und andere).

Die 93 operierten Patient/innen mit Lungenmetastasen (67,8%) überlebte im Schnitt 33,6 Monate, die nicht operierten Patient/innen 10,1 Monate. Die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate der operierten Patient/innen belief sich auf 46,2% bzw. auf 29,0%. Neben dem krankheitsfreien Intervall (>1 Jahr = 55,6% bzw. <1 Jahr = 12,3%) korrelierte außerdem das Ansprechen des Primärtumors auf die Chemotherapie, gemessen an der Tumornekrose, mit dem 5-Jahres-Überleben. Dieses belief sich bei einem 98%igem Ansprechen des Tumors auf 53,9%, unter 98% auf 26,1%. Die Studie nimmt außerdem noch Bezug auf eine weitere Studie von 280 Patient/innen, die als weiteren prognostischen Faktor den Zeitpunkt der Auffindung von Lungenmetastasen bestimmt. Diese kann dies jedoch nicht die o.g. Erkenntnisse bestätigen. Faktoren wie Tumorgröße, Tumorlokalisation, Wachstum, Lokalisation der Lungenmetastasen, Resektionsränder, Pleurariss und Anzahl und Größe der Metastasen wurden als *nicht* ausschlaggebend für die Prognose festgestellt. Das führte zu der Schlussfolgerung, operativ nur soweit vorzugehen, dass zwar möglichst sämtliche Metastasen entfernt, jedoch die Organfunktion möglichst erhalten wird.

Das 5-Jahresüberleben dieser drei Studien liegt durchschnittlich bei 26%, 29% und nochmal 29%, in Bezug auf das krankheitsfreie Intervall von 2 Jahren auf 49%, bei 1 Jahr auf 55,6%. Da sich die drei aufgelisteten Studien in gewissen prognostischen Faktoren unterscheiden, möchte ich mich vor allem in der retrospektiven Studie dieser Arbeit auf folgende Punkte konzentrieren:

- Krankheitsfreies Intervall
- 5 Jahres Überleben
- Unilaterale/bilaterale Metastasen
- Anzahl der Metastasen (mehr als 2, 2 oder weniger)

- Alter der Patient/innen
- Ansprechen des Primärtumors auf die Chemotherapie
- Zeitpunkt des Auftretens von Lungenmetastasen

## 1.9 THERAPIE

### 1.9.1 Geschichte der Chemotherapie

Die Therapie des Osteosarkoms hat sich in den letzten 20 Jahren wenig verändert und das Ergebnis ist zum Teil nach wie vor recht enttäuschend. Um besonders die adjuvante Chemotherapie zu verbessern, wurde 2001 EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study Group, gebildet aus der Children's Oncology Group COG, COSS, Scandinavian Sarcoma Group SSG und der European Osteosarcoma Intergroup EOI) gegründet (2) (3). Vor 1970 war das Outcome für Osteosarkome sehr schlecht. Das 5-Jahres-Überleben betrug lediglich 20% (34). 1970 wurde schließlich mit der adjuvanten Chemotherapie nach der – zumeist – Amputation der betroffenen Gliedmaße begonnen. Da nun ersichtlich war, dass das Osteosarkom chemosensibel ist, wurde auch mit einer neoadjuvanten Chemotherapie durch das MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) begonnen. Besonderen Erfolg hatte das T10-Protokoll nach Rosen. Der Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie liegt in ihrem Zeitgewinn. Bereits damals war bekannt, dass 80% der Patienten bei Diagnosestellung occulte Metastasen in den Lungen besitzen, welche für die Prognose entscheidend sind. Durch neoadjuvante Therapien werden diese Metastasen zum einen zerstört und zum anderen wird Zeit geschaffen, um die Resektion des Primärtumors zu planen. Auch kann die gewonnene Zeit genutzt werden, um den Tumor durch Bildgebung, Klinik und Histologie sowie Therapieansprechen genauer zu untersuchen und dadurch eine genauere Prognose stellen zu können (2) (35).

### 1.9.2 Chemotherapie

Die Therapie erfolgt für Patient/innen bis zum 40. Lebensjahr nach dem EURAMOS-1 Protokoll, welches sich zur Aufgabe gemacht hat, die Therapie resezierbarer Osteosarkome zu optimieren. Patient/innen vom 40. Lebensjahr bis zum 65. Lebensjahr werden in das EURO-B.O.S.S-Protokoll eingeschlossen (EUROpean Bone Over Forty Sarcoma Study) (36). Dieses soll allerdings aufgrund des Fokus auf das Osteosarkom im Kindesalter in dieser Diplomarbeit vernachlässigt werden.

Durch groß angelegte, internationale, randomisierte, kontrollierte Studien sollte nicht nur das Outcome bei Osteosarkomen verbessert werden, sondern zusätzlich auch die biologische Beschaffenheit des Tumors und neue Therapiemöglichkeiten erforscht werden.

Dazu wurden zwischen 2005 bis 2011 2260 Patient/innen, der Großteil zwischen 10 und 19 Jahren, mit Tumoren an Extremitäten oder Stamm sowohl mit als auch ohne Metastasen registriert. Das EURAMOS-1 Protokoll läuft wie folgt ab: Zunächst werden die Patient/innen nach durch Biopsie bewiesenem resezierbaren Osteosarkom registriert.

Es erfolgt eine Induktionstherapie mit zwei Zyklen Cisplatin (120 mg/m<sup>2</sup>) für 72 h und Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) für 48 h und mehr als 2, aber weniger als 6 Zyklen Methotrexat (12 g/m<sup>2</sup>) für 4 h mit Folsäure innerhalb von 24 h präoperativ (= MAP-Zyklus). Die präoperative Therapie läuft über 10 Wochen (3) (37).

Nach 2 MAP-Zyklen erfolgt die Operation des Primärtumors und der Metastasen, bei der die weite Resektion (en-bloc) angestrebt wird. Danach wird das histologische Ansprechen des Tumors getestet, um die postoperative Therapie zu bestimmen (3) (37).

Bei Patient/innen mit weniger als 10% vitalem Resttumor (gutem Ansprechen des Tumors = „good responders“) kann die Therapie entweder mit 6 MAP-Zyklen vervollständigt werden oder zusätzlich mit Interferon- $\alpha$  0.5–1.0  $\mu$ g/kg und Woche bis zu 24 Monate als Erhaltungstherapie, wobei mit Interferon- $\alpha$  behandelte Patient/innen aufgrund der Toxizität älter als 5 Jahre sein müssen (3) (37).

Bei mehr als 10% Resttumor (schlechtem Ansprechen des Tumors = „poor responders“) wird ebenfalls die Therapie mit MAP fortgesetzt oder eine Zweit-/Drittlinientherapie (Salvage-Therapie) von MAP mit Ifosamid (3000 mg/m<sup>2</sup> für 3 Tage gemeinsam mit Doxorubicin) und Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup> für fünf Tage gemeinsam mit Ifosamid zu 2800 mg/m<sup>2</sup> für ebenfalls 5 Tage) (MAP/IE) für 28 Wochen begonnen (3) (37); **Abbildung 1** zum besseren Verständnis.

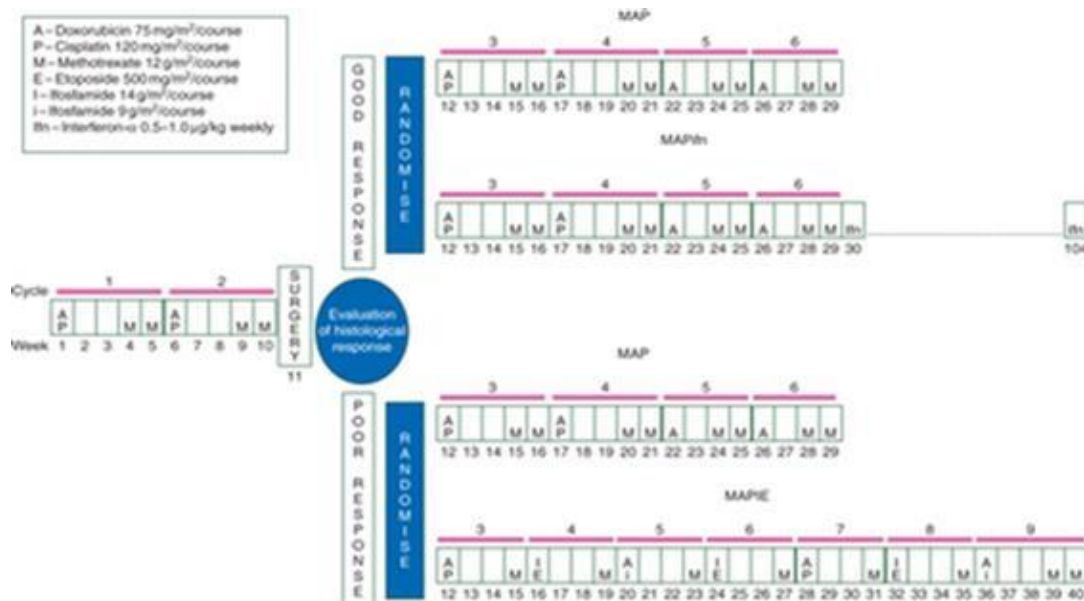


Abbildung 1: Chemotherapieprotokoll (3)

### 1.9.3 Regressionsgrade

Im Verlauf der in vorliegender Diplomarbeit enthaltenen Studie wurde das Ansprechen auf die Chemotherapie in Regressionsgrade von I bis VI nach Salzer-Kuntschik eingeteilt. Die Grade bedeuten dabei folgendes (38):

Good responder

- Grad I = keine vitalen Tumorzellen
- Grad II = einzelne vitale Tumorzellen
- Grad III = < 10% vitales Tumorgewebe

Poor responder

- Grad IV = 10-50% vitales Tumorgewebe
- Grad V = > 50 % vitales Tumorgewebe
- Grad VI = komplett vitaler Tumor

In der Studie vorliegenden Diplomarbeit werden aufgrund der sie umgreifenden Zeitspanne auch andere Therapie-Protokolle verwendet wie z.B. COSS-82, COSS-86 und COSS-96.

Um die Unterschiede in den einzelnen Protokollen zu veranschaulichen, siehe **Tabelle 3Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**

Tabelle 3: Therapieschemata, Zyklenzahl und Dosierungen

	Doxorubicin	Methotrexat	Cisplatin	Carboplatin	Ifosfamid (i)	Ifosfamid (l)	Etoposid	Interferon
	mg/m <sup>2</sup>	g/m <sup>2</sup>	mg/m <sup>2</sup>	mg/m <sup>2</sup>	g/m <sup>2</sup>	g/m <sup>2</sup>	mg/m <sup>2</sup>	µg/kg/Woche (30-104)
COSS-82 study group (39)	4x60	8x12	4x120	/	/	/	/	/
COSS-86 low risk (39)	4x90	12x12	4x120	/	/	/	/	/
COSS-86 high risk (39)	5x90	14x12	5x120-150	/	5x6	/	/	/
COSS-96 low risk (40)	2x90	6x12	3x120	/	/	3x3	/	/
COSS-96 high risk (40)	2x90	4x12	2x120	5x150	/	/	5x150	/
COSS-96 standard risk 1 (40)	4x90	10x12	4x120	/	/	4x3	/	/
COSS-96 standard risk 2 (40)	3x90	12x12	3x120	/	/	3x3	/	/
EURAMOS 1 good responder MAP (3)	6x75	12x12	4x120	/	/	/	/	/
EURAMOS 1 good responder MAP/lfn (3)	6x75	12x12	4x120	/	/	/	/	0,5-1
EURAMOS 1 poor responder MAP (3)	6x75	12x12	4x120	/	/	/	/	/
EURAMOS 1 poor responder MAP/iIE (3)	6x75	12x12	4x120	/	2x9	3x14	3x500	/

Da bei „poor response“ auch durch eine verstärkte Therapie keine verbesserten Überlebenschancen nachgewiesen werden konnten, ging man davon aus, dass sich „poor and good response“ biologisch unterscheiden. Chemotherapie resistente Tumoren zeigen eine verstärkte Expression von Genen, die für die Bildung von Osteoklasten, Umbau extrazellulärer Matrix, Knochenumbau, Tumorprogression, Resistenzen gegen Drogen und Medikamente sowie Angiogenese verantwortlich sind (41).

Um also das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie im Voraus beurteilen zu können, erwiesen sich besonders die molekularen Marker STAT3 und ERK1 als geeignet. Phosphoryliertes STAT3 und ERK1 traten vor allem bei „poor response“ auf, weswegen auch vorgeschlagen wird, gemeinsam in der Chemotherapie zusätzlich diese beiden Marker zu inhibieren (41) .

ERK1 (extracellular signal-regulated kinases) gehört zu den „mitogen-activated protein“ Kinasen (MAP-Kinasen), welche eine wichtige Rolle in Prozessen wie Zellzyklus, Zellmigration, -adhäsion, -apoptose und vielen anderen spielen (42).

STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) kodiert für ein Protein, welches eine wesentliche Rolle in Apoptose und Zellwachstum spielt und bei Mutationen mit Autoimmunerkrankungen und Hyper-Immunglobulin-E Syndrom im Kindesalter in Verbindung gebracht wird (43).

#### **1.9.4 Therapie bei initialen Metastasen**

In einer Studie aus dem Jahre 1997 von Bacci et al. (44) wurde folgendes Vorgehen bei initialer pulmonaler Metastasierung vorgeschlagen: Primärtumor und Lungenmetastasen werden gleichzeitig reseziert, um zum einen zu verhindern, dass bestehende Metastasen weiter streuen sowie Resistenzen gegen Chemotherapien entstehen können und um zum anderen Patienten weniger Belastung auszusetzen, welcher mit zwei aufeinander folgenden Operationen einhergeht. Außerdem kann so die postoperative Zeit, in der keine Chemotherapie erfolgen kann, verkürzt werden.

Im Jahre 2003 hatte das Rizzoli Institutes mäßigen Erfolg bei der Therapie von 57 initial metastasierten Patient/innen mit 6 präoperativen Zyklen hochdosiertem Ifosfamid, Cisplatin, Doxorubicin und Methotrexat. 35 der Patient/innen erreichten Remission, wobei kein Patient

darunter tumorfrei war, welcher initiale Metastasen an einer anderen Lokalisation als der Lunge entwickelte (45).

### 1.9.5 Rezidivtherapie

Bei der Rezidivtherapie hat sich bei solitären Metastasen in der Lunge eine alleinige Resektion bewährt, während multipel metastasiertes Osteosarkom chirurgisch, chemotherapeutisch und mit Bestrahlung behandelt wird. Allerdings ist das Ergebnis hierbei schlechter, was auch eine prognostische Relevanz der Anzahl von Metastasen (siehe auch Abschnitt 1.8) nahelegt. Eine second-line Therapie bei Rezidiven ist derzeit noch umstritten, vor allem auch deswegen, weil neben der first-line Therapie kaum effektive Medikamente zur Verfügung stehen und keine wesentliche Verbesserung durch eine second-line Therapie bei multiplen und nicht resektablen Metastasen zu finden ist (15).

Um die Überlebenschance bei metastasierten Patient/innen zu verbessern, führten Fagioli et al. (15), eine Studie mit hochdosierter Chemotherapie, autologer Stammzelltransplantation und Resektion durch, welche jedoch mit enttäuschenden Ergebnissen endete. (3-Jahres-Überleben 20%, 3 Jahre krankheitsfreies Überleben 12%).

