

Osteosarkome

Zielsetzung

Diese Leitlinie aktualisiert die 3. Version der S1-Leitlinie Osteosarkome vom Dezember 2010 und dient einer Verbesserung der Rationalität von Diagnostik und Therapie von Patienten und Patientinnen mit einem Osteosarkom im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter.

Die Leitlinie richtet sich an alle Berufsgruppen, die an der Diagnostik und Behandlung dieser Erkrankung beteiligt sind.

Was gibt es Neues in der Version 4.0 der S1-Leitlinie Osteosarkome?

Die aktualisierte, vierte Fassung berücksichtigt folgende aktuelle Entwicklungen:

- Basierend auf den Ergebnissen der europäisch-amerikanischen Phase-III-Studie EURAMOS-1 ist eine Modifikation der postoperativen Chemotherapie nur auf der Grundlage des Tumoransprechens nicht zu empfehlen.
- Besonderheiten in der Diagnostik und Therapie von kraniofazialen Osteosarkomen sind neu gesondert aufgeführt.

1. Basisinformationen

1.1. Definition

Das Osteosarkom ist ein seltener, meist hochmaligner mesenchymaler Tumor (Inzidenz: 2-3/1.000.000 pro Jahr), dessen Zellen direkt Knochen oder Osteoid bilden. Er stellt den häufigsten primären malignen Knochentumor dar [1]. Prädilektionsalter ist die zweite Lebensdekade. Der Primärtumor betrifft meist die Metaphyse eines langen Röhrenknochens, hier vor allem die Knieregion. Sowohl primär manifeste (10-20%) als auch okkulte (zirka 80%) Metastasen betreffen in erster Linie die Lunge, in zweiter Linie das Skelett [2, 3, 4, 5].

1.2. Histopathologische Klassifikation

Osteosarkome sind meist hochmaligne (high-grade), jedoch kommen auch höher differenzierte Tumoren mit niedrigerem Metastasierungspotential vor (low-grade) (Tabelle 1). Etwa 80-90% aller Osteosarkome sind „konventionelle“, zentral im Markraum des Knochens entstehende hochmaligne Osteosarkome [2]. Biologisch ähnlich verhalten sich teleangiektatische Osteosarkome, hochmaligne Oberflächenosteosarkome (high-grade surface osteosarcoma) und kleinzellige Osteosarkome sowie die extraskelletalen Osteosarkome, die laut WHO-Klassifikation den Weichteilsarkomen zugeordnet werden. Parosteale und periostale Osteosarkome gehen von der Knochenoberfläche aus. Parosteale Osteosarkome sind niedrigmaligne, können aber in high-grade Tumore dedifferenzieren (primär oder im Rezidiv). Periostale Osteosarkome weisen einen intermediären Malignitätsgrad (G2) auf.

1.3. Stadieneinteilung nach TNM

In der aktuellen, 8. Version der TNM-Klassifikation nach UICC und AJCC [6,7] wird das T-Stadium vom größten Tumordurchmesser ($\leq / > 8$ cm) abhängig gemacht. Liegen Skip-Metastasen - vom Primärtumor abgesetzte, synchrone Metastasen im tumortragenden Knochen - vor, wird die Situation unabhängig von der Tumorgöße als T3 klassifiziert. Lymphknotenmetastasen sind sehr selten, NX wird daher als N0 gewertet. Im M1-Stadium werden Osteosarkome mit auf die Lunge begrenzten Fernmetastasen als M1a, solche mit (auch) extrapulmonalen Metastasen als M1b klassifiziert. Aus der TNM-Klassifikation ergeben sich die in Tabelle 1 aufgeführten Erkrankungsstadien [6, 7]. Über 80% der Osteosarkome manifestieren sich im Stadium II. Neben einer Unterteilung in vier Malignitätsgrade werden auch Skalen mit nur drei oder gar nur zwei Graden (niedrig- oder hochmaligne) verwendet. Diese können wie in Tabelle 2 gezeigt ineinander übersetzt werden [2].

2. Leitsymptome

Die mediane Dauer vom Auftreten der ersten Symptome und Zeichen bis zur Diagnose beträgt 10 bis 15 Wochen [3]. Klinisch führend sind meist zunehmende, zunächst als belastungsabhängig empfundene Schmerzen der betroffenen Region. Gelegentlich tritt der Schmerz nicht direkt im Bereich der Tumorregion, sondern an anderer Stelle des betroffenen Skelettabschnitts auf. Oft wird erst später eine lokale Schwellung bemerkt, unter Umständen auch eine Bewegungseinschränkung im benachbarten Gelenk. Bei Osteosarkomen der Kiefer können Zahnlockerungen und frühzeitig auch Schwellungen ersichtlich sein. Bei einigen Patienten stellt eine pathologische Fraktur das erste Symptom dar. Allgemeinsymptome fehlen meist und deuten, falls vorhanden, auf eine fortgeschrittene Metastasierung hin.

3. Diagnostik

Notwendig

- Körperliche Untersuchung (Lokalisation, Größe, Konsistenz und Mobilität der Läsion, Beziehung zu benachbarten Gelenken und deren Mobilität, regionäre Lymphknoten),
- Röntgenuntersuchung der gesamten Primärtumorregion in mindestens 2 Ebenen (der betroffenen Körperregion entsprechende, standardisierte Röntgendiagnostik),
- Im Bereich des Gesichtsschädels dreidimensionale Schnittbilddiagnostik (Computertomographie oder digitale Volumentomographie), da die Tumorlokalisierung und Ausbreitung konventionell-radiologisch nicht adäquat darzustellen ist,
- Magnetresonanztomographie (MRT) der Primärtumorregion mit guter Detailauflösung (gesamtes befallenes Kompartiment, insbesondere für die Evaluation von Skip-Metastasen), wichtige Sequenzen: T1, Diffusionsgewichtung (DWI), vorzugsweise dynamische Kontrastmitteluntersuchung),
- Biopsie des Primärtumors, unbedingt nach onkologischen Kriterien,
- Computertomographie des Thorax, ggf. ergänzt durch eine Röntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen,

- Skelettszintigraphie (3-Phasen-Technik, ggf. SPECT oder SPECT/CT), ggf. auch als Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorid!-PET/CT oder -PET/MRT,
- Labor- und apparative Untersuchungen zur Abklärung der Operations- und Chemotherapiefähigkeit.

Nicht zwingend erforderlich, aber oft hilfreich:

- Positronen-Emissions-Tomographie/CT mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET/CT, in der Regel Niedrigdosis-CT ausreichend), ggf. inklusive diagnostischer Thorax-CT. Die FDG-PET kann auch in Kombination mit der Ganzkörper-MRT als FDG-PET/MRT erfolgen [8, 9, 10], möglichst mit Diffusionsbildgebung und Kontrastmitteldynamik des Primärtumors (falls nicht schon vorliegend). Das field-of-view der PET (/CT oder /MRT) sollte die Arme und Beine vollständig miteinschließen [11].
- Ganzkörper-MRT, möglichst mit Diffusionsbildgebung,

Obsolet

- bei Verdacht auf Osteosarkom Biopsie ohne interdisziplinäre Abstimmung,
- Biopsie außerhalb eines in der Knochensarkomtherapie erfahrenen Zentrums,
- Biopsie ohne hinreichende lokale Bildgebung,
- Exzisionsbiopsie ohne zwingende Notwendigkeit.

3.1. Diagnostik des Primärtumors

3.1.1. Bildgebung des Primärtumors

Die radiologische Untersuchung der Primärtumorregion soll den gesamten befallenen Knochen und die benachbarten Gelenkregionen umfassen, um auch eventuell vorhandene Skip-Metastasen erfassen zu können. Konventionelle Röntgenaufnahmen zur Darstellung und Dignitätseinschätzung knöcherner Veränderungen werden ergänzt durch Schnittbildverfahren zur Darstellung des Markraumbefalls und des Weichteiltumors. Methode der Wahl ist die Magnetresonanztomographie (MRT) [12, 13, 14, 15, 16]. Fettgesättigte Sequenzen vor (T2, STIR) und nach (T1) Kontrastmittelapplikation zeigen die Tumorausdehnung und die genaue Beziehung zu angrenzenden Strukturen (Nerven, Gefäße, Gelenke) einschließlich des perifokalen Ödems. Eine T1-Sequenz ohne Kontrastmittel ist am besten geeignet, die Tumorgrenze im Markraum festzulegen [17]. Auf eine adäquate räumliche Auflösung (Pixel < 1 x 1 mm) sollte geachtet werden. Diffusionswichtung und dynamische Kontrastmitteluntersuchung können helfen, eine geeignete Lokalisation für die Biopsie festzulegen (Vermeidung nekrotischer Areale) und im Verlauf das Tumorsprechen auf die Chemotherapie zu beurteilen [18, 19]. Sie sollten daher bereits Teil der Primärdiagnostik sein.