Die Verwendung von radiomarkierten Phosphonaten (Hochdosis Samarium-153-EDTMP) in Kombination mit Bestrahlung konnte jedoch zumindest zu besserer Schmerztherapie der Patient/innen führen (15).

### 1.9.6 Radiatio

Osteosarkome sprechen wenig bis gar nicht auf eine Radiotherapie an, weswegen diese bis auf in seltenen Ausnahmefällen bei unzureichender Resezierbarkeit, zum Beispiel bei kraniofazialen Osteosarkomen, nicht zur Anwendung kommt (29).

Auch chirurgisch schlecht zugängliche Lokalisationen von Metastasen (Becken, Wirbelsäule) können bei Bestrahlung ein positives Ergebnis bezüglich der Schmerzbehandlung der Patient/innen liefern. In den 70er Jahren wurde eine prophylaktische Bestrahlung der Lunge versucht, um Metastasen zu vermeiden. Jedoch wurde dadurch kein besseres Ergebnis als bei der neoadjuvanten Chemotherapie erreicht. Eine Kombination aus beiden steigert die Wirkung nicht. Auch bei bereits metastasiertem Osteosarkom in die Lunge ist eine Bestrahlung nach Resektion obsolet (15).

### 1.9.7 Zukünftige Möglichkeiten

Da die Überlebensrate bei Osteosarkomen mit Lungenmetastasen jedoch immer noch bei maximal 30% liegt, ist es dringend notwendig, neue Therapiemöglichkeiten zu finden (14).

Eine Studie, die an 5 Osteosarkomzelllinien und 103 Patient/innen-Proben (47 mit initialer pulmonaler Metastasierung) bzw. an Mäusen durchgeführt wurde, analysierte den therapeutischen Effekt von NK-Zellen gemeinsam mit Interleukin-2 Aerosolen. NK-Zellen lysieren Tumorzellen. Wesentliche Rezeptoren und deren Liganden zur Zielmarkierung für NK-Zellen sind dabei NKG2D, welche homolog zur MHC-Klasse I Molekülen sind (46), und DNAM sowie natürliche Zytotoxizität Rezeptoren (NKp33, NKp44, NKp46) (47). NKG2D erkennt MIC A/B und ULBP Proteine, die von einigen Tumorarten exprimiert werden (46). Da die Lebensdauer von NK-Zellen begrenzt ist, jedoch eine geringere periphere NK-Aktivität mit erhöhtem Tumor-Risiko einhergeht, kann eine NK-Zell Therapie mit einer IL-2 Infusion begleitet werden, da so die Lebensdauer der NK-Zellen erhöht werden kann. IL-2 jedoch führt in hohen Dosen zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Oligurie, Hypotension, Ödeme), weswegen die Studie Aerosole zur selektiven Behandlung der Lunge vorschlägt, um die Migration und die Ausbreitung von NK-Zellen in der Lunge zu verbessern (47).

Ebenso wurde bereits bewiesen, dass IL-2 Gen Therapie, Gemcitabine und 9-Nitrocamptothecin zu einer Regression von Lungenmetastasen führt (47).

In vitro als auch in vivo wurde an einem Tiermodell die Inhibition von TNF- $\alpha$  mittels Infliximab die Wirksamkeit bei der Unterdrückung von Lungenmetastasen überprüft und führte zu positiven Ergebnissen (48). Dies soll jedoch nur der Vollständigkeit halber erwähnt sein, da derzeit nur ein Abstract zu dieser Arbeit verfügbar ist. Zu dieser Studie ist jedoch derzeit nur ein Abstract verfügbar.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

---

### 2.1 STUDIENDESIGN

Die vorliegende Studie ist eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie, welche anhand von Daten aus der Krankenakte der beteiligten Patient/innen durchgeführt wurde. Es liegt ein positives Ethikkommissionsvotum der Medizinischen Universität Graz vor. Sämtliche personenbezogenen Daten wurden anonymisiert.

### 2.2 DESKRIPTIVE STATISTIK

Die Auswahl der Patient/innen erfolgte gemäß einem Aufnahmezeitraum von 1984 bis 2014 auf der Klinik für pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Universitätsklinik Graz mit der Diagnose Osteosarkom.

#### 2.2.1 Patient/innenkollektiv

Die Studiengruppe bestand aus 65 Kindern und Jugendlichen, die im besagten Zeitraum wegen eines Osteosarkoms behandelt wurden. Folgende Faktoren wurden hierbei untersucht:

- Alter bei Aufnahme,
- Geschlecht,
- Aufnahmedatum,
- Tumorlokalisierung,
- Überleben (ja/nein),
- Vorhandensein von Metastasen (ja/nein),
- Lokalisation der Metastasen (unilateral, bilateral),
- Metastasenanzahl ( $\leq 2$ ,  $> 2$ ),
- Histologie (klassisch, intramedullär low-grade, kleinzellig, teleangiektatisch, parossal) und Grading (G1-G3),
- Chemotherapie (COSS-82, COSS-86, COSS-91, COSS-96, EURAMOS-1),
- Resektion von Primärtumor und Metastasen (vollständig?),
- Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschnig (I-VI),

- krankheitsfreies Intervall (in Monaten),
- Überlebensdauer (in Monaten) und
- Todesursache, um eine Unterscheidung zwischen
  - Krankheitsprogredienz,
  - Therapiefolge oder
  - anderer, vorbestehender Erkrankung feststellen zu können.

### **2.2.2 Datensammlung und -auswertung**

Die oben beschriebenen Faktoren wurden aus der Krankengeschichte in openmeddocs bzw. dem Archiv der pädiatrischen Hämato-Onkologie des Universitätsklinikums entnommen. Bei eine/r Patient/in war die Todesursache sowie exakte Überlebensdauer unbekannt. Bei eine/r weiteren Patient/in waren sämtliche Faktoren abgesehen von Tumorlokalisierung, Histologie, Grading, Chemotherapie und Regressionsgrad unbekannt. Bei eine/r dritten Patient/in waren nur Alter, Aufnahmedatum, Tumorlokalisierung und Metastasierung bekannt. Bei unbekanntem Faktoren wurden diese in den Ergebnissen gesondert erwähnt.

## **2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG**

Die statistische Auswertung erfolgte über Microsoft® Office Excel 2016. Es wurden Mittelwert, Median, Maxima und Minima sowie relative und absolute Häufigkeit berechnet. Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit metastasierter Patient/innen wurde der Kaplan-Meier-Schätzer (49) angewandt.

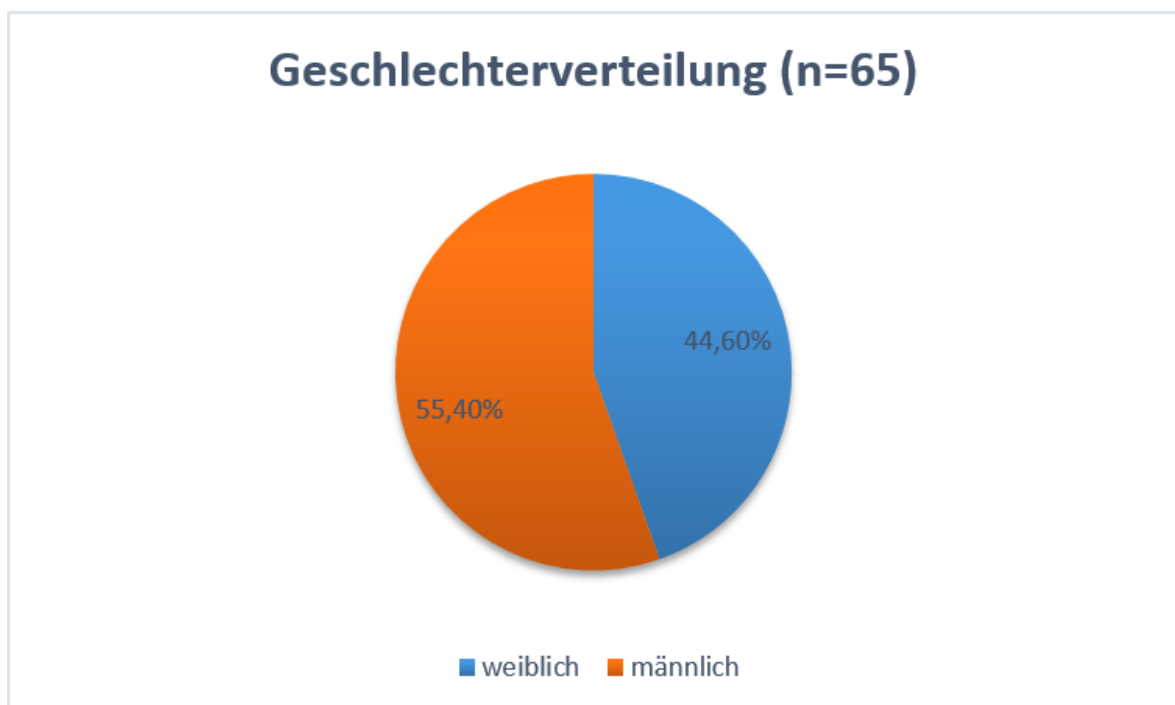
Zur Berechnung der Überlebensdauer der Patient/innen wurde der Zeitpunkt des Abschlusses der Datensammlung für diese Studie gewählt (30.6.2016). Die Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten wurde mehrfach überprüft.

### 3 ERGEBNISSE

---

#### 3.1 PATIENT/INNENKOLLEKTIV

Die Studiengruppe bestand aus 29 weiblichen (44,6%) und 36 männlichen (55,4%) Patient/innen; **Abbildung 2**. Das Aufnahmedatum lag zwischen 19.01.1984 und 21.05.2014. Das Alter betrug bei Diagnose zwischen 5 und 23 Jahren. Der Mittelwert betrug bei den Mädchen 13,5 Jahre und bei Buben 13,1 Jahre. Die Standardabweichung lag bei einem arithmetischen Mittel von 13,3 Jahren insgesamt bei  $\pm 3,7$  Jahren. Am häufigsten trat das Osteosarkom im 10 und 13 Lebensjahr auf; **Abbildung 3**.



*Abbildung 2: Geschlechterverteilung des betrachteten Patient/innenkollektivs*

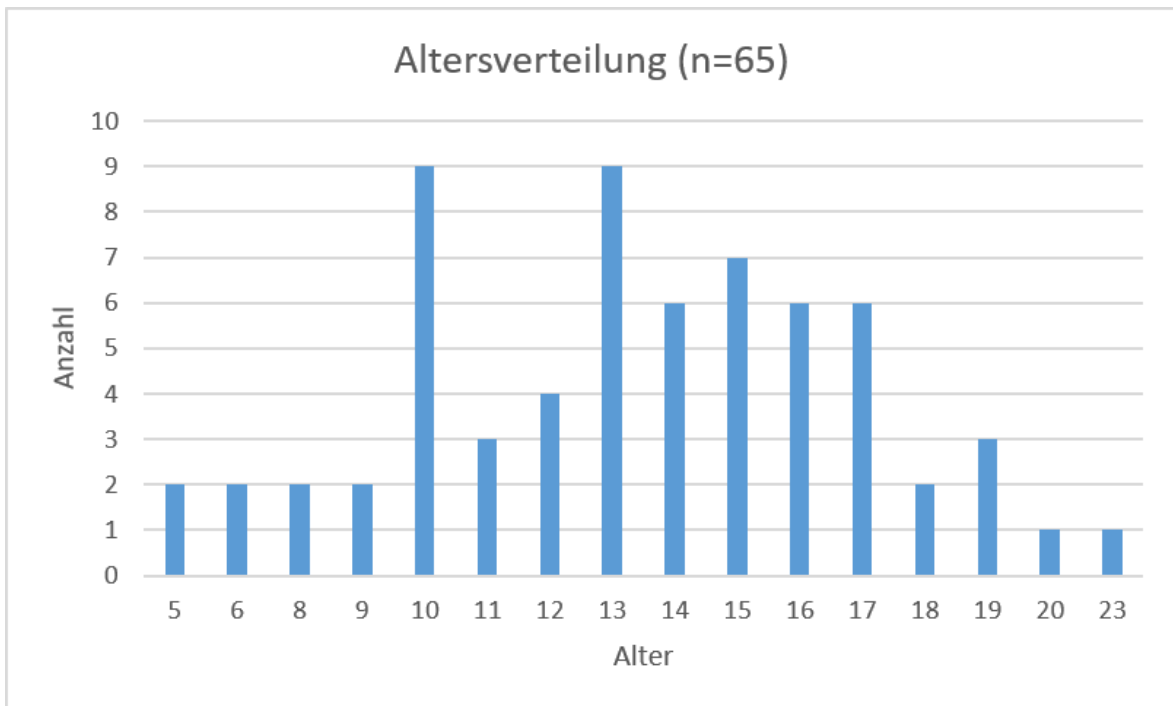
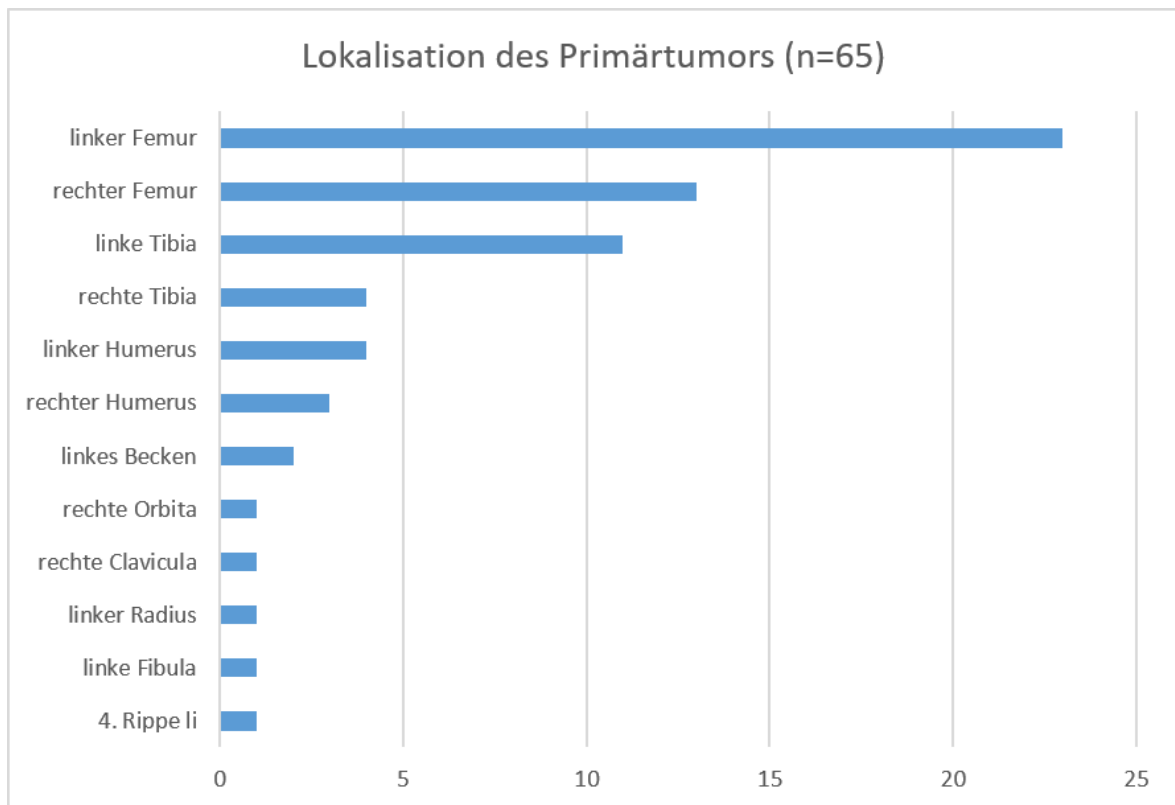


Abbildung 3: Altersverteilung des betrachteten Patient/innenkollektivs

Häufigste Tumorlokalisation war der linke Femur (23), wobei bei eine/r Patient/in auch ein Einbruch ins Hüftgelenk zu finden war. Weitere Tumorlokalisationen (**Abbildung 4**) waren nach absteigender Reihenfolge:

- rechter Femur (13),
- linke Tibia (11),
- rechte Tibia (4),
- linker Humerus (4), einer davon mit zusätzlichem Befall des lateralen Drittels der Clavicula,
- rechter Humerus (3),
- linkes Becken (2)
- linker Radius (1),
- rechte Clavicula (1),
- rechte Nasenhöhle (rechte Orbita, Infiltration der Schädelbasis bis Frontallappen,
- Sinus paranasales rechts bis Nasopharynx und bis an prävertebrale Muskulatur) (1),
- linke 4. Rippe (1) und

- linke Fibula (1).



*Abbildung 4: Lokalisation des Primärtumors im Falle des betrachteten Patient/innenkollektivs*

### 3.2 OVER-ALL-SURVIVAL

In der durchgeführten Studie konnten folgende Ergebnisse gefunden werden:  
Von insgesamt 65 Osteosarkompatient/innen hatten:

- 28 (43,1%) Metastasen,
- 35 (53,8%) waren nicht metastasiert und
- bei 2 (3,1%) war dieser Faktor unbekannt.

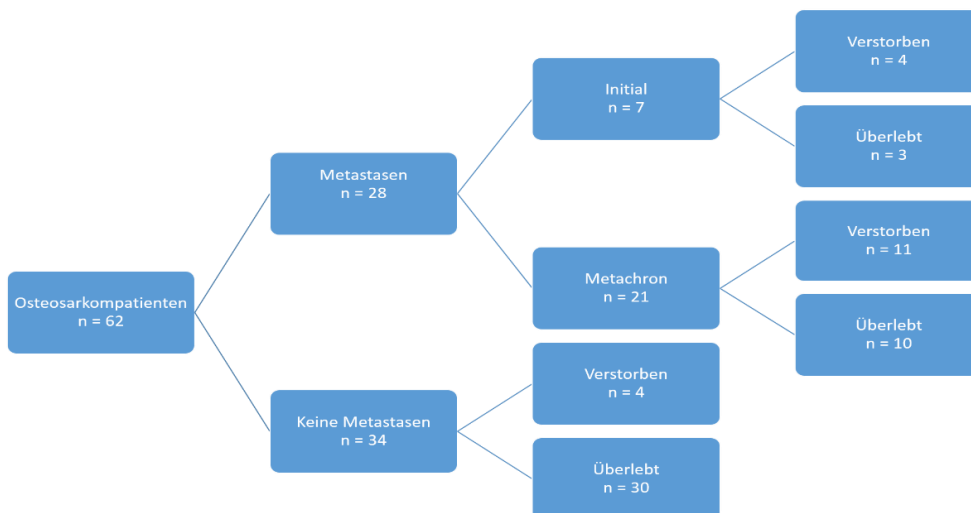
Von den Patient/innen mit Metastasen hatten:

- 7 (10,8%) bereits Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose,
- 21 (32,3%) Metastasen nach der Diagnose innerhalb von 0,5 bis 51 Monaten

Insgesamt überlebten 43 Patient/innen, was einem Gesamtüberleben von 66,3% entspricht.  
Bezogen auf die 28 Patient/innen mit Metastasen lag die Überlebenschance bei

46,4%, wobei 3 der 7 initial metastasierten Patient/innen überlebten und 10 der 21 metachron metastasierten Patient/innen. Dies lässt vorsichtig darauf schließen, dass das Überleben nur geringfügig abhängig von dem Zeitpunkt der Metastasierung ist.

Zwanzig Patient/innen verstarben, wovon bei 2 war dieser Faktor unbekannt. In der nachfolgenden **Abbildung 5** wird die soeben beschriebene Verteilung veranschaulicht werden, wobei jene 3 Patient/innen, bei denen entweder Überleben oder Metastasierung oder beide Faktoren, unbekannt waren, zugunsten der Übersichtlichkeit nicht dargestellt werden.



*Abbildung 5: Over-All-Survival des betrachteten Patient/innenkollektivs*

Bei jenen Patient/innen, welche nicht metastasiert waren, weder zu Diagnosezeitpunkt, noch später, überlebten insgesamt 30, was, bezogen auf ihre Gesamtzahl von 35, 85,7% entspricht. Ebenso sollte nicht unerwähnt bleiben, dass bei 3 Patient/innen eine andere Erkrankung als das Osteosarkom als Todesursache festgestellt wurde, eine Person an den Nebenwirkungen der Therapie verstarb und bei eine/r weiteren Patient/in die Todesursache unbekannt war. In der nachfolgenden **Abbildung 6** soll der Unterschied im Überleben zwischen metastasierten und nicht metastasierten Patient/innen verdeutlicht werden.

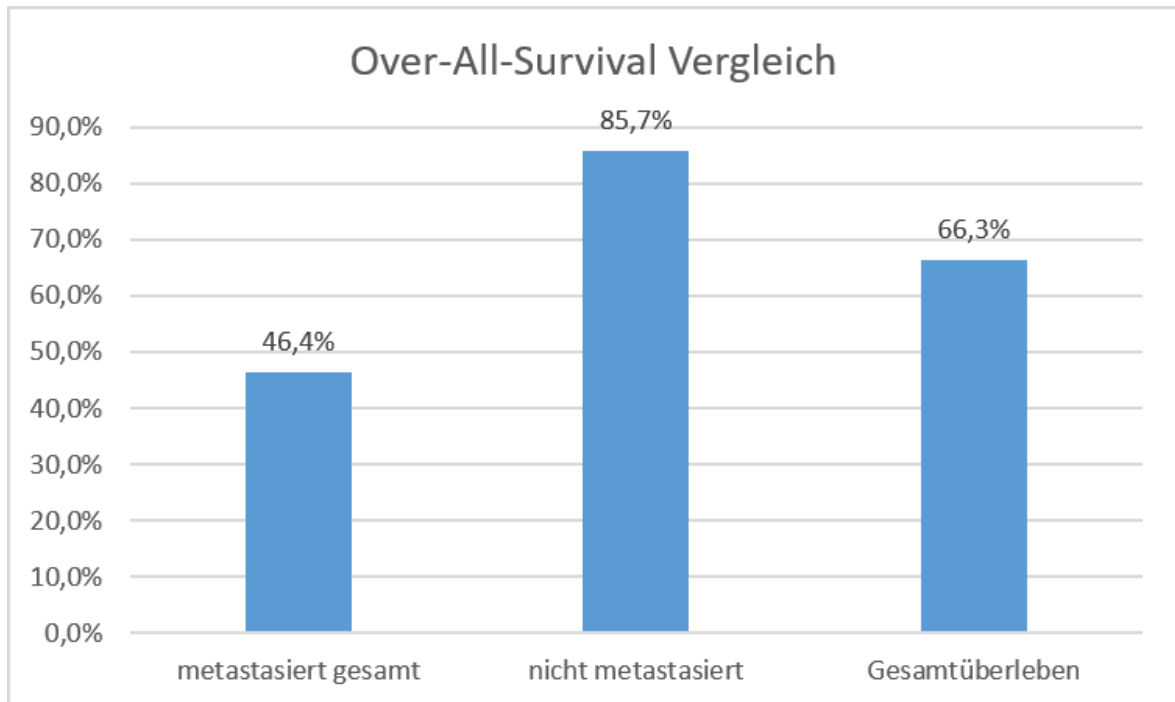


Abbildung 6: Over-All-Survival Vergleich des betrachteten Patient/innenkollektivs

### 3.2.1 Todesursachen

Unter den verstorbenen Patient/innen konnten folgende Todesursachen festgestellt werden:

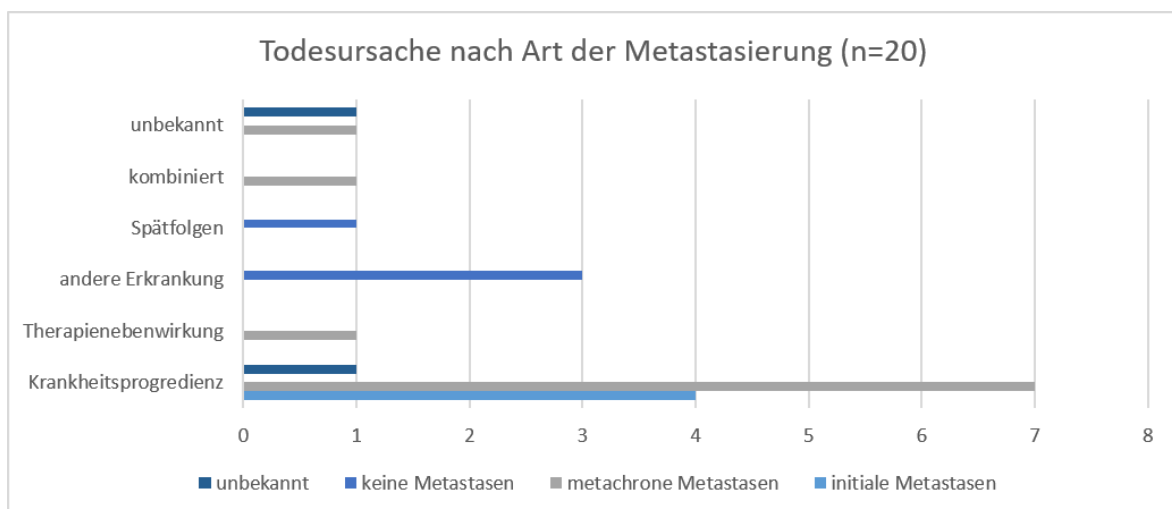
- Rezidiv bzw. Progression der Erkrankung
- Respiratorische Insuffizienz durch unbeherrschbare Grunderkrankung in Kombination mit rezidivierenden Bronchopneumonien und häufigen Lungenresektionen
- Lungenfibrose, verursacht durch Radiatio und Polychemotherapie
- Therapierefraktäres Hirnödem durch inoperable Metastasen
- Neuroendokrines Karzinom (Patient/in war jedoch 10 Jahre rezidivfrei in der Osteosarkomnachsorge)
- Hepatische und kardiale Dekompensation, toxisches Leberversagen, gastrointestinale Blutungen
- Herzversagen bei bestehender Kardiomyopathie und Sepsis
- Herzstillstand bei sekundärer AML nach Osteosarkom, möglicherweise bestehende p53 Mutation (Abklärung wurde abgelehnt)
- Unbekannt (Patient/in erschien nicht mehr zur Nachsorge)

Um eine einfachere Darstellung zu ermöglichen, soll folgende Einteilung eingehalten werden (**Abbildung 7**):

- Rezidiv bzw. Progression der Erkrankung,
- Therapienebenwirkung,
- andere Erkrankung,
- Spätfolgen, kombiniert oder unbekannt;

*Tabelle 4: Verteilung der Todesursachen bezogen auf die Metastasierungsart (Prozentzahlen auf die Gesamtzahl (n=20) der Verstorbenen bezogen)*

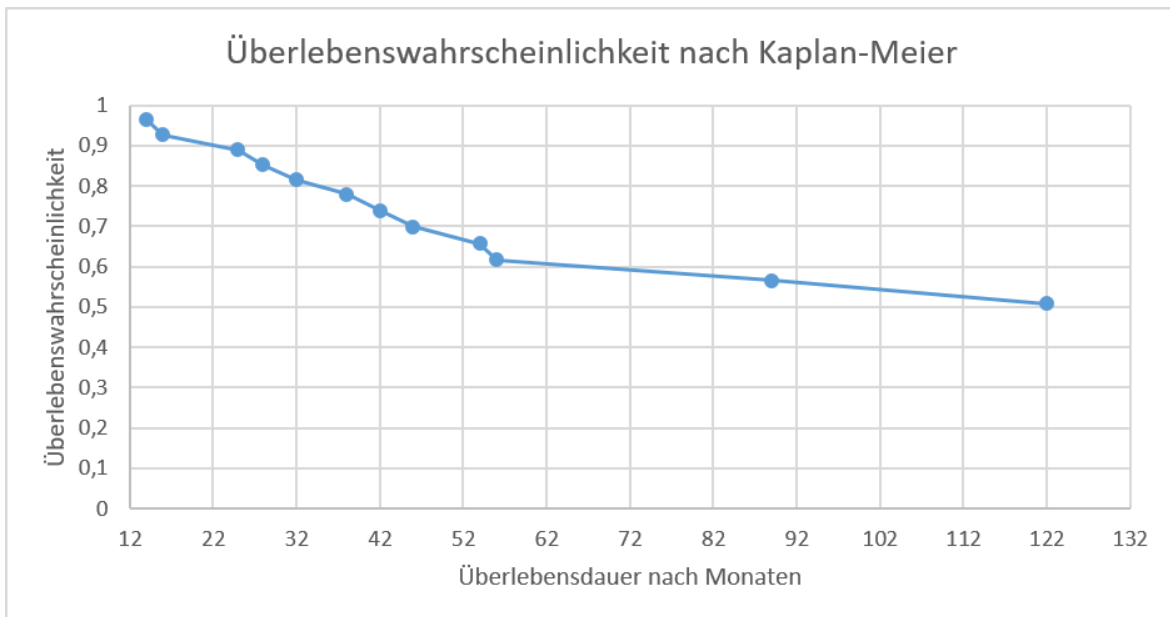
	initiale Metastasen		metachrone Metastasen		keine Metastasen		unbekannt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Krankheitsprogredienz	4	20%	7	35%	0	0%	1	5%
Therapienebenwirkung	0	0%	1	5%	0	0%	0	0%
andere Erkrankung	0	0%	0	0%	3	15%	0	0%
Spätfolgen	0	0%	0	0%	1	5%	0	0%
kombiniert	0	0%	1	5%	0	0%	0	0%
unbekannt	0	0%	1	5%	0	0%	1	5%



*Abbildung 7: Todesursache im betrachteten Patient/innenkollektiv nach Art der Metastasierung basierend auf den Daten von **Tabelle 4***

Wie man in obenstehender Tabelle 4 erkennen kann, war die Todesursache in insgesamt 30% der Fälle *nicht* (ausschließlich) durch die Krankheit verursacht. Für die 13 metastasierten Patient/innen, deren Todesursache bekannt war, lag die Krankheitsprogredienz als Ursache bei 84,6%. Bei 15,4% war die Todesursache eine andere.

In **Abbildung 8** wird zudem die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient/innen mit Metastasen nach Kaplan-Meier dargestellt (Patient/innen, die überlebten oder nicht an Krankheitsprogression verstarben, wurden zensiert).



*Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit des betrachteten Patient/innenkollektivs nach Kaplan-Meier*

### 3.2.2 Nachsorge und Rezidive

Während der Datenauswertung fiel mehrmals auf, dass sich Patienten zum Zeitpunkt der Datenakquisition (April 2016 bis 30.6.2016) zum einen noch in Nachbehandlung befanden und zum anderen währenddessen Rezidive entwickelten. Um einen Überblick über jene Patienten zu verschaffen, sollen sie in diesem Abschnitt gesondert beschrieben werden. Auch soll hierdurch ausgeschlossen werden, dass die Prognose zu positiv und damit verfälscht dargestellt wird.

Zum Zeitpunkt dieser Studie bzw. in weniger als einem Jahr zuvor befanden sich 3 (10,7%) Patient/innen mit Metastasen wegen eines Rezidivs in Behandlung. Alle 3 Patient/innen haben metachrone Metastasen.

### 3.3 ÄTIOLOGIE

Als Nebenbetrachtung und um die Struktur zu bewahren, soll kurz auch auf (mögliche) Ursachen eingegangen werden, die sich im Verlaufe der Studie bei einigen, wenigen Patient/innen ergab. Da sich im Verlaufe der vorliegenden Studie die Überlegung ergab, initial metastasierte Osteosarkome könnten erst zu einem späteren Zeitpunkt als nicht oder metachron metastasierte Osteosarkome diagnostiziert werden, sollte auch analysiert werden, ob Patient/innen mit bekannte Risikofaktoren eine höhere Überlebenschancen aufwiesen, da sie sich zum einen noch in Nachsorge befinden könnten und zum anderen Eltern, Patient/innen sowie Ärzt/innen eher auf verdächtige Symptome aufmerksam werden könnten.

Sieben (10,8%) Patient/innen hatten in ihrer früheren Krankengeschichte Faktoren, die teils eventuell oder teils sicher als Ursache zur Entwicklung eines Osteosarkoms geführt haben können; **Abbildung 9**.

Diese waren:

- Li-Fraumeni-Syndrom in zwei Fällen,
- Morbus Hodgkin ebenfalls in zwei Fällen (Entwicklung eines Osteosarkoms nach Bestrahlung),
- ein Retinoblastom (Entwicklung eines Osteosarkoms nach Bestrahlung),
- ein Rhabdomyosarkom und
- ein Morbus Hodgkin bei Mutter und Großmutter des/der Patient/in (die beiden letztgenannten in einem Fall).

Drei von ihnen hatten keine Metastasen. Zwei überlebten und einer verstarb an sekundärer AML bei Verdacht auf Li-Fraumeni Syndrom, verstarb also nicht am Osteosarkom. Zwei weitere hatten metachrone Metastasen und überlebten. Allerdings verstarben auch zwei Patient/innen, bei denen ebenfalls mit metachronen Metastasen festgestellt wurden.

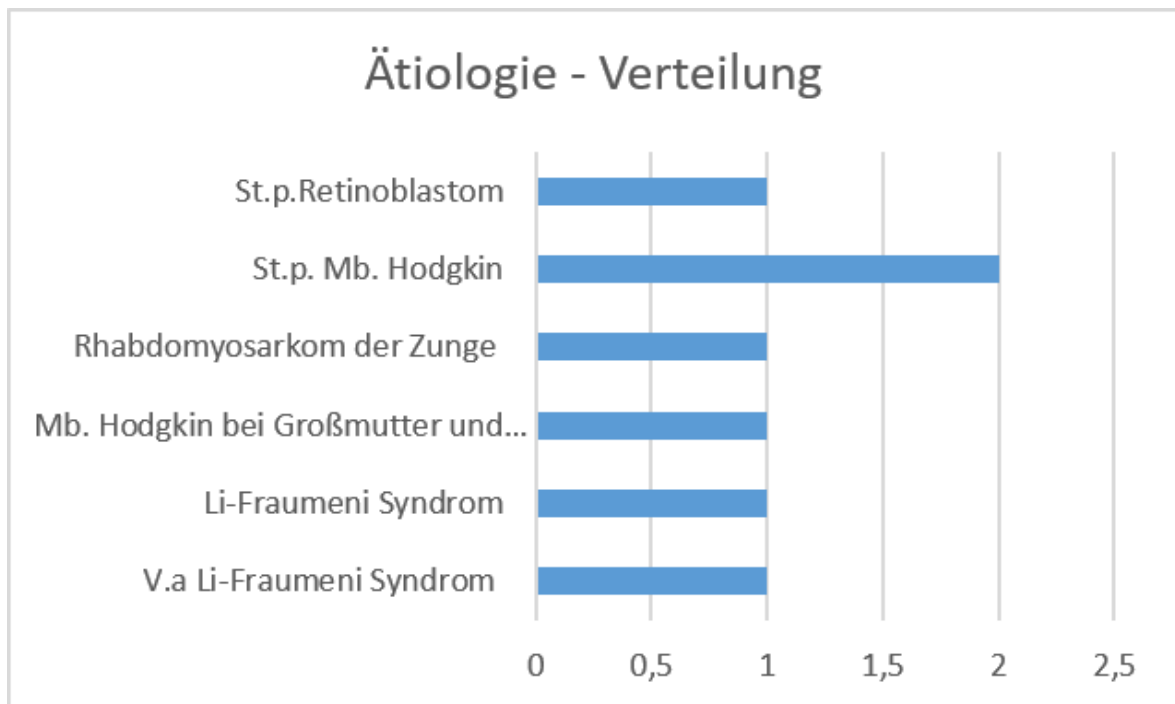
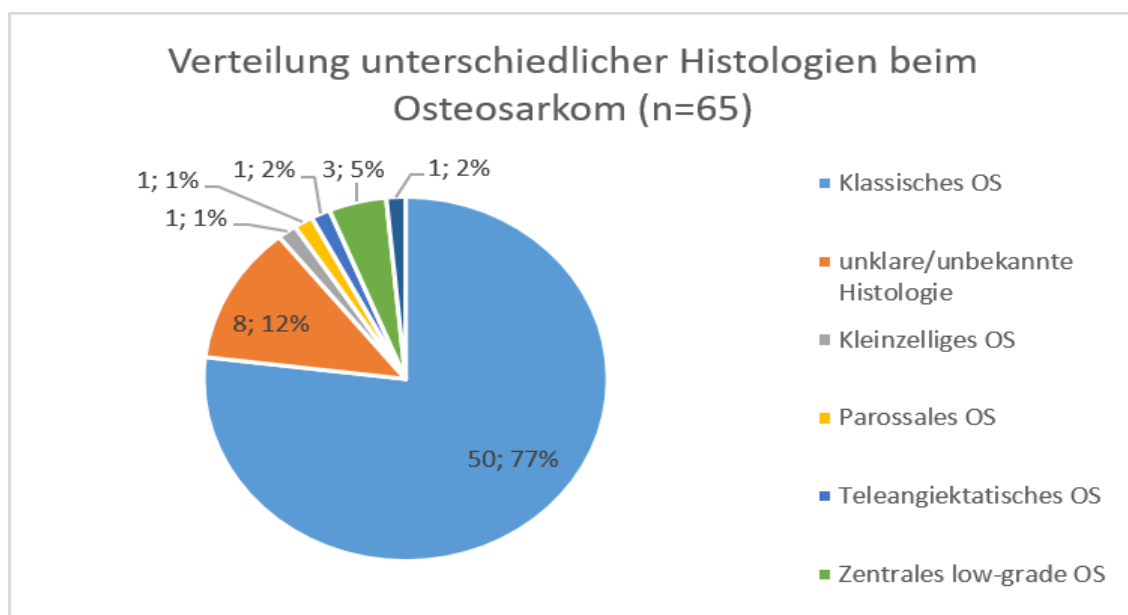


Abbildung 9: Ätiologie Verteilung

### 3.4 HISTOLOGISCHE UNTERTEILUNG

Der letzte prognostisch interessante Punkt ist die unterschiedliche Histologie der Osteosarkome. Hierbei wird – zur Wiederholung – bei den medullären Osteosarkomen zwischen dem klassischen (osteoblastisch, chondroblastisch, fibroblastisch), gemischten, teleangiektatischen und kleinzelligen sowie differenzierten low grade Osteosarkom und bei den juxtacorticalen zwischen parossalem, periostalem und high-grade surface Subtypen unterschieden. Selten sind kraniofasziale Osteosarkome, intrakortikale und sekundäre Osteosarkome.

In dieser vorliegenden Studie fand sich, wie zu erwarten, am häufigsten der klassische Typ (osteoblastisch, chondroblastisch, fibroblastisch) wieder. Fünfzig (76,9%) von 65 Patient/innen hatten diese Histologie. Ein/e (1,5%) Patient/in erkrankte an einem Osteosarkom vom kleinzelligen Typ, ein/e (1,5%) Patient/in vom parossalen Typ. Ein/e (1,5%) Patient/in hatte ein teleangiektatisches Osteosarkom. Drei (4,6%) Patient/innen besaßen ein zentrales low grade Osteosarkom. Ein/e (1,5%) weitere/r Patient/in entwickelte nach der Therapie eines Retinoblastoms ein strahleninduziertes Osteosarkom in der Orbita. Bei fünf (7,7%) Patient/innen konnte keine Histologie festgestellt werden. Die Histologie der übrigen drei (4,6%) Patient/innen konnte nicht eindeutig festgestellt werden. Sie wurde nur als "spindelzellig" in zwei Fällen beziehungsweise als anaplastisch in einem Fall bezeichnet; **Abbildung 10**



*Abbildung 10: Verteilung unterschiedlicher Histologien beim Osteosarkom im betrachteten Patient/innenkollektiv*

Im Abschnitt "Histologische Unterteilung" wurden prognostische Unterschiede sowie Unterschiede bei der Alter- und Geschlechtsverteilung zwischen den einzelnen histologischen Typen besprochen, welche nun überprüft werden sollen.

#### **3.4.1 Klassisches Osteosarkom**

Die Patient/innengruppe mit klassischen Osteosarkomen, insgesamt 52 Kinder und Jugendliche, setzte sich zusammen aus 22 (42,3% von 52) Mädchen und 30 (57,7% von 52) Buben, was eine Verteilung von circa 1:1,4 ergibt. Der Altersdurchschnitt bei den Mädchen lag bei 13,6 Jahren, der der Buben bei 12,5 Jahren. Das Gesamtüberleben in dieser Gruppe betrug 39 (75,0% von 52). Insgesamt hatten 21 Kinder und Jugendliche Metastasen, 6 von ihnen bei Diagnosestellung. In dieser Gruppe verstarben mit Metastasen 9 Patient/innen. Drei von ihnen hatten synchrone Metastasen. Daraus resultiert ein Überleben von 60,0% in der Gruppe von metachron metastasierten Patient/innen und von 50,0% in der Gruppe von initial metastasierten Patient/innen. Bei eine/r Patient/in sind sowohl Metastasierung als auch Überleben unbekannt.

#### **3.4.2 Teleangiektatisches Osteosarkom**

Ein 16-jähriger, männlicher Patient mit teleangiektatischem Osteosarkom entwickelte Metastasen nach Diagnosestellung und überlebte.

#### **3.4.3 Kleinzelliges Osteosarkom**

Ein 10-jähriges Mädchen hatte bereits Metastasen bei Diagnosestellung eines kleinzelligen Osteosarkoms und verstarb.

#### **3.4.4 Intramedulläres low-grade Osteosarkom**

Drei Mädchen entwickelten im Alter von 13, 14 und 18 Jahren ein intramedulläres low-grade Osteosarkom ohne Metastasen, welches alle drei überlebten.

#### **3.4.5 Parossales Osteosarkom**

Ein parossales Osteosarkom trat bei einem männlichen 15-Jährigen auf, welcher keine Metastasen entwickelte und bis heute überlebt.

### 3.4.6 Strahlenduziertes Osteosarkom

Ein Patient, welcher nach Behandlung eines Retinoblastoms im Alter von einem Jahr 18 Jahre später ein strahleninduziertes Osteosarkom in der Orbita entwickelte, verstarb an einem Rezidiv bei metachronen Metastasen.

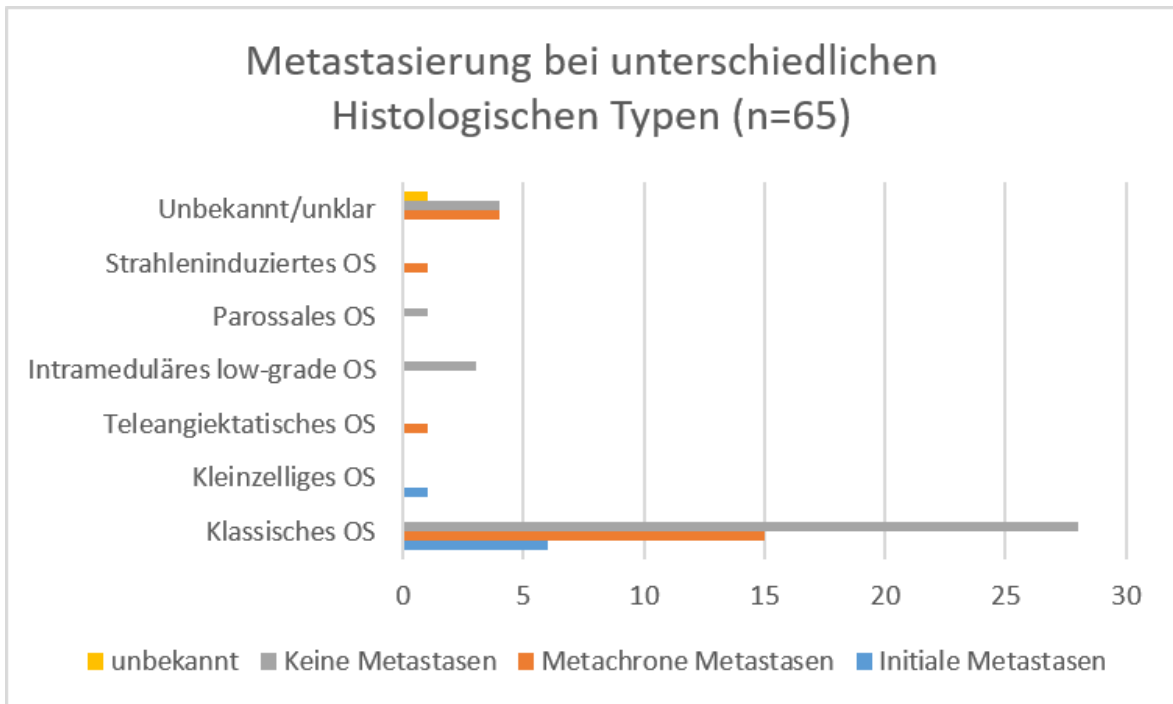
### 3.4.7 Unbekannte oder unklare Histologie

Bei einem 23-jährigen männlichen Patienten, bei dem der Tumor als anaplastisches Osteosarkom beschrieben wurde, traten nach Diagnosestellung Metastasen auf. Der Patient verstarb an einem Rezidiv.

Bei den beiden Patient/innen, bei denen die Histologie nur als "spindelzellig" beschrieben wurde, handelt es sich um ein 13-jähriges Mädchen und einen 14-jährigen Jungen. Das Mädchen entwickelte metachrone Metastasen, an deren Folgen sie verstarb. Der männliche Patient blieb ohne Metastasen und überlebte.