Im Bereich des Gesichtsschädels und Beckens sollte auf Grund der komplexen dreidimensionalen knöchernen Strukturen eine primäre CT-Untersuchung erwogen werden.

3.1.2. Biopsie

Die klinische und radiologische Verdachtsdiagnose eines Osteosarkoms muss stets histologisch gesichert werden. Patienten sollten zur Biopsie an ein Zentrum überwiesen werden, das über besondere Erfahrung mit Knochensarkomen verfügt [20, 21].

Bei der praktischen Durchführung der Biopsie sind mögliche Auswirkungen auf die definitive Resektion des Tumors und die anschließende Rekonstruktion zu bedenken und zu minimieren [22]. Eine offene Biopsie sollte das Mittel der Wahl sein, um ausreichendes und repräsentatives Material zu gewinnen. In begründeten, geeigneten Einzelfällen kann eine Trucut Stanzbiopsie erwogen werden (dies gilt z.B. nicht bei V.a. ein teleangiektatisches Osteosarkom [23]). Im Bereich des Gesichtsschädels sowie bei Proben am Unterkiefer, welche von intraoral genommen werden, ist der offene chirurgische Zugang über etablierte Zugangswege, nicht zuletzt wegen enger anatomisch-topographischen Beziehung zu neurovaskulären Strukturen, als primärer Zugang zur Läsion zu wählen.

Unabhängig vom gewählten Zugangsweg muss ausreichend Gewebe für die konventionelle Histologie und Immunhistochemie gewonnen und in Formalin 3,5-4 % fixiert werden. Es sollte zudem angestrebt werden, Frischmaterial für molekulargenetische Untersuchungen zu asservieren [24]. In diesem Fall muss das entnommene Material umgehend nativ, d. h. unfixiert (unter Schnellschnittbedingungen) an die Pathologie übergeben werden.

In Abhängigkeit vom Ausmaß der tumoreigenen Knochenbildung kann die Notwendigkeit zur Entkalkung des Gewebes bestehen. Es ist zweckmäßig, die Gewebeprobe ggf. in mehrere Einbettungskapseln aufzuteilen und dabei zwischen unentkalkt bearbeitungsfähigen Anteilen und Anteilen, die entkalkt werden müssen, zu unterscheiden. Die Entkalkung hat schonend zu erfolgen (EDTA). Aggressive Entkalkungen (Säuren) sollen unbedingt vermieden werden. Niemals darf das gesamte verfügbare Material in säurehaltigen Lösungen entkalkt werden. Zur pathologischen Befundung soll korrespondierende und aussagekräftige Bildgebung (obligat: Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen, möglichst auch Schnittbilder wie MRT und/oder CT) inkl. der dazugehörigen radiologischen Befunde zur Verfügung stehen. Die histologischen Befunde sollen mit den radiologischen Befunden ohne Widersprüche interdisziplinär korreliert werden.

Wie bei anderen seltenen Tumorerkrankungen insbesondere des Kindes- und Jugendalters sollte die Diagnose referenzpathologisch gesichert werden.

3.2. Tumorausbreitungsdiagnostik

Die Suche nach Fernmetastasen darf sich im Regelfall auf die Untersuchung der Lunge und des Skelettsystems beschränken, da isolierte Absiedlungen andernorts kaum vorkommen [4]. Wichtigste Maßnahme ist die Untersuchung auf Lungenmetastasen mittels Computertomographie (CT) des Thorax, ggf. zusätzlich eine Röntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen als Ausgangsbefund.

Zur Suche nach Knochenmetastasen ist eine Skelettszintigraphie in 3-Phasen-Technik (als Ausgangsbefund für die Verlaufsbeurteilung des Tumoransprechens) durchzuführen, ggf. als eine Positronen-Emissions-Tomographie/CT (/MRT) mit F-18-Fluorid (F-18-Fluorid-PET/CT oder -PET/MRT) [25].

Die Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET/CT oder FDG-PET/MRT) kann auch als Ausgangsuntersuchung zur Beurteilung des

Therapieansprechens verwendet werden [26, 272, 28, 29, 30, 31]. Zum Staging kann die FDG-PET/CT (oder FDG-PET/MRT) hilfreich sein, z.B. wenn andere Verfahren diskordante Befunde zeigen, insbesondere in der Detektion von ossären Metastasen und Weichteil-Metastasen (selten) [26, 32]. Die Sensitivität der alleinigen PET zum Nachweis pulmonaler Metastasen liegt nur bei ca. 50%, d.h. eine pulmonal unauffällige FDG-PET schließt Lungenmetastasen nicht aus [26, 33]. Bei der PET/CT ist die CT-Komponente entscheidend zum Nachweis pulmonaler Metastasen. Eine vergleichende Studie zwischen FDG-PET/CT und der Ganzkörper-MRT einschließlich Diffusionsbildgebung liegt für Osteosarkome bisher nicht vor [34]. Die Ganzkörper-MRT kann auch im Rahmen einer Hybridbildgebung in Kombination mit der PET als PET/MRT erfolgen [35, 36]. In diesem Fall ist eine Thorax-CT zur Erkennung winziger pulmonaler Metastasen erforderlich.

3.3. Tumorbezogene Laboruntersuchungen

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

4. Therapie

Notwendig

- Polychemotherapie (diese wird in der Regel prä- und postoperativ appliziert),
- Operation des Primärtumors mit weiten Resektionsgrenzen und adäquate Rekonstruktion zum weitest gehenden Erhalt von Funktion und Ästhetik,
- Operative Entfernung eventuell vorhandener Metastasen.

In Einzelfällen nützlich

- Bestrahlung inoperabler Herde.

Überflüssig

- Bestrahlung resektabler Herde.

Obsolet

- Alleinige Operation hochmaligner Osteosarkome,
- Alleinige Chemotherapie operabler Osteosarkome,
- Vermeidbare intraläsionale Operation.

4.1. Therapierationale

Hochmaligne Osteosarkome werden kombiniert operativ und chemotherapeutisch behandelt.

Eine systemische Chemotherapie ist wegen der sehr hohen Inzidenz einer okkulten Dissemination indiziert. Ihre Wirksamkeit gegen Mikrometastasen wurde in randomisierten Studien nachgewiesen [37, 38]. Das Tumoransprechen auf eine präoperative Chemotherapie

kann zudem die Lokalkontrolle verbessern [39, 22]. Eine Chemotherapie allein reicht jedoch nicht aus, um makroskopisch nachweisbare Tumormanifestationen zu kontrollieren. Sowohl der Primärtumor wie evtl. nachgewiesene Primärmetastasen müssen daher bei einem kurativen Therapieziel operativ entfernt werden [3, 4, 5, 20]. Eine Strahlentherapie sollte (nur) eingesetzt werden, wenn mit operativen Verfahren keine lokale Sanierung zu erreichen ist [40].

Den Kiefer-Osteosarkomen kommt eine besondere Bedeutung zu, da sich für diese nach einer radikalen Resektion in sano in Kombination mit einer prä- und/oder postoperativen Chemotherapie in der Mehrzahl der Fälle eine gute Prognose nachweisen lässt [41, 42, 43, 44].

Wie bei den anderen malignen Tumoren des Kindes- und Jugendalters und wie bei seltenen Malignomen insgesamt ist die Behandlung mit Beginn der Probebiopsie an erfahrenen Zentren im Rahmen prospektiver, multizentrischer Therapiestudien oder -register, zu empfehlen [20].

4.2. Chemotherapie

Die Gesamtdauer der geplanten Therapie beträgt meist neun bis zwölf Monate [45, BIELACK 46]. Beim Osteosarkom beginnt die chemotherapeutische Behandlung in der Regel vor der Lokaltherapie des Primärtumors. Die mehrwöchige Behandlungsphase bis zur Operation wird als präoperative, neoadjuvante oder Induktions-Chemotherapie bezeichnet.

Postoperativ sollte die Chemotherapie über mehrere Monate fortgesetzt werden (adjuvante Chemotherapie). Wird primär operiert, dann kann bei vergleichbarer Zusammensetzung und Gesamtdauer der Chemotherapie eine ähnliche Heilungswahrscheinlichkeit erwartet werden wie bei in prä- und postoperative Abschnitte aufgeteilter Chemotherapie [3, 47].

Die bislang besten publizierten Ergebnisse wurden mit Polychemotherapie-Protokollen erzielt, die mehrere der nachfolgend aufgeführten vier Zytostatika enthielten: Hochdosis-Methotrexat mit Folsäure-Rescue (HD-MTX), Adriamycin (ADR), Cisplatin (DDP), Ifosfamid (IFO) [37, 48, 49]. Die Ergebnisse einer Metaanalyse legen nahe, dass mit Kombinationsschemata, die drei der genannten vier Medikamente enthalten, bessere Ergebnisse erzielt werden können als mit solchen, die auf nur zwei basieren, während für den Zusatz der vierten Substanz kein Vorteil nachgewiesen wurde [50]. In vielen Ländern wird die Kombination aus HD-MTX, ADR und DDP (MAP) als Therapiestandard angesehen.

Auf den Ergebnissen einer randomisierten amerikanischen Studie [51] basierend wurde der Immunmodulator liposomales Muramyl-Tripeptid-Phosphatidyl-Ethanolamin (MTP) in Europa, nicht aber in den USA, in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung komplett resezierter, lokalisierter Osteosarkome bei Patienten <30 Jahren zugelassen. Nach Auffassung verschiedener europäischer und amerikanischer Osteosarkomgruppen reichten diese Daten nicht aus, um den routinemäßigen Einsatz dieser Substanz außerhalb kontrollierter Studien zu befürworten [52].

Das Ausmaß des histologischen Tumoransprechens auf eine präoperative Chemotherapie ist ein aussagekräftiger prognostischer Faktor [3, 45, 46]. In Abhängigkeit vom Tumoransprechen durchgeführte Ergänzungen oder Intensivierungen der postoperativen Chemotherapie führten in der bislang größten prospektiven, randomisierten Osteosarkomstudie für Patienten im Alter bis 40 Jahre EURAMOS-1 nicht zu besseren

Therapieergebnissen, wohl aber zu vermehrter Toxizität [53, 546, 55]. Auch sonst konnte bislang nicht belegt werden, dass bei Patienten mit schlechtem Therapieansprechen postoperative Chemotherapie-Modifikationen (Salvage-Therapie) verbesserte Ergebnisse erreicht werden können [37]. Es besteht daher ohne eindeutig nachgewiesenen Erkrankungsprogress keine Indikation, die postoperative Chemotherapie außerhalb von Studien in Abhängigkeit vom Ausmaß des Tumoransprechens auf die präoperative Standard-Chemotherapie zu modifizieren.

Für Patienten im Alter über 40 Jahre lassen sich mit einem kombinierten chirurgischen und chemotherapeutischen Behandlungsregime vergleichbare Überlebenswahrscheinlichkeiten wie bei jüngeren Patienten erzielen (siehe European Bone Over 40 Sarcoma Study EURO-B.O.S.S.) [44].

4.3. Lokalthherapie

4.3.1. Operation

Die vollständige operative Tumorentfernung ist obligat. Die Wahl des Operationsverfahrens muss in erster Linie Aspekte der Sicherheit, unter anderem die lokale anatomische Ausdehnung, das Ansprechen des Tumors auf die präoperative Chemotherapie und weitere individuelle Gegebenheiten des Patienten (Begleiterkrankungen, Patientenwunsch) berücksichtigen. Es werden so genannte „weite Resektionsgrenzen“ gefordert, d. h. die Entfernung des Tumors (einschließlich des Biopsiekanals und der Biopsienarbe) mit tumorfreien Resektionsrändern, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe [ENNEKING 1980]. Marginale, durch die Pseudokapsel durchgeführte oder gar intraläsionale Operationen sollten vermieden werden.

Für bestimmte Regionen kann hierfür präoperativ eine bildatengestützte Operationsplanung erfolgen, welche dann navigationsgestützt umgesetzt werden kann.

In der Mehrzahl der Fälle können extremitätenerhaltende Resektionen mit Rekonstruktion des resezierten Knochens, zumeist in Form eines Metallgelenk-Implantats, erfolgen. Wachsende Endoprothesen für Kinder sind verfügbar. Neuere Modelle bieten die Möglichkeit der nichtinvasiven Verlängerung, sind jedoch im Vergleich zur Tumorendoprothetik bei ausgewachsenen Patienten mit zusätzlichen Operationen und einer immer noch hohen Komplikationsrate assoziiert [57, 58, 59, 60, 61].

Bei Resektionen des Gesichtsschädels kann im Bereich des Oberkiefers zunächst eine Obturation des Defektes erfolgen, während im Falle von Kontinuitätsresektionen des Unterkiefers als erster Schritt eine alloplastische Rekonstruktion erfolgen sollte. Nach histopathologischer Sicherung einer Resektion in sano und abgeschlossener adjuvanter Behandlung kann eine knöcherne Rekonstruktion mit mikrochirurgisch revaskularisierten Knochentransplantaten geplant werden. Das Ziel der Gesamtbehandlung ist eine Resektion des Osteosarkoms in sano. Hierbei sollten eine bestmögliche funktionelle wie auch ästhetische Rehabilitation des Patienten Berücksichtigung finden [62].

Liegen Metastasen vor, so müssen auch diese bei kurativer Therapieintention operativ entfernt werden. Dies gilt für Primärmetastasen und Metastasen im Rezidiv [4, 5, 63]. Handelt es sich um Lungenmetastasen, so ist eine Thorakotomie indiziert, in der Regel als offene Resektion mit Palpation der Lunge [64, 65], da sich so intraoperativ - selbst wenn zuvor modernste Bildgebung verwendet wurde – mehr Metastasen nachweisen lassen als zuvor vermutet [64,

66, 67]. Ob bei bildgebend scheinbar unilateralem Befall dennoch eine bilaterale Exploration empfohlen werden sollte, war in verschiedenen Umfragen unter Experten umstritten [68, 64, 65] und sollte von der individuellen Situation abhängig gemacht werden.

Bei einem Teil der Patienten finden sich im Thorax-CT kleine Läsionen im Millimeterbereich, die neben benignen Veränderungen auch Metastasen entsprechen können, so dass auch in solchen Fällen eine Thorakotomie diskutiert werden sollte. Aktuell steht keine Methode zur Verfügung, die eine sichere ätiologische Zuordnung erlauben würde [66].

4.3.2. Bestrahlung

Bei resektablen Osteosarkomen sollte die Strahlentherapie derzeit nicht zum Einsatz kommen, da eine Lokalkontrolle auch in Verbindung mit der Chemotherapie nicht mit gleicher Verlässlichkeit wie nach operativer Therapie erreicht wird. In Verbindung mit einer effektiven Chemotherapie kann eine Bestrahlung jedoch in Einzelfällen zu anhaltenden Remissionen führen. Bei nur marginal oder intraläsional operablen und bei inoperablen Osteosarkomen wird daher die Strahlentherapie empfohlen [69, 40]. In geeigneten Fällen sollten hierbei moderne Bestrahlungsverfahren wie die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder auch die Protonen- oder Schwerionentherapie zum Einsatz gebracht werden [69, 70, 71, 72]. Die Indikation zur Strahlentherapie eines Osteosarkoms sollte stets interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. In Palliativsituationen mit symptomatischen Metastasen kann der Einsatz einer Radiotherapie erwogen werden [69]. Eine Sonderform der perkutanen Radiotherapie ist die potenziell lokalablativ, stereotaktische Radiotherapie (SBRT), die bei Vorliegen einzelner, nicht resektabler Lungenmetastasen und Knochenmetastasen begrenzter Größe mit wenigen Bestrahlungsfractionen und hohen Einzeldosen zum Einsatz gebracht werden kann.

4.4. Modifikationen der Therapie

Modifikationen der Chemotherapie können aufgrund intolerabler Nebenwirkungen erforderlich werden. Bei über 40-jährigen Patienten sollte wegen erhöhter Komplikationsgefahr gegebenenfalls primär auf HD-MTX verzichtet werden [44]. Bei Patienten mit sekundären Osteosarkomen muss die Behandlung Vorbelastungen, insbesondere mit Anthrazyklinen oder Cisplatin, berücksichtigen.

Eine primäre Operation ohne vorausgehende Chemotherapie kann im Einzelfall erwogen werden, beispielsweise bei schmerzhafter Spontanfraktur, wenn durch diese eine Fixierung mit Immobilisation erforderlich wird. Dies gilt vor allem, wenn ein Extremitätenerhalt ohnehin nicht in Frage kommt, sondern ein ablatives Verfahren gewählt werden muss.

Beim zentralen low-grade Osteosarkom und beim parostealen Osteosarkom ist die Metastasierungsgefahr deutlich geringer als beim klassischen Osteosarkom. Beide müssen mit adäquaten Resektionsgrenzen operativ entfernt werden. Lokalrezidive sind mit Dedifferenzierungs- und Metastasierungsgefahr verbunden. Die Indikation für eine Chemotherapie als adjuvante Maßnahme gegen okkulte Metastasen ist bei Ersterkrankung in der Regel nicht gegeben. Eine sorgfältige histologische Aufarbeitung des Resektates unter Berücksichtigung der präoperativen Bildgebung ist jedoch die Voraussetzung, um eine Dedifferenzierung nicht zu übersehen. Während die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie lange vom Tumorfokus mit dem höchsten Malignitätsgrad abhängig gemacht wurde, deuten aktuelle Ergebnisse darauf hin, dass kleinere dedifferenzierte Areale

beim zentralen low-grade Osteosarkom allein noch keine Indikation für eine Chemotherapie begründen müssen [73, 74].