Fünf Patient/innen ohne jegliche histologische Unterteilung setzen eine Gruppe von 4 Mädchen im Alter von 10, 14, 15 und 16 Jahren und einem Jungen im Alter von 12 Jahren zusammen. Das Mädchen im Alter von 15 Jahren entwickelte keine Metastasen. Es verstarb jedoch an kardialer und hepatischer Dekompensation. Ebenso keine Metastasen hatte die 14-jährige Patientin. Es ist jedoch unbekannt, ob sie überlebte. Die drei verbliebenen Patient/innen entwickelten alle metachrone Metastasen und verstarben. Der 12-jährige männliche Patient entwickelte in Folge der Polychemotherapie und Radiatio eine Lungenfibrose, die die Todesursache war.

**Abbildung 11** stellt die verschiedenen Metastasierungs-Arten (metachron, initial, keine, unbekannt) dar.

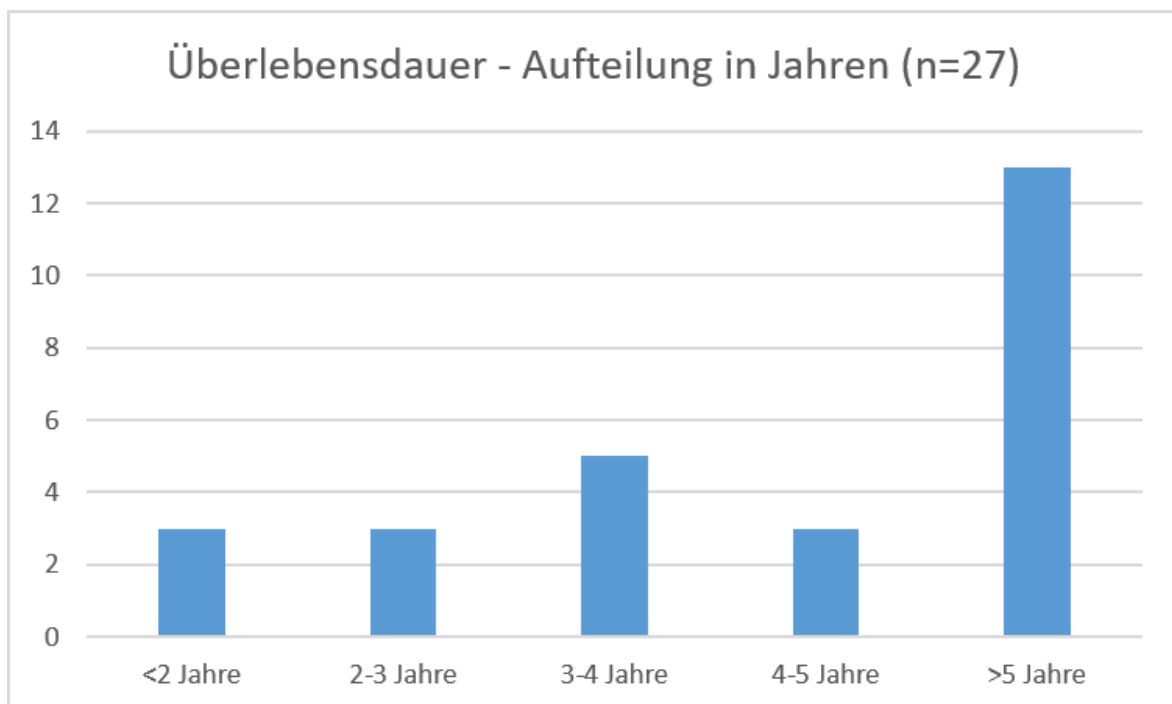


*Abbildung 11: Metastasierung bei unterschiedlichen histologischen Typen im betrachteten Patient/innenkollektiv*

### 3.5 5-JAHRES-ÜBERLEBEN UND KRANKHEITSFREIES INTERVALL

Die bis 30.06.2016 gerechnete Überlebensdauer beträgt bei den 28 Patient/innen mit Metastasen 1,2 bis 26,7 Jahre, sprich durchschnittlich 7,8 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 76,9$  Monaten. Dabei konnte von eine/r Patient/in die Überlebensdauer nicht ermittelt werden, da kein exaktes Todesdatum bestimmt werden konnte. (Der/die Patient/in verstarb außerhalb des Krankenhauses, nachdem er/sie die Behandlung auf eigenen Wunsch beendet hatte. Das Krankenhaus wurde durch das Bestattungsinstitut über das Versterben des/der Patient/in informiert. Jedoch wurde jedoch kein Datum notiert). Vierzehn (51,8%) der verbliebenen 27 Patient/innen überlebten mehr als ein Jahr, doch weniger als 5 Jahre, wovon 4 noch am Leben und in Nachbehandlung sind. Dreizehn (48,1% von 27) der verbliebenen Patienten überlebten mehr als 5 Jahre;

**Abbildung 12**



*Abbildung 12: Überlebensdauer des betrachteten Patient/innenkollektivs - Aufteilung in Jahren*

### 3.5.1 Initial

Von den 7 Patient/innen mit initialen Lungenmetastasen überlebten 3 (42,9%) mehr als 5 Jahre. Eine/r dieser Patient/innen befindet sich derzeit noch in Nachkontrolle und ist bisher rezidivfrei.

### 3.5.2 Metachron

Unter den metachron metastasierten Patient/innen überlebten 10 (47,6%) mehr als 5 Jahre.

### 3.5.3 Krankheitsfreies Intervall

Das krankheitsfreie Intervall (kfi) lag bei den 21 Patient/innen mit metachron metastasiertem Osteosarkom zwischen 0,5 und 51 Monaten und im Durchschnitt bei 18,4 Monaten mit einer Standardabweichung von 15,9 Monaten. Fünf Patient/innen erreichten ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 24 Monaten (30-51 Monate) und vier (80,0% von 5) Patient/innen davon das 5-Jahres-Überleben. Bei weniger als 2 Jahren krankheitsfreiem Intervall von 17 Patient/innen erreichten 5 (29,4% von 17) das 5-Jahres-Überleben.

### 3.6 METASTASENZAHL UND -LOKALISATION

Im Folgenden sollen die Prognose möglicherweise beeinflussenden Faktoren näher betrachtet werden. Zunächst wurde untersucht, ob Metastasen uni- oder bilateral in der Lunge auftraten und ob die Metastasenanzahl größer 2 oder kleiner/gleich 2 war.

#### 3.6.1 Initial

Bilaterale Metastasen traten auf Seiten der initial metastasierten Patient/innen 6-mal (85,7% von 7) auf. Eine/r davon entwickelte  $\leq 2$  Metastasen, alle anderen  $>2$  Metastasen.

Unilaterale Metastasen entwickelten sich einmal bei den betrachteten Patient/innen. Die Anzahl der Metastasen betrug hierbei  $\leq 2$ . Alle Patient/innen mit  $\leq 2$  Metastasen überlebten. Ein/e Patient/in mit bilateralen Metastasen  $>2$  überlebte ebenfalls.

#### 3.6.2 Metachron

Bei metachron metastasierten Patient/innen entwickelten sich 9-mal bilaterale Metastasen, bei 7 Patient/innen  $>2$  und bei zwei Patient/innen  $\leq 2$  Metastasen.

Unilaterale Metastasen traten bei 11 Patient/innen auf. Bei drei davon traten  $> 2$  und neun  $\leq 2$  Metastasen auf.

Das Überleben bei einer Metastasierung  $\leq 2$  liegt bei 63,6% (entspricht 7 von 11), bei mehr als 2 Metastasen bei 30% (entspricht 3 von 10).

Ein/e Patient/in hatte ausschließlich Metastasen im rechten Orbitadach mit meningealer Infiltration rechts. Diese/r Patient/in entwickelte als einzige/r ein strahleninduziertes Osteosarkom nach Behandlung eines vorbestehenden Retinoblastoms. Auf die Histologie und etwaige relevante Vorerkrankungen soll aber in einem späteren Abschnitt eingegangen werden. Diese/r Patient/in wurde in die nachfolgenden Abbildungen nicht aufgenommen, da hierbei ausschließlich um Metastasierung in der Lunge untersucht wurden; **Abbildung 13** und **Abbildung 14**.

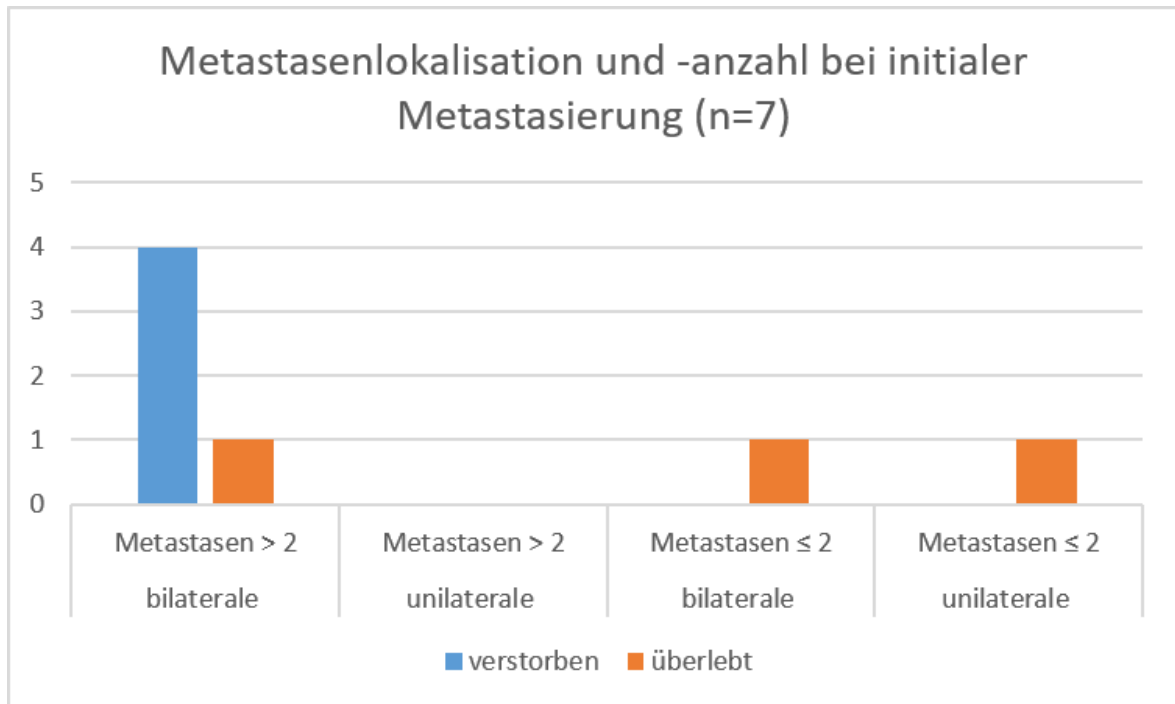


Abbildung 13: Metastasenlokalisierung und -anzahl bei initialer Metastasierung im betrachteten Patient/innenkollektiv

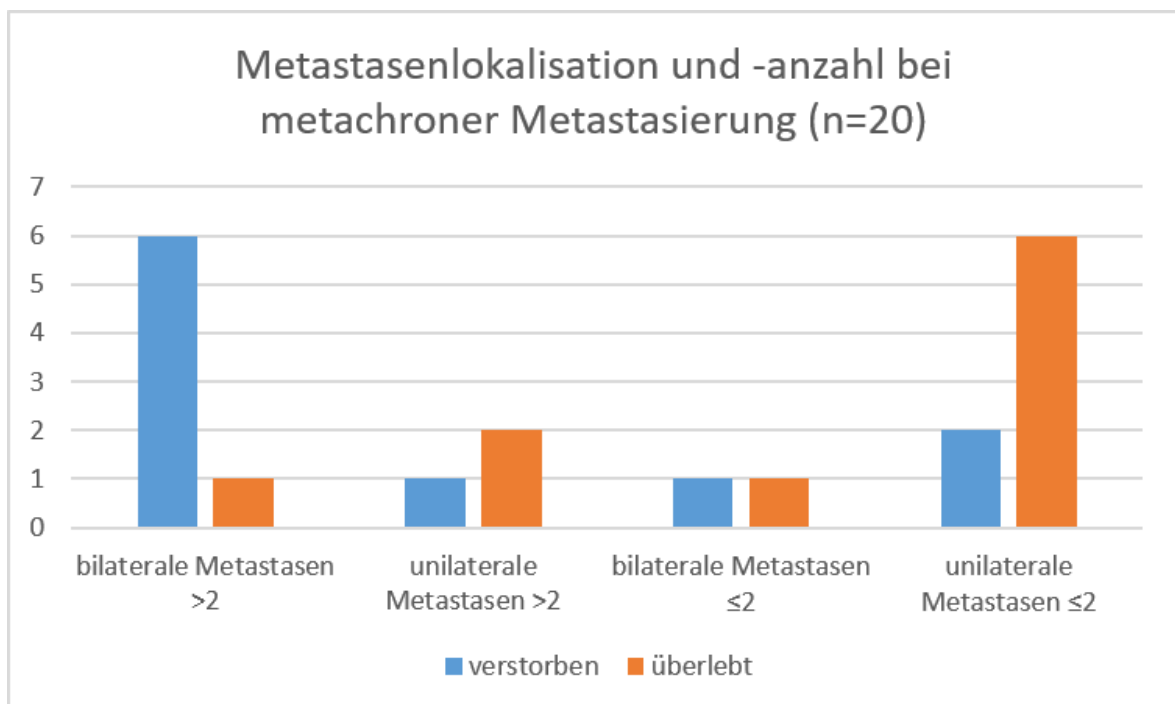


Abbildung 14: Metastasierungslokalisierung und -anzahl bei metachroner Metastasierung im betrachteten Patient/innenkollektiv

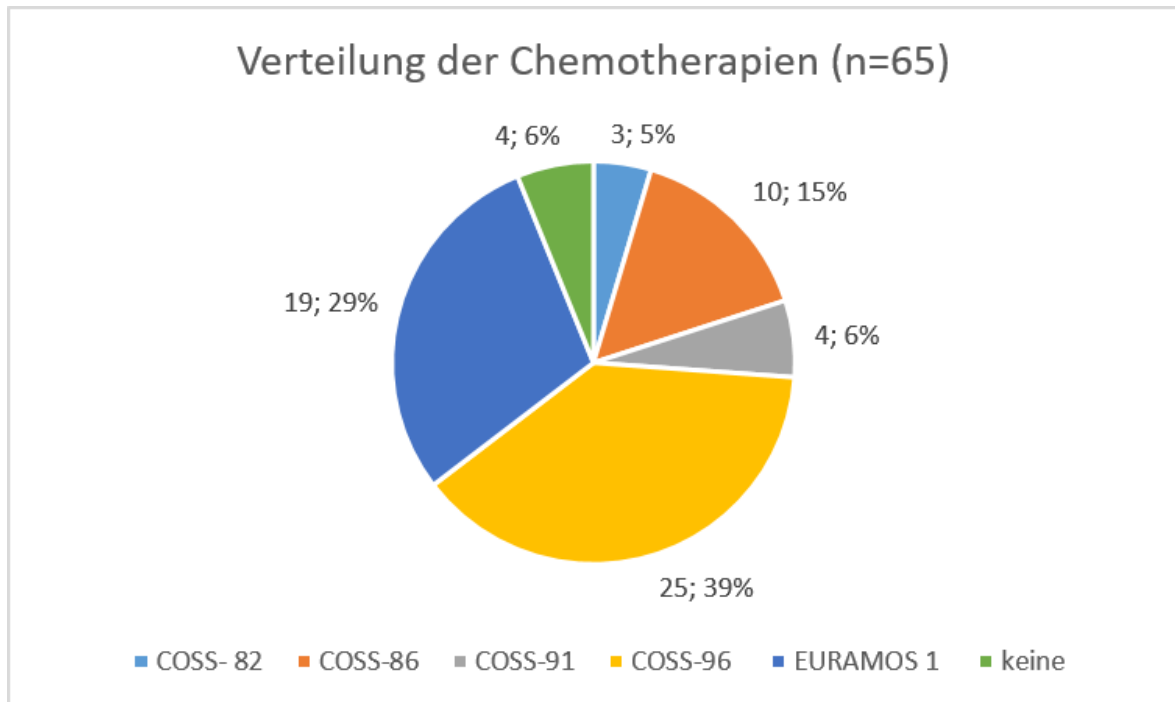
## 3.7 THERAPIE

Ein weiterer Faktor ist selbstverständlich die Art und Qualität Therapie des Osteosarkoms. Dank der Cooperative Osteosarcoma Studygroup und EURAMOS-1 wurde die Chemotherapie, wie bereits oben beschrieben, mehrfach immer wieder angepasst und neuerlich in Studien geprüft. An dieser Stelle sollen die einzelnen aufeinander folgenden Therapiemodelle in chronologischer Reihenfolge miteinander verglichen werden. Generell sollte sich hier nach und nach eine Prognoseverbesserung aufzeichnen.