Periostale Osteosarkome, definitionsgemäß Tumoren intermediärer Malignität [2], werden i.d.R. ebenfalls rein operativ therapiert. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie in der Primärtherapie wird nicht befürwortet [75, 76]. Die Metastasierungsgefahr ist primär gering, steigt aber im Falle lokaler Rezidive.

Kiefer-Osteosarkome metastasieren seltener als Osteosarkome des übrigen Skeletts, tragen jedoch ein höheres Risiko für ein Lokalversagen. Ziel der Lokaltherapie ist daher eine komplette en-bloc-Resektion des Tumors. Bei intraläsionaler oder marginaler Resektion sollte eine Nachresektion erfolgen, um dies zu erreichen. Wenn dies nicht möglich ist, ist eine Strahlentherapie in möglichst hohen Dosen eine Möglichkeit zur Lokaltherapie [70]. Da verschiedene an Patientenkohorten mit kraniofazialen Osteosarkomen durchgeführte Analysen Vorteile einer multimodalen Therapie inkl. Chemotherapie nahelegen, empfehlen aktuelle europäische Leitlinien, hier die gleichen Konzepte zu verwenden wie bei Osteosarkomen anderer Lokalisation [20].

4.5. Besonderheiten der Begleittherapie

HD-MTX, DDP und IFO erfordern zur Nierenprotektion eine Hyperhydratation, IFO darüber hinaus die Anwendung des Uroprotektors Uromitexan. Gegen die bei hochdosierter Anwendung von IFO gelegentlich beobachtete Enzephalopathie wird Methylenblau eingesetzt. HD-MTX ist bei korrekter Handhabung (besonders Urin-Alkalisierung, Hydrierung, MTX-spiegelgesteuerte Antidotierung mit Leukovorin (aktivierte Folsäure)) oft vergleichsweise gut verträglich. Im Einzelfall kann es jedoch selbst ohne Vorwarnung zu lebensbedrohlichen Intoxikationen kommen. Selbst sehr massive MTX-Ausscheidungsstörungen können mit Anpassung der Hydratation und spiegelgesteuerter Erhöhung der Leukovorindosierung allein oft erfolgreich behandelt werden [77], zudem kann das Enzym Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) eingesetzt werden [78]. Der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren kann nach besonders myelosuppressiven Therapieblöcken sinnvoll sein.

5. Verlaufsdiagnostik

Notwendig

Präoperativ

- Wiederholung der lokalen Bildgebung,
- Computertomographie des Thorax (ggf. auch im Rahmen einer PET-CT), ggf. Röntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen,
- Abschätzung des Tumoransprechens (z.B. per MRT mit DWI und/oder Kontrastmitteldynamik oder per FDG-PET/CT bzw. FDG-PET/MRT).

Postoperativ

- Histologische Beurteilung der Resektionsgrenzen,
- Histologische Beurteilung des Tumoransprechens [79].

Therapieende (siehe Tabelle 3)

- Röntgenuntersuchung der Primärtumorregion,
- Schnittbilduntersuchung der Primärtumorregion,
- Röntgenuntersuchung des Thorax,
- Computertomographie des Thorax,
- Spätfolgendendiagnostik.

In Einzelfällen nützlich

Präoperativ

- Angiographie

5.1. Untersuchungen des Primärtumors

Die Entwicklung des Primärtumors unter der präoperativen Chemotherapie sollte klinisch und bildgebend überwacht werden, um einen lokalen Progress frühzeitig zu erfassen und vor dem Überschreiten kritischer anatomischer Grenzen die operative Versorgung vorzuziehen. Neben der Tumorgroße sind Änderungen der Diffusionseinschränkungen und der Kontrastmittelaufnahme wichtige Parameter.

Unmittelbar präoperativ ist eine erneute lokale Bildgebung erforderlich. Da eine Schrumpfung knochenbildender Tumoren auch bei gutem Ansprechen nur begrenzt möglich ist, sind neben der Messung der anatomischen Tumorausdehnung (semi-) quantitative funktionelle Verfahren wie DWI und dynamische KM-Untersuchung im MRT sowie FDG-PET/CT (oder FDG-PET/MRT) hilfreich, um das Ansprechen präoperativ beurteilen zu können. Die verwendete Methode sollte auch als Ausgangsuntersuchung vorliegen, um eine Beurteilung im Verlauf zu ermöglichen. Diese Informationen sollten in die Entscheidungsfindung über die Art der definitiven Operation einfließen.

Die Aufarbeitung des Operationspräparates sollte in Kenntnis der radiologischen Bildgebung, insbesondere der präoperativen Schnittbilddiagnostik (MRT und/oder CT) erfolgen. Die Resektionsränder des Operationspräparates an den Stellen der Osteotomien müssen histologisch auf Tumorfreiheit untersucht werden. Dabei hat sich bewährt, das Resektat zunächst in Längsrichtung des größten Tumordurchmessers, bei langen Röhrenknochen in der Regel in der Frontalebene, aufzutrennen und mindestens eine Gesamtebene vollständig einzubetten. Die verbleibenden Hälften sollten danach transversal lamelliert werden, um daran die minimale Breite der bedeckenden Weichgewebsschicht über eventuellen extraossären Anteilen zu bestimmen und die Zirkumferenzen histologisch auf Tumorfreiheit zu untersuchen. Bei Beckenteilresektaten ist eine primär axial-transversale Auftrennung parallel zur Eingangsebene des kleinen Beckens oder ein kranio-kaudale Auftrennung zweckmäßig. Das Tumorsprechen soll ebenfalls histologisch untersucht werden. Der gesamte tumortragende Abschnitt (Gesamtebene) wird dazu vollständig eingebettet, und der vitale Tumorgewebsanteil prozentual eingeschätzt. Zur Graduierung empfehlen sich die Kriterien nach Salzer-Kuntschik et al. [79].

6. Nachsorge (siehe Tabelle 3)

Notwendig

- Röntgenuntersuchung des Thorax,
- konventionelle Röntgenuntersuchung und MRT der Primärtumorregion,
- Spätfolgendidiagnostik.

In Einzelfällen nützlich

- Computertomographie des Thorax (ggf. als Niedrigdosis-CT),
- Ergänzende Sonographie der Primärtumorregion bzw. im Bereich der Metallartefakte im MRT,
- MRT klinisch oder bildgebend auffälliger Regionen (Sequenzen mit geringer Empfindlichkeit für Metallartefakte verwenden, Subtraktionstechniken statt Fettsättigung),
- FDG-PET/CT oder FDG-PET/MRT (bei Rezidivverdacht) [80]),
- Skelettszintigraphie insb. im ossären Rezidiv.

Untersuchungen während der Behandlung und während der Nachsorge haben einerseits das Ziel, die lokale Tumorkontrolle und mögliche systemische Ausbreitungen zu überwachen, andererseits die Aufgabe, akute und chronische Folgen der Behandlung zu erfassen und gegebenenfalls geeignete Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Ein Vorschlag für ein Nachsorgeschema, das beiden Anforderungen gerecht werden soll, findet sich in Tabelle 3.

6.1. Untersuchungen der Primärtumorregion

Lokalrezidive offenbaren sich meist durch klinische Symptome [81]. Bildgebende lokale Kontrollen können dennoch mindestens bis zum vierten Jahr nach Diagnosestellung sinnvoll sein. Nach diesem Zeitpunkt auftretende Lokalrezidive sind selten. Neben konventionellen Röntgenbildern können sonographische Kontrollen zum Ausschluss von Weichteilrezidiven hilfreich sein, da Metallartefakte durch Tumorprothesen die Möglichkeiten der MRT auch bei angepasster Sequenzauswahl einschränken. Auch diese Untersuchungen sollten risikoadaptiert zunächst in kürzeren, später in längeren Abständen durchgeführt werden.

6.2. Untersuchungen auf Metastasen

Nach initialem Ausschluss von Lungenmetastasen durch eine Thorax-CT scheinen für die Verlaufskontrolle konventionelle Thorax-Röntgenaufnahmen in risikoadaptierten Abständen ausreichend zu sein [82, 81].

Etwa 95% der Rezidive treten innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung auf, über 80% betreffen hierbei die Lunge [5]. Da mit zunehmenden Nachbeobachtungszeiten auch über sehr späte (>10 Jahre) pulmonale Metastasen berichtet wird, kann kein Zeitpunkt festgelegt werden, an dem die regelmäßige Röntgenuntersuchung des Thorax eingestellt werden sollte [83].

Sekundäre Skelettmetastasen werden oft durch Schmerzen symptomatisch. Ihr Auftreten ohne gleichzeitige Lungenmetastasen ist selten, sodass routinemäßige Skelettbildgebung (Szintigramme, PET/CT oder PET/MRT, Ganzkörper-MRT) nicht notwendig erscheint.

6.3. Untersuchungen auf Nebenwirkungen der Behandlung

Akute Toxizität

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

Chronische Toxizität

Anhaltspunkte für erforderliche Nachuntersuchungen nach Osteosarkomtherapie geben z. B. die Empfehlungen der Arbeitsgruppe Spätfolgen der GPOH [84, 85, 86] (Tabelle 3). Wichtig sind auch hierbei insbesondere Untersuchungen der Herzfunktion, der Hör- und der (tubulären) Nierenfunktion. Vor allem bei männlichen Patienten besteht das Risiko der Infertilität (besonders nach IFO oder DDP). Vor Chemotherapiebeginn sollte ihnen die Möglichkeit einer Samenspende mit Kryoservation angeboten werden. Später können zur Untersuchung der Fruchtbarkeit Spermioogramme indiziert sein. Auch wenn ehemalige weibliche Patientinnen seltener unter Unfruchtbarkeit leiden, sollten fertilitätserhaltende Maßnahmen dennoch mit ihnen diskutiert werden [87].

7. Rezidivsituation

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, bei denen nach multimodaler Therapie ein Osteosarkomrezidiv auftritt, liegt unter 25%. Ein kurzes Intervall zwischen dem Beginn der Erstbehandlung und der Feststellung des Rezidivs, multiple Herde und – bei Lungenmetastasen – ein Pleuradurchbruch wurden als prognostisch ungünstige Faktoren identifiziert [5]. Wie bei der Ersterkrankung sollte die Therapie vorzugsweise an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden. Nach dem Nachweis eines Rezidivs darf die chirurgische Entfernung aller manifesten Tumorherde (Metastasen und/oder Lokalrezidiv) ebenfalls als Heilungsvoraussetzung gelten. Selbst bei einem Folgerezidiv besteht bei kompletter chirurgischer Entfernung aller Herde noch eine, wenn auch nur geringere Überlebenschance [63]. In einigen retrospektiven Analysen war eine erneute Chemotherapie mit leicht verbesserten Ergebnissen assoziiert [5]. Zum Einsatz kommt z. B. Carboplatin und Etoposid, hochdosiertes Ifosfamid alleine oder in Kombination mit Etoposid, Gemcitabine und Docetaxel [88]. Patienten mit einem späten solitären pulmonalen Rezidiv profitieren nach derzeitigem Wissenstand nicht von einer zusätzlichen Salvage-Chemotherapie [89]. Für Patienten mit fortgeschrittenem Rezidiv kann der Einsatz zielgerichteter Substanzen, für die in Phase-I/II-Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls beobachtet werden konnte, erwogen werden (z.B. Sorafenib plus/minus Everolimus [90, 91], Regorafenib [92, 93], Cabozantinib [94]. In ausgewählten Fällen sollte bei inoperablen Rezidiven eine Bestrahlung diskutiert werden [5, 69]. Bei Patienten mit Lungenmetastasen, die nicht operabel sind, kann eine Radiofrequenzablation oder stereotaktische Bestrahlung erwogen werden [95].

Alle Patienten sollten einen niederschweligen Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben und insbesondere in der inoperablen Rezidivsituation in eine Palliativversorgung mit dem Ziel der Symptomkontrolle eingebunden werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird (siehe auch S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ Version 2.2. 2020 AWMF Registernummer 128/001 OL 96]).

8. Zukünftige Entwicklungen

Zukünftige Entwicklungen werden begünstigt durch die erfolgreiche Vernetzung der europa- und weltweit tätigen Osteosarkomgruppen [97]. In Phase-II-Studien, die meist auch andere Sarkome einschließen, wird der Effekt einer Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, Checkpoint-Inhibitoren und anderen Therapiestrategien untersucht. Zukünftig sollte der Beitrag dieser Substanzen zur Primärtherapie geprüft werden. Aktuelle Überlegungen orientieren sich an Ergebnissen tumorbiologischer Untersuchungen, wie z.B. zur „BRCAness“ der Osteosarkome [98]. Die Ergebnisse der tumorbiologischen Forschung sollten auch für kommende Therapiestudien Berücksichtigung finden, um neue Erkenntnisse gewinnen und diese für künftige Behandlungskonzepte nutzen zu können. Hierfür wird eine Biomaterialbank für Osteosarkome und biologisch verwandte Knochentumoren am Klinikum Kassel aufgebaut. Bestimmte genetisch determinierte Tumorprädispositionssyndrome (wie z.B. Li-Fraumeni-Syndrom, familiäres Retinoblastom, Rothmund-Thomson-Syndrom) gehen mit einem erhöhten Osteosarkomrisiko einher [99]. Für Patienten mit Osteosarkom wird eine Häufigkeit von pathogenen oder möglicherweise pathogenen TP53 Keimbahnvarianten von 10% oder höher vermutet [100, 101]. Da die Kenntnis einer dem Osteosarkom zugrundeliegenden Krebsprädisposition Einfluss auf die Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten mit Osteosarkom haben kann, werden Häufigkeit und Art genetischer Keimbahnmutationen prospektiv untersucht.

Literatur

1. Gazouli I, Kyriazoglou A, Kotsantis I, Anastasiou , Pantazopoulos A, Prevezanou, Chatzidakis I, Kavourakis G, Economopoulou P, Kontogeorgakos V, Papagelopoulos P, Psyrris A. Systematic Review of Recurrent Osteosarcoma Systemic Therapy. *Cancers (Basel)* 2021; 13(8):1757. doi: 10.3390/cancers13081757.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours. World Health Organization Classification of tumours series, 5th Edition; vol.3, IARC Lyon, 2020.
3. Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Werner M, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H, Winkler K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk. An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20:776-790.
4. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jürgens H, Gadner H, Bielack SS; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21:2011-2018.
5. Kempf-Bielack B, Bielack S, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, Göbel U, Helmke K, Jundt G, Kabisch H, Kevric M, Klingebiel T, Kotz R, Maas R, Schwarz R, Semik M, Treuner J, Zoubek A, Winkler K. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23:559-568.
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (Hrsg.). TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-Blackwell, Oxford (UK) 2017, ISBN 978-3-527-32759-1.
7. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. (Hrsg.). AJCC Cancer Staging Manual. Eighth Edition. Springer Verlag, New York, 2017.
8. Cassarino G, Evangelista L, Giraudo C, Capizzi A, Carretta G, Zucchetta P, Cecchin D. 18F-FDG PET/MRI in adult sarcomas. Mini-Review. *Clinical and Translational Imaging* 2020; 8: 405-41.
9. Schuler MK, Richter S, Beuthien-Baumann B, Platzek I, Kotzerke J, van den Hoff J, Ehniger G, Reichardt P. PET/MRI imaging in high-risk sarcoma: first findings and solving clinical problems. *Case Rep Oncol Med* 2013:793927.
10. Platzek I, Beuthien-Baumann B, Schramm G et al. FDG PET/MR in initial staging of sarcoma: Initial experience and comparison with conventional imaging. *Clin Imaging* 2017; 42:126-132.
11. Franzius C, Stauss J, Pfluger T, Juergens KU, Kluge R, Amthauer H, Juergens H, Henze G, Stoeber B, Hahn K. Ganzkörper-F-18-FDG-PET und -PET/CT bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen. DGN-Handlungsempfehlung (S1 Leitlinie). 2011; AWMF-Registernummer: 031-049.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-049l_S1_Ganzk%C3%B6rper-18F-FDG-PET_und_PET-CT_Kinder_2011-abgelaufen.pdf
12. Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. *Radiol Clin North Am* 2011; 49(4):749-65.