### 3.7.1 Allgemeines

Chemotherapie erhielten insgesamt 61 (93,8%) von 65 Patient/innen. Bei einer (1,5%) Person war dieser Faktor unbekannt, bei 3 (4,6%) weiteren wurde keine Chemotherapie begonnen, sondern die Erkrankung ausschließlich mittels Operation behandelt. Vier dieser insgesamt 4 Personen hatten keine Metastasen und sind nicht verstorben. Folgende Therapieschemata wurden im Verlaufe der 20 Jahre, die diese Studie umfasst, angewandt:

- COSS-82 (4,9%),
- COSS-86 (16,4%),
- COSS-91 (6,6%),
- COSS-96 (41%) und
- EURAMOS-1 (31,1%); **Abbildung 15.**



*Abbildung 15: Verteilung der Chemotherapien im betrachteten Patient/innenkollektiv*

### 3.7.2 COSS-82

Insgesamt drei Patient/innen nahmen an COSS-82 am Universitäts-Klinikum Graz teil. Davon hatte eine Person keine Metastasen.

Bei einer zweiten Person war dieser Faktor unbekannt. Nur die dritte Person hatte gesichert metachrone Metastasen.

Alle 3 Patient/innen sind leider verstorben. Es muss allerdings hinzugefügt werden, dass eine/r dieser drei Patient/innen an Folgen der Polychemotherapie und Radiatio verstorben ist. (Die Therapie wurde vorzeitig aufgrund der hohen Toxizität beendet.)

Eine/r weitere/r verstarb durch Krankheitsprogredienz, weil die Therapie selbstständig abgebrochen wurde.

Die/der dritte/r dieser drei Patient/innen verstarb an einem neuroendokrinen Karzinom, welches erst nach den 10 Jahren Nachsorge auftrat.

Fazit: Das Gesamtüberleben unter COSS-82 beträgt demnach 33,3% (von 3).

### 3.7.3 COSS-86

Das Therapieschema COSS-86 kam insgesamt 10 Patient/innen zu.

In dieser Patient/innengruppe brach 1 Patient/in die Therapie selbstständig ab und verstarb in dieser Folge mit Metastasen an Krankheitsprogredienz.

Bei einer weiteren Person dieser Gruppe ohne Metastasen wurde die Therapie aufgrund der hohen Toxizität beendet. Diese/r Patient/in überlebte.

Nur ein/e Patient/in dieser Gruppe hatte Metastasen und überlebte. Die verbliebenen sieben Patient/innen hatten keine Metastasen. Davon verstarb eine Person an einer vorbestehenden hepatischen und kardialen Dekompensation.

Bei einer weiteren Person ist nicht bekannt, ob sie überlebt hat oder verstorben ist.

Fazit: Unter COSS-86 beträgt das Gesamtüberleben demnach 70,0% (von 10).

### 3.7.4 COSS-91

Die Gruppe der Patient/innen, die an der Studie COSS-91 teilnahmen, beläuft sich auf vier Personen. Keine Person dieser Gruppe brach die Therapie vorzeitig ab. Drei Personen (75,0% von 4) waren frei von Metastasen und überlebten. Bei eine/r Patient/in (25,0% von 4) traten Metastasen auf. Diese/r Patient/in verstarb in der Folge.

Fazit: Das Gesamtüberleben im Falle von COSS-91 liegt bei 75,0% (von 4).

### 3.7.5 COSS-96

Das zahlenmäßig stärkste und repräsentativste Kollektiv bildet die Patient/innengruppe, die mit COSS-96 behandelt wurden. In dieser Gruppe befanden sich 25 Patient/innen.

Ein/e Patient/in brach die Therapie vorzeitig wegen reduziertem Allgemeinzustand und Ernährungszustand ab. Diese/r Patient/in, besaß jedoch keine Metastasen und überlebte.

Sieben Patient/innen besaßen Metastasen und verstarben (2 initial, 5 metachron). Fünf dieser 7 Patient/innen verstarben an Krankheitsprogredienz bzw. Rezidiv, bei den 2 weiteren war die Todesursache unbekannt (beide metachron).

Acht weitere Patient/innen mit Metastasen (2 initial, 6 metachron) überlebten.

Die übrigen acht Patient/innen hatten keine Metastasen, wobei 7 überlebten und eine Patient/in an Herzversagen bei vorbestehender Cardiomyopathie und Sepsis verstarb.

Fazit: Bei diesem Patient/innenkollektiv beträgt das Gesamtüberleben

- insgesamt 64,0% (von 25),
- von initial metastasierten Patient/innen 50% (von 4) und
- von metachron metastasierten 54,5% (von 11).

### 3.7.6 EURAMOS-1

In der Studiengruppe EURAMOS-1 befanden sich 19 von 60 Patient/innen. Ein/e Patient/in brach die Therapie vorzeitig ab. Er/sie hatte jedoch keine Metastasen und überlebte.

Insgesamt hatten 9 Patient/innen Metastasen. Fünf (2 initial, 3 metachron) von ihnen verstarben an Rezidiv bzw. Krankheitsprogredienz. Allerdings überlebten auch vier Patient/innen mit Metastasen (1 initial, 3 metachron).

Neun von 10 Patient/innen ohne Metastasen überlebten, ein/e Patient/in verstarb an Herzstillstand bei sekundärer AML.

Fazit: Hier haben insgesamt 68,4% von 19 überlebt, bei initialen Metastasen 33,3% von 3, bei metachronen 50% von 6.

### 3.7.7 Therapievergleich

In siehe **Tabelle 5** und Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. sind die o.g. Therapieergebnisse vergleichend zusammengefasst. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die Patient/innen gelegt wurde, die trotz adäquater Therapie oder durch Therapienebenwirkungen verstarben. Patient/innen, die selbstständig die Therapie abbrachen und daraufhin verstarben, werden in dieser Tabelle nicht extra hervorgehoben, damit eine denkbare verbesserte Prognose durch die immer wieder angepassten Therapieschemata möglichst gut dargestellt werden kann.

Tabelle 5: Therapieschemata im Vergleich

	COSS-82 (n=3)		COSS-86 (n=10)		COSS-91 (n=4)		COSS-96 (n=25)		EURAMOS 1 (n=19)	
Überlebt ohne Metastasen			60,0%	6	75,0%	3	32,0%	8	47,4%	9
überlebt mit Metastasen			10,0%	1			32,0%	8	21,1%	4
Gesamtüberleben			70,0%	7	75,0%	3	64,0%	16	68,4%	13
Verstorben (Krankheitsprogredienz)	33,3%	1			25,0%	1	20,0%	5	26,3%	5
verstorben (andere Ursachen)	66,7%	2	20,0%	2	25,0%	1	12,0%	3	5,3%	1
Unbekannt			10,0%	1			4,0%	1		

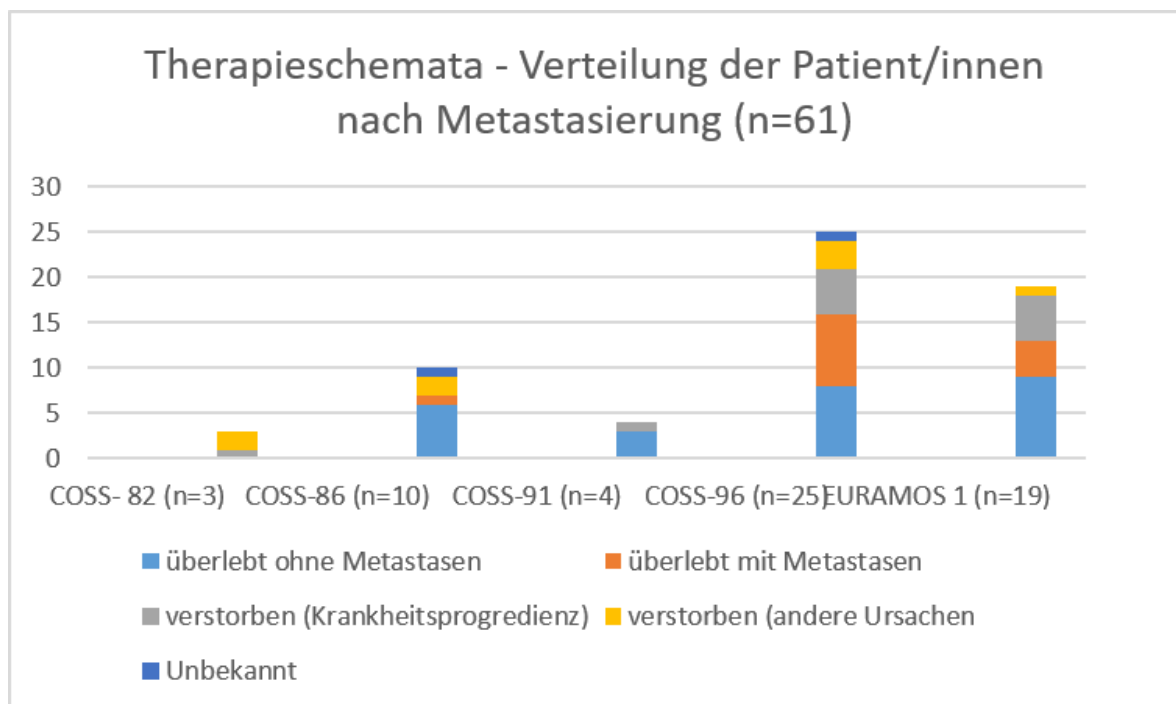


Abbildung 16: Vergleich der Therapieschemata bzgl. der Verteilung der Patient/innen nach Metastasierung

Ebenso sollte erwähnt werden, dass sowohl initial als metachron metastasierte Osteosarkome chirurgisch auf dieselbe Art behandelt wurden, nämlich durch Resektion des Primums und möglichst vollständiger Resektion der Lungenmetastasen mit Exploration beider Lungenflügel. Durch diese gleichartige Vorgehensweise ließ sich auch kein negativer und auch kein positiver Einfluss auf die Prognose bei initialen Metastasen feststellen.

### **3.8 ANSPRECHEN DES TUMORS AUF DIE CHEMOTHERAPIE**

Ebenfalls ein Punkt, der laut oben beschriebener Studien zu einer Verbesserung der Prognose führt, ist das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie, welches in Regressionsgraden nach Salzer-Kuntschik angegeben wird. Grad I-III werden als Good Responder und Grad IV-VI als Poor Responder bezeichnet.

Poor Responder haben auch, wie bereits im Abschnitt "Therapie" erwähnt, trotz intensiverer Therapie kaum bis gar keine verbesserten Überlebenschancen. Dies soll nun im folgenden Abschnitt analysiert werden.

Zunächst einmal sollte erwähnt werden, dass in diesem Punkt das Chemotherapieschema außer Acht gelassen wurde, da sich bei Durchsicht der Regressionsgrade keine augenfällige Verbesserung des Ansprechens der Tumore auf die verschiedenen Schemata erwies.

#### **3.8.1 Ausgeschlossene**

Bei 13 (20,0%) der 65 Patient/innen wurde kein Regressionsgrad festgestellt, weil entweder keine Chemotherapie durchgeführt wurde oder weil der Regressionsgrad nicht in der Krankengeschichte zu finden war oder weil der Regressionsgrad noch nicht angewandt wurde.

#### **3.8.2 Good Responder**

Es gab insgesamt drei (4,6%) Patient/innen, welche Regressionsgrad I erreichten. Alle drei waren nicht metastasiert. Zwei Patient/innen überlebten. Bei einer Person ist nichts bzgl. des Über- oder Ablebens bekannt.

Des Weiteren fanden sich 9 (13,8%) Patient/innen mit Regressionsgrad II. Vier dieser 9 besaßen Metastasen (2 initial, 2 metachron). Je eine Person überlebte. Die fünf übrigen hatten keine Metastasen, alle 5 überlebten.

Elf (21,2%) Patient/innen erreichten Regressionsgrad III, wobei hier insgesamt neun Patient/innen Metastasen hatten; drei davon bereits bei Diagnosestellung und sechs danach. Insgesamt verstarben in dieser Gruppe vier Patient/innen mit Metastasen, zwei davon waren initial metastasiert.

Fazit: Insgesamt gab es 23 (44,3%) Good Responder. Unter ihnen gab es 16 (69,6%) Überlebende – zwei (40% von 5) mit initialen und fünf (62,5% von 8) mit metachronen Metastasen.

### 3.8.3 Poor Responder

Die Gruppe der Poor Responder umfasste insgesamt 29 Personen, wovon 17 Regressionsgrad IV, 11 Regressionsgrad V und 1 Regressionsgrad VI bzw Non Response erreichten.

In der Gruppe der Patient/innen mit Regressionsgrad IV hatten 7 Kinder und Jugendliche Metastasen, einer davon initial. Aus dieser Gruppe verstarben vier Patient/innen mit metachronen Metastasen und zwei ohne Metastasen.

Von den elf Patient/innen mit Regressionsgrad V hatten zwei metachrone, eine/r initiale Metastasen und bei eine/r Patient/in war dieser Faktor unbekannt. Drei Patient/innen verstarben, einer mit initialen, einer mit metachronen und einer ohne Metastasen.

Der/Die Patient/in mit Non Response war metachron metastasiert und überlebte.

Fazit: Insgesamt überlebten in der Gruppe der Poor Responder 19 (65,5% von 29) Patient/innen, 4 (44,4% von 9) mit metachronen und eine/r (50% von 2) mit initialen Metastasen; siehe **Tabelle 6**.

*Tabelle 6: Überlebende Patienten nach Regressionsgraden*

	Good Responder (n=16)		Poor Responder (n=19)	
Initial	12,5%	2	5,3%	1
Metachron	31,3%	5	21,1%	4
Keine	56,3%	9	73,7%	14

### **3.9 ANMERKUNG ZUM KAPITEL „ERGEBNISSE“**

Als Zusammenfassung dieses Abschnitts soll folgendes festgehalten sein: Da das Patient/innenkollektiv bei obigen Berechnungen sehr klein war, kann nur mit beschränkter Wahrscheinlichkeit und Sicherheit angegeben werden, ob die angegebenen Prozentzahlen die Realität korrekt widerspiegeln und sollten nur als Tendenz betrachtet werden. Im nachfolgenden Abschnitt „Diskussion“ wird die Bedeutung der oben beschriebenen Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser Tatsache betrachtet.