13. Uhl M, Herget GW. Radiologische Diagnostik von Knochentumoren. 2. Auflage 2016. Thieme Verlag Stuttgart.
14. Uhl M, Herget G, Hettmer S, von Kalle T. Knochen- und Weichteiltumoren im Kindesalter. *Radiologe* 2021 doi.org/10.1007/s00117-021-00859-7
15. Discepolo F, Powell TI, Nahal A. Telangiectatic osteosarcoma: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2009; 29:380-3.
16. Yarmish G, Klein MJ, Landa J, Lefkowitz RA, Hwang S. Imaging characteristics of primary osteosarcoma: nonconventional subtypes. *Radiographics* 2010; 30:1653-72.
17. Thompson MJ, Shapton JC, Punt SE, Johnson CN, Conrad EU. MRI Identification of the Osseous Extent of Pediatric Bone Sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2018; 476: 559-564.
18. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Ochi M, Adachi N. Value of diffusion-weighted imaging for evaluating chemotherapy response in osteosarcoma: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2017; 7:88-92.
19. Chaturvedi A. Pediatric skeletal diffusion-weighted magnetic resonance imaging, part 2: current and emerging applications. *Pediatr Radiol* 2021. doi.org/10.1007/s00247-021-05028-5
20. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brennan B, Brodowicz T, Broto JM, Brugières L, Buoadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo, P, Dhooge C, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gaspar N, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hassan B, Hecker-Nolting S, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kager L, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Ladenstein R, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Morland B, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Strauss SJ, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, Van der Graaf WTA, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supp4): iv79-iv95 doi:10.1093/annonc/mdy310
21. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, Bonvalot S, Casali P, Crul M, Bolton RD, Donati DM, Douis H, Haas R, Hogendoorn P, Kozhaeva O, Lavender V, Lovey J, Negrouk A, Pereira P, Roca P, de Lempdes GR, Saarto T, van Berck B, Vassal G, Wartenberg M, Yared W, Costa A, Naredi P. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 110:94-105.
22. Andreou D, Bielack SS, Carrle D, Kevric M, Kotz R, Winkelmann W, Jundt G, Werner M, Fehlberg S, Kager L, Kühne T, Lang S, Dominkus M, Exner GU, Harges J, Hillmann A, Ewerbeck V, Heise U, Reichardt P, Tunn PU. The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann Oncol* 2011; 22(5):1228-35.
23. Gao ZH, Yin JQ, Liu DW, Meng QF, Li JP. Preoperative easily misdiagnosed telangiectatic osteosarcoma: clinical-radiologic-pathologic correlations. *Cancer Imaging* 2013; 13(4):520-6.
24. Bovee J AF, Baumhoer D, Bloem JL, Bridge J, Cates J, de Alava E, Dei Tos AP, Jones K, Mahar A, Nielsen GP, Righi A, Wagner A, Yoshida A, Hemmings C, Fletcher C. Primary Tumour in Bone Histopathology Reporting Guide Biopsy Specimens. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney,

- Australia. Available at: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/soft-tissue-bone.2021>.
25. Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL, Mao S, Wu J, Navid F, Daw NC, Pappo AS, Bishop MW. Comparison of (18) F-FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(8):1381-6.
 26. Franzius C, Schulte M, Hillmann A, Winkelmann W, Jürgens H, Bockisch A, Schober O. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumore. 3. Konsensuskonferenz 'PET in der Onkologie', Ergebnisse der Arbeitsgruppe Knochen- und Weichteiltumore. *Chirurg* 2001; 72: 1071-1077.
 27. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-Fluorodeoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography. *Cancer* 2002; 94:3277-84.
 28. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A, Yoshikawa H, Hatazawa J. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2009; 23:89-95.
 29. Davis JC, Daw NC, Navid F, Billups CA, Wu J, Bahrami A, Jenkins JJ, Snyder SE, Reddick WE, Santana VM, McCarville MB, Guo J, Shulkin BL. ¹⁸F-FDG Uptake During Early Adjuvant Chemotherapy Predicts Histologic Response in Pediatric and Young Adult Patients with Osteosarcoma. *J Nucl Med* 2018; 59(1):25-30. Doi: 10.2967/jnumed.117.190595.
 30. Schuler MK, Platzek I, Beuthien-Baumann B, Fenchel M, Ehninger G, van den Hoff, J. ¹⁸F-FDG PET/MRI for therapy response assessment in sarcoma: comparison of PET and MR imaging results. *Clinical Imaging* 2015; 39(5):866-870.
 31. Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, Lee SY, Cho WH, Song WS, Koh JS, Yoo JY, Oh DH, Shin DS, Jeon DG. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by ¹⁸F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 2009; 50(9):1435–1440.
 32. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med* 2003; 44:930-942.
 33. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:5435-41.
 34. Behzadi AH, Raza SI, Carrino JA, Kosmas C, Gholamrezanezhad A, Basques K, Matcuk GR Jr, Patel J, Jadvar H. Applications of PET/CT and PET/MR Imaging in Primary Bone Malignancies. *PET Clin* 2018; 13(4):623-634. Doi: 10.1016/j.cpet.2018.05.012.
 35. Hirsch FW, Sattler B, Sorge I, Kurch L, Viehweger A, Ritter L, Werner P, Jochimsen T, Barthel H, Bierbach U, Till H, Sabri O, Kluge R.. PET/MR in children. Initial clinical experience in paediatric oncology using an integrated PET/MR scanner. *Pediatr Radiol* 2013; 43(7):860–875. doi: 10.1007/s00247-012-2570-4.
 36. Spick C, Herrmann K, Czernin J. ¹⁸F-FDG PET/CT and PET/MRI perform equally well in cancer: evidence from studies on more than 2,300 patients. *J Nucl Med* 2016; 57(3):420-4.
 37. Bielack SS, Machatschek JN, Flege S, Jürgens H: Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5(6):1243-56.
 38. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012; 118:5888-5893.

39. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(12):2699-705.
40. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, Laack N. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 Suppl 2:e28352. doi: 10.1002/pbc.28352.
41. Jasnau S, Meyer U, Potratz J, Jundt G, Kevric M, Joos UK, Jürgens H, Bielack SS; Cooperative Osteosarcoma Study Group COSS. Craniofacial osteosarcoma Experience of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group. *Oral Oncol* 2008; 44(3):286-94. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.03.001.
42. Thariat J, Julieron M, Brouchet A, Italiano A, Schouman T, Marcy PY, Odin G, Lacout A, Dassonville O, Peyrottes-Birstwisles I, Miller R, Thyss A, Isambert N. Osteosarcomas of the mandible: are they different from other tumor sites? *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82(3):280-95. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.07.001.
43. Baumhoer D, Brunner P, Eppenberger-Castori S, Smida J, Nathrath M, Jundt G. Osteosarcomas of the jaws differ from their peripheral counterparts and require a distinct treatment approach. Experiences from the DOESAK Registry. *Oral Oncol* 2014; 50(2):147-53. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.10.017.
44. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K, Donati D, Kevric M, Brosjö O, Comandone A, Werner M, Monge O, Palmerini E, Berdel WE, Bjerkehagen B, Paioli A, Lorenzen S, Eriksson E, Gambarotti M, Tunn PU, Jebsen NL, Cesari M, Thekla von Kalle T, Virginia Ferraresi V, Schwarz R, Bertulli R, Kasperek AK, Grignani G, Krasniqi F, Benjamin Sorg 2, Hecker-Nolting S, Picci P, Reichardt P. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori* 2018; 104:30-36. doi: 10.5301/tj.5000696.
45. Grohar PJ, Janeway KA, Mase LD, Schiffman JD. Advances in the Treatment of Pediatric Bone Sarcomas. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37:725-35. doi: 10.1200/EDBK_175378.
46. Bielack S, Cable MG, Gorlick R et al. Osteosarcoma – approach to therapy. C. A. S. Arndt (ed.), *Sarcomas of Bone and Soft Tissues in Children and Adolescents*, Pediatric Oncology, 2021; https://doi.org/10.1007/978-3-030-51160-9_8.
47. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, Helman LJ, Grier HE, Link MP; Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1574-80.
48. Jaffe N, Puri A, Gelderblom H. Osteosarcoma: evolution of treatment paradigms. *Sarcoma*. 2013; 2013:203531.
49. Ferrari S, Serra M. An update on chemotherapy for osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(18):2727-36.
50. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AH, Hogendoorn PC, Egeler RM. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer* 2011; 47(16):2431-45.
51. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival - a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(4):633-8.