## 4 DISKUSSION

---

Das Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es vor allem zu bestimmen, welchen Einfluss die initiale Metastasierung bei Osteosarkomen im Kindes- und Jugendalter auf Prognose und Therapie hat. In den letzten 20 Jahren wurde eine subjektive Besserung der Prognose am Universitäts-Klinikum Graz beobachtet, welche in der vorliegenden Diplomarbeit objektiviert und Faktoren ausfindig gemacht werden sollen, welche begünstigend auf die Prognose bei initialer Metastasierung wirken. Hierzu wurde im Abschnitt "Einleitung", (siehe 1.1) der aktuelle Wissensstand erläutert, welcher sowohl zum Vorbild als auch zum Vergleich der gewonnenen Ergebnisse dienen soll. In einer Analyse des aktuellen Wissensstandes prognostisch wichtiger Faktoren in der Einleitung dieser Diplomarbeit wurden folgende Faktoren aufgrund ihres potentiellen Einflusses auf die Prognose bei Osteosarkomen mit initialer Metastasierung ermittelt und in der nachfolgenden Studie untersucht:

- Over-All-Survival unter Berücksichtigung der Metastasierung, der Todesursachen, welche auch nicht durch die Grunderkrankung verursacht sein können, und der sich derzeit noch in Nachbehandlung befindlichen Patient/innen, da einige von ihnen zum Zeitpunkt der Studie ein Rezidiv entwickelten.
- Histologischer Typ
- 5-Jahresüberleben und krankheitsfreies Intervall (bei metachroner Metastasierung)
- Uni- oder bilaterale Metastasierung in der Lunge und Anzahl der Metastasen (>2 oder ≤2)
- Chemotherapieschema (unter Berücksichtigung von Therapieabbruch bzw. Versterben durch die Chemotherapie)
- Ansprechen auf die Chemotherapie

## 4.1 OVER-ALL-SURVIVAL

Zuerst sollte die Untersuchung des Langzeitüberlebens im Hinblick auf den Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen erkennbar machen, ob prognostische Unterschiede zwischen initialen und metachronen Metastasen bestehen und weshalb. Meine Hypothese geht von einem verbesserten Over-All-Survival initial metastasierter Osteosarkompatient/innen aus, welches in den letzten Jahren auf der pädiatrischen Abteilung für Hämato-Onkologie beobachtet wurde. In der Literatur (4) (32) (33) wird die Überlebenswahrscheinlichkeit für metastasiertes Osteosarkom mit ca. 30 Prozent angegeben, wobei initiale Metastasen als prognoseverschlechternd gelten.

Die Studie der vorliegenden Diplomarbeit lässt jedoch erkennen, dass das Over-All-Survival von metachron bzw. initial metastasierten Osteosarkomen nur geringfügig von dem Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen abhängig ist und folglich initiale Metastasen kaum prognostisch verschlechternd wirken. Dies legt für die weiteren Ergebnisse auch nahe, dass weitere untersuchte prognostische Faktoren möglicherweise gleichen Einfluss auf das metastasierte Osteosarkom haben, unabhängig vom Zeitpunkt, zu dem Metastasen auftraten. Diese Ansicht vertritt ebenso die in Abschnitt 1.8 erwähnte Studie von Harting et al. (33).

Sehr positiv kann auch hervorgehoben werden, dass das Überleben bei *nicht* metastasierten Osteosarkom sehr gut ist. Kein/e Patient/in verstarb bei nicht metastasiertem Osteosarkom in Folge des Tumors (bei eine/r Patient/in war die Todesursache unbekannt).

Ebenfalls geringen Einfluss auf das Over-All-Survival bei Metastasierung hatten Therapienebenwirkungen sowie zusätzliche Erkrankungen. Der Großteil metastasierter Patient/innen verstarb an Krankheitsprogredienz bzw. Rezidiven, womit ausgeschlossen werden kann, dass Therapienebenwirkungen oder Grunderkrankungen die Prognose verfälscht. Das Versterben durch Therapienebenwirkungen betraf insgesamt selten und weitere, bestehende Erkrankungen vor allem Patient/innen, welche ohne Metastasen verstarben.

Ebenso spielten Rezidive bei der Einschätzung der Prognose von initialen Metastasen keine, bei metachronen Metastasen eine geringe Rolle, womit eine Verfälschung der Prognose ins Positive minimiert werden kann.

## 4.2 HISTOLOGISCHE UNTERTEILUNG

Dem Aufbau der Einleitung folgend sollen an dieser Stelle die Ergebnisse der histologischen Typen in Hinblick auf die Prognose diskutiert werden. Laut dem Abschnitt „histologische Unterteilung“ (siehe 1.5) Folgende histologischen Subtypen weisen im Vergleich zum medullären, klassischen Osteosarkom eine bessere Prognose auf (28) (30):

- der teleangiektatische Typ (durch besseres Ansprechen auf die Chemotherapie),
- das low-grade intramedulläre,
- das parossale Osteosarkom (durch bessere Differenzierung) und
- Osteosarkome vom periostalen Typ (jedoch sind sie schlechter differenziert als das intramedulläre low-grade und das parossale Osteosarkom).

Ähnliche prognostische Voraussetzungen wie das medulläre Osteosarkom besitzt hingegen das strahleninduzierte Osteosarkome. Eine schlechtere Prognose wird bei kraniofaszialen, high grade surface und sekundären Osteosarkomen erwartet. Beim kleinzelligen Typ ist der prognostische Faktor fraglich.

In der vorliegenden Studie sollte insbesondere festgestellt werden, ob die Histologie des initial metastasierten Osteosarkoms sich von der des metachron bzw. nicht metastasierten Osteosarkoms unterscheidet und es dadurch zu Unterschieden in der Prognose kommen kann.

Verglichen mit dem eingangs erwähnten Langzeitüberleben deckt sich das Überleben der Patientinnen mit klassischem Osteosarkom (siehe 1.1). Auch die Verteilung der anderen Osteosarkom-Typen gestaltet sich ähnlich wie im Abschnitt „histologische Unterteilung“ besprochen. Jedoch ist die Auswertung der Ergebnisse durch ihre geringe Anzahl erschwert. Trotzdem stimmten prognostische Vorhersage bei teleangiektatischem, parossalen, intramedullären low-grade und strahleninduzierten Osteosarkom mit den Ergebnissen überein. Es kann jedoch keine Aussage über die prognostische Aussagekraft im Bezug auf initiale Metastasierung getroffen werden, da alle jene Osteosarkome vom histologischen Typ einem klassischen Osteosarkom entsprachen bzw. einer dem kleinzelligen, welches - wie bereits erwähnt - keine Prognose zulässt.

Es legt jedoch die Vermutung nahe, dass die Histologie kaum Einfluss auf den Zeitpunkt der Metastasierung besitzt und demzufolge sich im Vergleich zu nicht oder metachron metastasierten Osteosarkomen prognostisch nicht anders verhält.

### 4.3 5-JAHRES-ÜBERLEBEN UND KRANKHEITSFREIES INTERVALL

Nachdem das Over-All-Survival (siehe 3.2) bei initialen Metastasen eine bessere Prognose bewies als bisher angenommen, wurde zusätzlich angenommen, dass initiale Metastasen keine oder nur geringe Verschlechterung im 5-Jahres-Überleben zeigen. Auch hier wurden die Ergebnisse der initialen Metastasen mit denen der metachronen verglichen.

Im Vergleich zu den drei im Abschnitt "prognostische Faktoren" (siehe 1.8) beschriebenen Studien konnte bei den Patient/innen des Universitätsklinikums Graz ein wesentlich besseres 5-Jahres-Überleben festgestellt werden (55,5% zu circa 29% in den vorgestellten Studien). Bei nach Diagnose des Primärtumors metastasierten Osteosarkom konnte durch ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 2 Jahren das 5-Jahres-Überleben sogar noch einmal wesentlich gesteigert werden.

Auffällig war, dass das 5-Jahres-Überleben auf beiden Seiten ident mit dem Gesamtüberleben war und in dieser Folge sich einander erneut angeglichen (siehe Abschnitt 3.5). Dies legt wiederum nahe, dass auch das 5-Jahres-Überleben durch initiale Metastasen nicht wesentlich verschlechtert wird, sondern – wie bereits in den beiden Abschnitten 3.2 und 3.4 beschrieben – kaum Unterschied zwischen initialen und metachronen Metastasen besteht.

Ein/e Patient/in fiel durch sein/ihr sehr kurzes krankheitsfreies Intervall auf (0,5 Monate). Diese/r Patient/in wurde in dieser Studie als metachron metastasiert beschrieben, da die Metastasen nicht zum Zeitpunkt der Diagnose des Osteosarkoms auffielen. Jedoch könnte der kurze Abstand zwischen Diagnose der Erkrankung und Diagnose der Metastasen erneut ein Hinweis darauf sein, dass Patient/innen mit initialen Metastasen zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden und zuvor okkulte Metastasen sich bereits sichtbar präsentieren. Dieser zeitliche Unterschied könnte einen gewissen Nachteil in der Behandlung bringen.

#### 4.4 METASTASENANZAHL UND – LOKALISATION

Der nächste untersuchte prognostische Faktor zeigt, inwieweit Anzahl ( $\leq 2$  bzw.  $>2$ ) und Lokalisation (unilateral, bilateral) von Metastasen die Prognose beeinflussen. Als die Prognose begünstigend gilt eine geringe Anzahl an Metastasen ( $\leq 2$ ) (4), wobei die Wahrscheinlichkeit, mehr als 2 Metastasen zu entwickeln, wuchs, wenn beide Lungenflügel von Metastasen befallen waren. Da in der vorliegenden Studie immer untersucht wurde, ob und wie sich initiale Metastasen von metachronen unterscheiden, steht auch in diesem Abschnitt eben jene Frage im Vordergrund. Ebenso fraglich ist, ob initiale Metastasen eher häufiger bilateral und in einer Anzahl  $>2$  auftreten, auch im Zusammenhang mit einer in Abschnitt 3.2 diskutierten möglicherweise verzögerter Diagnostik eines Osteosarkoms.

In diesem Abschnitt deckten sich die Erkenntnisse der Studie mit denen der Erkenntnisse aus Abschnitt 1.8. Zum einen konnte festgestellt werden, dass die Prognose durch  $>2$  Metastasen deutlich verschlechtert wurde. Zum anderen war auch die Wahrscheinlichkeit,  $>2$  Metastasen zu entwickeln erhöht, wenn beide Lungenflügel betroffen waren.

Ein Großteil der Patient/innen mit initialen Lungenmetastasen entwickelte Metastasen in beiden Lungenflügel, welche auch mit einer Metastasenzahl  $>2$  einherging. Dies wirft nun die Frage auf: Weshalb? Es darf von der geringen Patient/innenanzahl der vorliegenden Studie nicht darauf geschlossen werden, dass Patient/innen mit bei Diagnose des Primärtumors festgestellten Metastasen automatisch beidseitig Lungenmetastasen haben.

Eher sollte untersucht werden, ob jene Patient/innen andere Faktoren, die für ein beidseitiges Auftreten begünstigend wirken, aufweisen. Möglich wäre – wiederum - ein späterer Diagnosezeitpunkt, da bei metachronen, bilateral metastasierten Patient/innen die Metastasen selten gleichzeitig in beiden Lungenflügeln auftraten, sondern meist im Abstand von wenigen Monaten.

Ebenso muss berücksichtigt werden, dass ein geschätzter Teil von 80-90% bereits bei Diagnosestellung okkulte Metastasen hat (14), was ebenso darauf hinweisen könnte, dass initial metastasierte Patient/innen möglicherweise zu einem bereits fortgeschrittenen Zeitpunkt ihrer Erkrankung erst diagnostiziert werden.

## 4.5 THERAPIE

Durch neuere Chemotherapiesprotokolle sollte sich der Erwartung entsprechend die Prognose des Tumors verbessern. Auch soll hier untersucht werden, ob initiale Metastasen schlechter auf die Chemotherapie ansprechen. Da sich in den Ergebnissen der vorangegangenen Abschnitte bereits eine Tendenz abzeichnete, dass kaum Unterschied hinsichtlich ihres Einflusses auf die untersuchten prognostischen Faktoren zwischen initialen und metachronen Metastasen besteht (siehe auch 3.2 und 3.5), war dies ebenso meine Hypothese in diesem Abschnitt.

Diese Erwartung spiegelt sich auch in den Ergebnissen der untersuchten Therapieschemata wider, da das Gesamtüberleben kontinuierlich zunahm. Jedoch sollte aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patient/innen die Ergebnisse für COSS-82 und COSS-91 eher als wenig aussagekräftig betrachtet werden.

Für initial metastasierte Patient/innen konnten nur die Therapieprotokolle COSS-96 und EURAMOS-1 herangezogen werden, wobei die Prognose bei EURAMOS-1 sowohl für metachron als auch für initial metastasierte Patient/innen ungünstiger ausfiel. Dies mag jedoch wiederum an der geringen Anzahl von Patient/innen liegen.

Leider kann aufgrund der geringen Anzahl an Patient/innen auch keine Aussage darüber getroffen werden, ob Patient/innen, die mit einem älteren Therapieschema behandelt wurden, ein schlechteres Outcome zeigten.

## 4.6 REGRESSIONSGRADE

Der letzte untersuchte Punkt ist das Ansprechen auf die Chemotherapie nach Regressionsgraden nach Salzer-Kuntschik. Laut Harting et al. (33) korreliert ein niedriger Regressionsgrad (Tumoransprechen >98%) mit einer besseren Prognose. Metastasen werden natürlich durch Chemotherapie ebenso behandelt und es sollte festgestellt werden, ob Primärtumore mit initialen Lungenmetastasen ein schlechteres Ansprechen auf die Chemotherapie besitzen.

Betrachtete man die beiden untersuchten Gruppen einzeln (metachron, initial) konnte ein Zusammenhang im Bezug auf die Prognoseverbesserung bei einem niedrigen Regressionsgrad von initial metastasierte Patient/innen und bei nach Diagnose auftretenden Metastasen. Insgesamt war der Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen Good Response und Poor Response nur gering ausgeprägt.

## 5 LIMITATIONEN

---

Eine Limitation der vorliegenden Diplomarbeit ist gewiss die sehr geringe Fallzahl von nur sieben Patient/innen, welche tatsächlich über das untersuchte Kriterium „initiale Lungenmetastasen“ verfügten. 20 Jahre mögen als eine lange Zeit erscheinen, um Fälle zu sammeln. Dennoch muss bedacht werden, dass das Osteosarkom, obwohl der häufigste maligne Tumor des Knochens im Kindes- und Jugendalter, glücklicherweise relativ selten auftritt und initiale Lungenmetastasen wiederum noch seltener.

Da am Uniklinikum Graz initial metastasierte Osteosarkome erst sieben Mal im Zeitraum von 1997-2012 auftraten, bleibt unklar, ob zuvor die Diagnostik initialer Lungenmetastasen erschwert war oder ob initiale Metastasen durch Zufall nur in diesem Zeitraum auftraten.

Auch war die Datenakquisition eingeschränkt durch das Alter mancher Krankengeschichten. In openMedocs werden Patient/innenakten nicht länger als 10 Jahre gespeichert. Im Archiv fanden sich bei sehr alten Krankengeschichten, welche in den 80er Jahren angelegt wurden kaum noch Aufzeichnungen. Trotz wirklich freundlicher, hilfsbereiter Unterstützung bei der Datensammlung im Archiv von Seiten der Schwestern auf der Hämato-Onkologischen Ambulanz konnte leider nicht jede/r aufgelistete Patient/in gefunden werden. Bei einigen waren sehr viele Daten nicht auffindbar oder uneindeutig.

Ein/e Patient/in kam nur zur Durchführung einer Umkehrplastik nach Graz, die vorhergehende und weitere Behandlung wurde in Ljubljana durchgeführt. Ein/e weitere/r Patient/in wurde in Graz zur Einholung einer Zweitmeinung aufgenommen, die Behandlung fand in Linz statt. Zwei andere Patient/innen brachen ihre Behandlung ab oder erschienen nicht mehr zur Kontrolle.

Aufgrund dieser Limitationen können trotz hoher Gewissenhaftigkeit bei der Erstellung dieser Diplomarbeit Fehler im Rahmen der Datensammlungen aufgetreten sein.

## 6 CONCLUSIO

---

Die vorliegende Diplomarbeit ergab, dass der Einfluss initialer Metastasen auf die Prognose von Osteosarkompatient/innen günstiger ausfällt als bisher angenommen und durch einige Faktoren die Prognosewerte sich denen von metachron metastasierten Patient/innen angeglichen hat. Zudem wurde mehrfach festgestellt, dass initiale Metastasen in mehreren untersuchten Punkten (Over-All-Survival, histologische Unterteilung, 5-Jahres-Überleben) ähnliche Ergebnisse erzielte wie metachrone Metastasen, was die Überlegung, initiale und metachrone Metastasen könnten mittlerweile eine ähnliche Prognose erreichen, nur unterstreicht.

Unterschiede zwischen initialen und metachronen Metastasen konnten in Bezug auf die Metastasenanzahl gefunden werden. Das legt vor allem nahe, sich weiterhin verstärkt auf die gründliche Exploration beider Lungenflügel und gewissenhaft Resektion aller Metastasen zu konzentrieren, da insbesondere initial metastasierte Osteosarkome bilaterale Metastasen aufwiesen, welche wiederum mit einer hohen Metastasenanzahl korrelierten.

Durch die Überlegung, initial metastasierte Osteosarkome würden zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert als nicht oder nach Diagnosestellung metastasierte Osteosarkome, könnte auch ein Screening von Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 1.3) sinnvoll sein.

Therapeutisch erfolgt die Behandlung von initial sowie metachron metastasierten Patient/innen laut COSS nach demselben Schema (14). Da das Gesamtüberleben, welches ident mit dem 5-Jahres-Überleben ausfiel, auf beiden Seiten nahezu gleich hoch war, sollte dieses Vorgehen nur weiter unterstützt werden.

Die Erkenntnisse, welche aus der vorliegenden Studie gezogen wurden, besitzen aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz, sondern können – um es erneut zu betonen – nur als Tendenzen betrachtet werden. Dennoch wäre es möglich, dass vorliegende Arbeit im besten Falle dazu beiträgt, sich tiefergehender mit der Prognose und Therapie von Kindern und Jugendlichen mit (initial) metastasierten Osteosarkomen auseinanderzusetzen, um auch in diesem Fall die Überlebenschancen zu verbessern, so wie es schon bei Osteosarkomen ohne Metastasierung geschehen ist.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

---

1. **Vogl T.J., Reith W., Rummeny E.J.** spinale Tumoren. *Diagnostische und interventionelle Radiologie*. Berlin, Heidelberg : Springer - Verlag, 2011, S. 323-326.
2. **Luetke A., Meyers P. A., Lewis I., Juergens H.** Osteosarcoma treatment – Where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treatment Reviews*. 2014, Bd. 40, S. 523-532.
3. **Whelan J. S., Bielack S. S., Marina N., Smeland S., Jovic G., Hook J. M., Krailo M., Anninga J., Butterfass-Bahloul T., Böhling T., Calaminus G., Capra M., Deffenbaugh C., Dhooge C., Eriksson M., Flanagan A. M., Gelderblom H.** EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Oxford Journal, Annals of Oncology*. 26. Februar 2015, S. 407-414.
4. **Tronc F., Conterb C, Perrine M.B., Bossardc N., Remontetc L., Orsinia A., Gamondesa J.P. und Louisa D.** Prognostic factors and long-term results of pulmonary metastasectomy for pediatric histologies. *Oxford Journal*. 21. Juli 2008, S. 1242-1244.
5. **Marina N. M., Pratt C. B., Rao B. N., Ahema S. J., Meyer W. H.** Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis. *Cancer*. 1992, S. 2722-2727.
6. **Graf, N.** Hämatologische und onkologische Erkrankungen; Tumorerkrankungen. [Buchverf.] Meyer S., Sitzmann C. Gortner L. *Duale Reihe - Pädiatrie*. Stuttgart : Thieme, 2012, S. 499-500.
7. **Ottaviani G., Jaffe N.** The Etiology of Osteosarcoma. [Buchverf.] Bielack S. Jaffe N. *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma*. New York : Springer Verlag, 2009, S. 14-28.
8. **Ottaviani G., Jaffe N.** The Epidemiology of Osteosarcoma. [Buchverf.] Bielack S. Jaffe N. *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma*. New York : Springer Verlag, 2009, S. 3-13.
9. **Jobke A., Bohndorf K.** Tumoren und tumorähnliche Läsionen des Knochens, der Gelenke und der Weichteile. [Buchverf.] Imhof H., Wörtler K. Bohndorf K. *Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke*. Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag, 2013, S. 279-293.
10. **Graf N., Muntean W., Sutor A.** Hämatologische und onkologische Erkrankungen; Tumorerkrankungen. [Buchverf.] Gortner L., Meyer S. und Sitzmann F. C. *Duale Reihe - Pädiatrie*. Stuttgart : Thieme, 2012, S. 493-495.
11. **Mirabello L., Troisi R. J., Savage S. A.** Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 1. April 2009, S. 1531–1543.
12. **Schwinger, W.** Vorlesung: Solide Tumore, Hämangiome. Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Universitätsklinik Graz, Steiermark, Graz : s.n., Mai 2014.
13. **Kundu, Z.S.** Classification, imaging, biopsy and staging of osteosarcoma. *Indian Journal of Orthopaedics*. Mai-Juni 2014, S. 238-246.
14. **Bielack, S.S.** COSS. *Cooperative OsteoSarkom Studiengruppe*. [Online] 2010. [Zitat vom: 15. November 2015.] <http://olgahospital-stuttgart.de/index.php?id=1060>.
15. **Longhi A., Errani C., De Paolis M., Mercuri M., Bacci G.,** Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: State of the art. *Cancer Treatment Reviews*. November 2006, S. 423-436.
16. **Meltzer P. S., Jankowski S. A., Dal Cin P., Sandberg A. A., Paz I. B., Coccia M. A.** Identification and cloning of a novel amplified DNA sequence in human malignant fibrous

histiocytoma derived from a region of chromosome 12 frequently rearranged in soft tissue tumors. *Cell Growth Differ.* Oktober 1991, S. 495-501.

17. **Hiddemann W., Bartram C. R.** Kapitel 66 - Osteosarkome: Erworbene genetische Veränderungen. *Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien.* s.l. : Springer-Verlag, 2009, S. 1354.
18. **Bielack, S.S.** AWMF online. [Online] Dezember 2012. [Zitat vom: 15. November 2015.] [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-0051\\_S1\\_Osteosarkome\\_2011-04\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0051_S1_Osteosarkome_2011-04_01.pdf).
19. **Genetics Home Reference.** [Online] U.S. National Library of Medicine, 9. November 2015. [Zitat vom: 15. November 2015.] <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/BLM>.
20. **Sanz M. M., German J., Cunniff C.** GeneReviews . [Online] NCBI, 22. März 2006. [Zitat vom: 2016. September 22.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>.
21. **Hisama F., Martin G., Oshima J.** orphanet. [Online] April 2012. [Zitat vom: 15. November 2015.] [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=DE&Expert=902](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=902).
22. **Faivre-Olivier, Laurence.** orphanet. [Online] Februar 2010. [Zitat vom: 15. November 2015.] [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=DE&Expert=2909](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=2909).
23. **Deuss, U.** Endokrinologie; Nebenschilddrüse. [Buchverf.] Herold G. und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* Köln : Herold, Gerd, 2014, S. 778.
24. **Troisi R., Stephanson O., Jacobsen J., Tretli S., Toft Sorensen H., Gissler M., Kaaja R., Ekblom A., Hoover R.N., Grotmol T.** Perinatal characteristics and bone cancer risk in offspring – a Scandinavian population-based study. *Acta Oncologica.* 9. Dezember 2014, S. 830-838.
25. **Dürr, H. R.** tumororthopädie.org. *tumororthopädie.org.* [Online] Februar 2015. [Zitat vom: 22. 11 2016.] <http://www.tumororthopaedie.org/files/osteosarkom.pdf>.
26. **Wittig J. C., Bickels J., Priebat D., Jelinek J., Kellar-Garney K., Shmookler B., Malawer M. M.,** Osteosarcoma: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment. *American Family Physician.* 2002, S. 1123-1133.
27. **Hide, G.** medscape. [Online] 11. Juli 2013. [Zitat vom: 15. November 2015.] <http://emedicine.medscape.com/article/393927-overview#a4>.
28. **Janeway, K.** Solid Tumors; Osteosarcoma. [Buchverf.] Nathan D.G., Ginsburg D., Look A.D., Fisher D.E., Lux IV S. Orkin S.H. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2014, S. 2028.
29. **Schütte J., Hartmann J.T., Issels R.D., Reichardt P.** onkopedia. [Online] Mai 2011. [Zitat vom: 15. November 2015.] <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-knochentumore-des-erwachsenen/@@view/html/index.html>.
30. **Dodd L.G., Bui M.M.,** Tumors of Bone; Major Histologic Variants of Osteosarcoma. *Atlas of Soft Tissue and Bone Pathology.* New York : Demos Medical Publishing, 2014, S. 288 - 297.
31. **Meister P., Konrad E., Lob G., Janka G., Keyl W., Stürz H.** Osteosarcoma: Histological evaluation and grading. *Archives of orthopaedic and traumatic surgery.* Juni 1979, S. 91-98.
32. **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.** Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on

Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *Journal of Clinical Oncology*. 15. Mai 2003, S. 2011-2018.

**33. Harting M.T., Blakely M.L., Jaffe N., Cox Jr. C.S., Hayes-Jordana A., Benjamin R.S., Raymond A.K., Andrassy R.J., Lally K.P.** Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *Journal of Pediatric Surgery*. Januar 2006, S. 194, 195-199.

**34. Hefti F., Jundt G.** Tumoren. [Buchverf.] F. Hefti. *Kinderorthopädie in der Praxis*. Berlin, Heidelberg : Springer Verlag, 2015, S. 748.

**35. Ritter, J. Osteosarkome.** [Buchverf.] **Bartram C. R., Huber H. Hiddemann W.** *Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien*. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2013, S. 1484.

**36. Dürr H.R., Tunn P.-U., Schütte J., Hartmann J.T., Budach V., Werner M.** Seltene Knochentumoren der Extremitäten. *Der Onkologe*. 2009, S. 277-291.

**37. Marina N. M., Smeland S., Bielack S. S., Bernstein M., Jovic G., Krailo M.D., Hook J.M., Arndt C., van den Berg H., Brennan B., Brichard B., Brown K.L., Butterfass-Bahloul T., Calaminus G., Daldrup-Link H.E., Eriksson M., Gebhardt M.C., Gelderblom H., Gerss J., Goldsby R., Goorin A., Gorlick R., Grier H.E., Hale J.P., Hall K.S., Harges J., Hawkins D.S., Helmke K., Hogendoorn P.C., Isakoff M.S., Janeway K.A., Jürgens H., Kager L., Kühne T., Lau C.C., Leavey P.J., Lessnick S.L., Mascarenhas L., Meyers P.A., Mottl H., Nathrath M., Papai Z., Randall R.L., Reichardt P., Renard M., Safwat A.A., Schwartz C.L., Stevens M.C., Strauss S.J., Teot L., Werner M., Sydes M.R., Whelan J.S.** Comparison of MAP2E versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. Oktober 2016, S. 1396-1408.

**38. Niemeyer C., Kontny U.** Tumore der Ewing-Sarkom-Familie. [Buchverf.] Udo Bode. [Hrsg.] Peter Gutjahr. *Krebs bei Kindern und Jugendlichen: Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie*. Köln : Deutscher Ärzteverlag, 2004, S. 477.

**39. Fuchs N., Bielack S.S., Epler D., Bieling P., Delling G., Körholz D., Graf N., Heise U., Jürgens H., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Weinel P., Werner M. und Winkler K.** COSS. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Annals of Oncology*. 1998, S. 893-899.

**40. Jäger M., Schultheis A., Westhoff B., Krauspe R.** Osteogenic Progenitor Cell Potency After High-Dose Chemotherapy (COSS-96). *Anticancer Research*. 2005, S. 947-954.

**41. Salas S., Jiguet-Jiglaire C., Champion L., Bartoli C., Frassinetti F., Deville J.L., Maues De Paula A., Forest F., Jézéquel P., Gentet J.C. und Bouvier C.** Correlation between ERK1 and STAT3 expression and chemoresistance in patients with conventional osteosarcoma. *BMC Cancer*. 20. August 2014.

**42. Zhimin Lu, Shuichan Xu.** ERK1/2 MAP Kinases in Cell Survival and Apoptosis. *IUBMB Life*. November 2006, S. 621-631.

**43. NCBI.** *Pubmed*. [Online] 29. März 2016. [Zitat vom: 31. März 2016.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6774>.

44. **Bacci G., Mercuri M., Briccoli A., Ferrari S., Bertoni F., Donati D., Monti C., Zanoni A., Forni C., Manfrini M.** Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. *Cancer*. 15. Januar 1997, S. 245-254.
45. **Bacci G., Briccoli A., Rocca M., Ferrari S., Donati D., Longhi A., Bertoni F., Bacchini P., Giacomini S., Forni C., Manfrini M., Galletti S.** Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Annals of Oncology*. 2003, Bd. 14.
46. **Nausch N., Cerwenka A.** NKG2D ligands in tumor immunity. *Oncogene*. 2008, S. 5944-5958.
47. **Guma S.R., Lee D.A., Gordon N., Hughes D., Stewart J., Wang W.L. und Kleinerman E.S.** Natural Killer Cell Therapy and Aerosol Interleukin-2 for the Treatment of Osteosarcoma Lung Metastasis. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*. 16. Oktober 2013.
48. **Kato H., Wakabayashi H., Naito Y., Kato S., Nakagawa T., Matsumine A., Sudo A.** Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Inhibits Lung Metastasis in an Osteosarcoma Cell Line. *Oncology*. Februar 2015.
49. **Schumacher M., Schulgen-Kristiansen G.** Der Kaplan-Meier-Schätzer. *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. s.l. : Springer-Verlag, 2013, S. 75-81.