52. Bielack SS, Marina N, Ferrari S, Helman LJ, Smeland S, Whelan JS, Reaman GH. Osteosarcoma: the same old drugs or more? *J Clin Oncol* 2008; 26(18):3102-3.
53. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, Krailo MD, Gebhardt M, Pápai Z, Meyer J, Nadel H, Randall RL, Deffenbaugh C, Nagarajan R, Brennan B, Letson GD, Teot LA, Goorin A, Baumhoer D, Kager L, Werner M, Lau CC, Sundby Hall K, Gelderblom H, Meyers P, Gorlick R, Windhager R, Helmke K, Eriksson M, Hoogerbrugge PM, Schomberg P, Tunn PU, Kühne T, Jürgens H, van den Berg H, Böhling T, Picton S, Renard M, Reichardt P, Gerss J, Butterfass-Bahloul T, Morris C, Hogendoorn PC, Seddon B, Calaminus G, Michelagnoli M, Dhooge C, Sydes MR, Bernstein M; EURAMOS-1 investigators. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients with Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(20):2279-87.
54. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, Hook JM, Arndt C, van den Berg H, Brennan B, Brichard B, Brown KL, Butterfass-Bahloul T, Calaminus G, Daldrup-Link HE, Eriksson M, Gebhardt MC, Gelderblom H, Gerss J, Goldsby R, Goorin A, Gorlick R, Grier HE, Hale JP, Hall KS, Harges J, Hawkins DS, Helmke K, Hogendoorn PC, Isakoff MS, Janeway KA, Jürgens H, Kager L, Kühne T, Lau CC, Leavey PJ, Lessnick SL, Mascarenhas L, Meyers PA, Mottl H, Nathrath M, Papai Z, Randall RL, Reichardt P, Renard M, Safwat AA, Schwartz CL, Stevens MC, Strauss SJ, Teot L, Werner M, Sydes MR, Whelan JS. Comparison of MAPIE 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 Oncol* 2016; 17(10):1396-1408.
55. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD; Gorlick R; Janeway KA, Ingleby FC, Anninga J, Antal I, Arndt C, Brown KLB, Butterfass-Bahloul T, Calaminus G, Capra M, Dhooge C, Eriksson M, Flanagan AM, Friedel G, Gebhardt MC, Gelderblom H, Goldsby R, Grier HE, Grimer R, Hawkins DS, Hecker-Nolting S, Sundby Hall K, Isakoff MS, Jovic G, Kühne T, Kager L, von Kalle T, Kabickova E, Lang S, Lau CC, Leavey PJ, Lessnick SL, Mascarenhas L, Mayer-Steinacker R, Meyers PA, Nagarajan R, Randall RL, Reichardt P, Renard M, Rechnitzer C, Schwartz CL, Strauss S, Teot L, Timmermann B, Sydes MR, Marina N. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer* 2019; 109:36-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.027>.
56. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153:106-20.
57. Abed R, Grimer R. Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(4):342-7.
58. Schinhan M, Tiefenboeck T, Funovics P, Sevelde F, Kotz R, Windhager R. Extendible Prostheses for Children After Resection of Primary Malignant Bone Tumor: Twenty-seven Years of Experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97(19):1585-91.
59. Thornley P, Vicente M, MacDonald A, Evaniew N, Ghert M, Velez R. Causes and Frequencies of Reoperations After Endoprosthetic Reconstructions for Extremity Tumor Surgery: A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res* 2019; 477:894-902. doi: 10.1097/CORR.0000000000000630.
60. Staals EL, Sambri A, Campanacci DA, Muratori F, Leithner A, Gilg MM, Gortzak Y, Van De Sande M, Dierselhuis E, Mascalda E, Windhager R, Funovics P, Schinhan M, Vyrva O, Sys G, Bolshakov N, Aston W, Gikas P, Schubert T, Jeys L, Abudu A, Manfrini M, Donati DM. Expandable distal femur megaprosthesis: A European

- Musculoskeletal Oncology Society study on 299 cases. *J Surg Oncol* 2020; doi: 10.1002/jso.26060.
61. Brookes MJ, Chan CD, Baljer B, Wimalagunaratna S, Crowley TP, Ragbir M, Irwin A, Gamie Z, Beckingsale T, Ghosh KM, Rankin KS. Surgical Advances in Osteosarcoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3):388. doi: 10.3390/cancers13030388.
 62. Bouaoud J, Beinse G, Epailard N, Amor-Sehlil M, Bidault F, Brocheriou I, Hervé G, Spano JP, Janot F, Boudou-Rouquette P, Benassarou M, Schouman T, Goudot P, Malouf G, Goldwasser F, Bertolus C. Lack of efficacy of neoadjuvant chemotherapy in adult patients with maxillo-facial high-grade osteosarcomas: A French experience in two reference centers. *Oral Oncol*. 2019; 5:79-86. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.011.
 63. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Brandscheid D, Carrle D, Friedel G, Helmke K, Kevric M, Jundt G, Kühne T, Maas R, Schwarz R, Zoubek A, Jürgens H. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol* 2009; 27(4):557-65.
 64. Carrle D, Bielack S. Osteosarcoma lung metastases detection and principles of multimodal therapy. *Cancer Treat Res* 2009; 152:165-84.
 65. Bhattasali OI, Vo AT, Roth M, Geller D, Randall RL, Gorlick R, Gill J. Variability in the reported management of pulmonary metastases in osteosarcoma. *Cancer Med* 2015; 4(4):523-31. doi: 10.1002/cam4.407.
 66. Ciccarese F, Bazzocchi A, Ciminari R, Righi A, Rocca M, Rimondi E, Picci P, Bacchi Reggiani ML, Albisinni U, Zompatori M, Vanel D. The many faces of pulmonary metastases of osteosarcoma: Retrospective study on 283 lesions submitted to surgery. *Eur J Radiol* 2015; 84(12):2679-85.
 67. Gao, E, Li, Y, Zhao, W, Zhao, T, Guo, X, He, W, Wu, W, Zhao, Y, Yang, Y: Necessity of thoracotomy in pulmonary metastasis of osteosarcoma. *J Thorac Dis* 2019; 11: 3578-3583.
 68. Su, WT, Chewning, J, Abramson, S, Rosen, N, Gholizadeh, M, Healey, J, Meyers, P, La Quaglia, MP: Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 418-423.
 69. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, Schomberg P, Bielack S. The role of radiotherapy in osteosarcoma *Cancer Treat Res*. 2009; 152:147-64.
 70. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, Ebb DH, Choy E, Raskin KA, Liebsch N, Hornicek FJ, Delaney TF. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma *Cancer*. 2011; 117(19):4522-30.
 71. Frisch S, Timmermann B. The Evolving Role of Proton Beam Therapy for Sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29(8):500-506. doi: 10.1016/j.clon.2017.04.034.
 72. Seidensaal K, Mattke M, Haufe S, Rathke H, Haberkorn U, Bougatf N, Kudak A, Blattmann C, Oertel S, Kirchner M, Buesch C, Kieser M, Herfarth K, Kulozik A, Debus J, Uhl M, Harrabi SB. The role of combined ion-beam radiotherapy (CIBRT) with protons and carbon ions in a multimodal treatment strategy of inoperable osteosarcoma. *Radiother Oncol* 2021; 159:8-16.
 73. Righi A, Paioli A, Dei Tos AP, Gambarotti M, Palmerini E, Cesari M, Marchesi E, Donati DM, Picci P, Ferrari S. High-grade focal areas in low-grade central osteosarcoma: high-grade or still low-grade osteosarcoma? *Clin Sarcoma Res* 2015; 5:23. doi: 10.1186/s13569-015-0038-7.
 74. Berner K, Johannesen TB, Bruland OS: Clinical Epidemiology of Low-Grade and Dedifferentiated Osteosarcoma in Norway during 1975 and 2009. *Sarcoma*. 2015; 2015: 917679.

75. Grimer RJ, Bielack S, Flege S, Cannon SR, Foleras G, Andreeff I, Sokolov T, Taminiu A, Dominkus M, San-Julian M, Kollender Y, Gosheger G; European Musculo Skeletal Oncology Society. Periosteal osteosarcoma - a European review of outcome. *Eur J Cancer* 2005; 41(18):2806-11.
76. Cesari M, Alberghini M, Vanel D, Palmerini E, Staals EL, Longhi A, Abate M, Ferrari C, Balladelli A, Ferrari S. Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience. *Cancer* 2011;117(8):1731-5.
77. Flombaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1589-94.
78. Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, Christensen R, Pui CH, Chauhan N, Daugherty C, King TR, Rush JE, Howard SC. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. *Pharmacotherapy* 2014; 34(5):427-39 .
79. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Dellling G. Bestimmung des morphologischen Regressionsgrades nach Chemotherapie bei malignen Knochentumoren. *Pathologie* 1983; 4(3):135-41.
80. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, McCarville MB. FDG PET/CT appearance of local osteosarcoma recurrences in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2017; 47(13):1800-1808. doi: 10.1007/s00247-017-3963-1.
81. Rothermundt C, Seddon BM, Dileo P, Strauss SJ, Coleman J, Briggs TW, Haile SR, Whelan JS. Follow-up practices for highgrade extremity Osteosarcoma. *BMC Cancer*. 2016; 16:301. doi: 10.1186/s12885-016-2333-y.
82. Puri A, Gulia A, Hawaldar R, Ranganathan P, Badwe RA. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472(5):1568–75.
83. Kaneuchi Y, Hakozaiki M, Yamada H, Hasegawa O, Yamada S, Oka Y, Watanabe K, Konno S (2020). Very late relapse of high-grade osteosarcoma: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 202; 99(29):e21206. doi: 10.1097/MD.00000000000021206.
84. Langer T, Grabow D, Steinmann D, Wörmann B, Calaminus G (2017) Late Effects and Long-Term Follow-Up after Cancer in Childhood. *Oncol Res Treat* 40(12):746-750. doi: 10.1159/000484936.
85. Gebauer J, Baust K, Bardi E, Grabow D, Stein A, van der Pal HJ, Calaminus G, Langer T. Guidelines for Long-Term Follow-Up after Childhood Cancer: Practical Implications for the Daily Work. *Oncol Res Treat* 2020; 43(3):61-69. doi: 10.1159/000504200.
86. Hilgendorf I, Bergelt C, Bokemeyer C, Kaatsch P, Seifart U, Stein A, Langer T. Long-Term Follow-Up of Children, Adolescents, and Young Adult Cancer Survivors. *Oncol Res Treat* 2021; 16:1-6. doi: 10.1159/000514381.
87. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(19):2500-10. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
88. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, Paioli A, Cesari M, Longhi A, Meazza C, Coccoli L, Fagioli F, Asaferi S, Grignani G, Tamburini A, Pollack SM, Picci P, Ferrari S. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer* 2016; 16:280. doi: 10.1186/s12885-016-2312-3.

89. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, Rao BN, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, Meyers PA, Huh WW. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer* 2015; 112(2):278-82. doi: 10.1038/bjc.2014.585.
90. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, Asaftei SD, D'Ambrosio L, Pignochino Y, Mercuri M, Picci P, Fagioli F, Casali PG, Ferrari S, Aglietta M. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012; 23(2):508-16. doi: 10.1093/annonc/mdr151.
91. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, D'Ambrosio L, Bertulli R, Asaftei SD, Tamburini A, Pignochino Y, Sangiolo D, Marchesi E, Capozzi F, Biagini R, Gambarotti M, Fagioli F, Casali PG, Picci P, Ferrari S, Aglietta M; Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1):98-107. doi:10.1016/S1470-2045(14)71136-2.
92. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E, Delcambre C, Kalbacher E, Italiano A, Collard O, Chevreau C, Saada E, Isambert N, Delaye J, Schiffler C, Bouvier C, Vidal V, Chabaud S, Blay JY; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(1):120-133. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3.
93. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, Ganjoo KN, Loggers ET, Chawla S, Agulnik M, Livingston MB, Reed D, Keedy V, Rushing D, Okuno S, Reinke DK, Riedel RF, Attia S, Mascarenhas L, Maki RG. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1424-1431. doi:10.1200/JCO.18.02374.
94. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, Penel N, Piperno-Neumann S, Bompas E, Chevreau C, Duffaud F, Entz-Werlé N, Saada E, Ray-Coquard I, Lervat C, Gaspar N, Marec-Berard P, Pacquement H, Wright J, Toulmonde M, Bessedé A, Crombe A, Kind M, Bellera C, Blay JY. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3):446-455. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3.
95. De Baere T, Tselikas L, Gravel G, Hakime A, Deschamps F, Honoré C, Mir O, Lecesne A. Interventional radiology: Role in the treatment of sarcomas. *Eur J Cancer* 2018; 94: 148-155.
96. Leitlinienprogramm Onkologie | Leitlinienreport S3-Leitlinie Palliativmedizin | Version 2.1 | Januar 2020, AWMF-Registernummer: 128/001-OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLm_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf.
97. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):3029-35.
98. Kovac M, Blattmann C, Ribí S, Smida J, Mueller NS, Engert F, Castro-Giner F, Weischenfeldt J, Kovacova M, Krieg A, Andreou D, Tunn PU, Dürr HR, Rechl H, Schaser KD, Melcher I, Burdach S, Kulozik A, Specht K, Heinemann K, Fulda S, Bielack S, Jundt G, Tomlinson I, Korbel JO, Nathrath M, Baumhoer D. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun* 2015; 6:8940. doi: 10.1038/ncomms9940.
99. Gianferante DM, Mirabello L, Savage SA. Germline and somatic genetics of osteosarcoma – connecting aetiology, biology, and therapy. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017; 13, 480–491 doi: 10.1038/nrendo.2017.16.

100. Mirabello L, Yeager M, Mai PL, Gastier-Foster JM, Gorlick R, Khanna C, Patiño-Garcia A, Sierrasesúmaga L, Lecanda F, Andrulis IL, Wunder JS, Gokgoz N, Barkauskas DA, Zhang X, Vogt A, Jones K, Boland JF, Chanock SJ, Savage SA. Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Apr 20;107(7):djv101. doi: 10.1093/jnci/djv101.
101. Mirabello L, Zhu B, Koster R, Karlins E, Dean M, Yeager M, Gianferante M, Spector LG, Morton LM, Karyadi D, Robison LL, Armstrong GT, Bhatia S, Song L, Pankratz N, Pinheiro M, Gastier-Foster JM, Gorlick R, de Toledo SRC, Petrilli AS, Patino-Garcia A, Lecanda F, Gutierrez-Jimeno M, Serra M, Hattinger C, Picci P, Scotlandi K, Flanagan AM, Tirabosco R, Amary MF, Kurucu N, Ilhan IE, Ballinger ML, Thomas DM, Barkauskas DA, Mejia-Baltodano G, Valverde P, Hicks BD, Zhu B, Wang M, Hutchinson AA, Tucker M, Sampson J, Landi MT, Freedman ND, Gapstur S, Carter B, Hoover RN, Chanock SJ, Savage SA. Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. *JAMA Oncol* 2020; 6(5):724-734. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0197.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Osteosarkome [WHO 2020]

Malignitätsgrad	Osteosarkom-Subtyp	ICD-O
Grad 1 (low-grade)	Parosteal (parossal)	9192/3
	Niedrigmaligne zentral (intramedullär)	9187/3
Grad 2 (intermediär)	Periosteal (periostal)	9193/3
Grad 3 (high-grade)	Osteosarkom (NOS)	9180/3
	– Konventionelles Osteosarkom*	
	– Teleangiektatisches Osteosarkom	
	– Kleinzelliges Osteosarkom	
	Hochmalignes Oberflächenosteosarkom („high-grade surface“)	9194/3
	Sekundäres Osteosarkom	9184/3

*Dem konventionellen Subtyp werden weitere Varianten wie das riesenzellreiche, das osteoblastomähnliche, das epitheloide, das klarzellige und das chondroblastomähnliche Osteosarkom zugeordnet.

Tabelle 2. TNM-Klassifikation der Knochentumoren [BRIERLEY 2017, AMIN 2017]

T - Primärtumor

TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0: Kein Anhalt für Primärtumor.

Extremitätenskelett, Rumpf, Schädel und Gesichtsknochen

T1: Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung

T2: Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung

T3: Diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen

Wirbelsäule

T1 Tumor begrenzt auf ein einzelnes Wirbelsegment* oder zwei benachbarte Wirbelsegmente

T2 Tumor begrenzt auf drei benachbarte Wirbelsegmente*

T3 Tumor begrenzt auf vier benachbarte Wirbelsegmente*

T4a Tumor infiltriert den Wirbelkanal

T4b Tumor infiltriert die großen Gefäße oder Tumorthrombose innerhalb der großen Gefäße

*die fünf Wirbelsäulensegmente sind: rechter Pedikel, rechter Wirbelkörper, linker Wirbelkörper, linker Pedikel, hinteres Element

Becken

T1a Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment* des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung

T1b Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment* des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung

T2a Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment* des Beckens mit extraossärer Ausbreitung oder zwei benachbarte Segmente* des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung

T2b Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment* des Beckens mit extraossärer Ausbreitung oder zwei benachbarte Segmente* des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung

T3a Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf zwei benachbarte Segmente* des Beckens mit extraossärer Ausbreitung

T3b Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf zwei benachbarte Segmente* des Beckens mit extraossärer Ausbreitung

T4a Tumor mit Beteiligung von drei Segmenten* des Beckens oder Überkreuzung des Sakroiliakal-Gelenks in das sakrale Neuroforamen

T4b Tumor umschließt die äußeren Iliakalgefäße oder makroskopisch nachweisbare Tumorthrombose in großen Beckengefäßen

*die vier Beckensegmente sind: Os sacrum, Beckenschaufel, Acetabulum/Periacetabulum und Beckenäste, Symphyse

N - Regionäre Lymphknoten

NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen

M - Fernmetastasen

M0: Keine Fernmetastasen.

M1: Fernmetastasen

M1a: Lunge

M1b: Andere Fernmetastasen

Stadiengruppierung (Extremitätenskelett, Rumpf, Schädel, Gesichtsknochen)

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

Stadiengruppierung (Wirbelsäule und Becken)

Es gibt keine Stadiengruppierung für Osteosarkome der Wirbelsäule oder des Beckens

Skaleneinteilung

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

Tabelle 3. Nachuntersuchungen nach Osteosarkomtherapie

Mögliches Nachsorgeschema nach Osteosarkomtherapie

Empfehlungen zur Tumor- und Spätfolgenachsorge Osteosarkom: Therapie nach EURAMOS-1			
Patient:			
Therapieende:			
Bestrahlung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			
nach Therapieende	Datum:	Allgemein ¹	Röntgen (CT) Thorax ²
Jahr	Monat	Bildgebung Tumor lokal ³	allgemeine Blutentnahme ⁴
Abschlussuntersuchung		Urin ⁵	Serologie/Impfiter ⁶
		Endokrinologie ⁷	Herz ⁸
		Gehirn ⁹	Orthopädie/Ganganalyse ¹⁰
		Nachsorge Strahlentherapie ¹¹	Lebensqualität ¹²
1	2		CT
	4		
	6		
	8		
	10		
2	2		
	4		
	6		
	8		
	10		
3	2	*	*
	4		
	6	*	*
	8		
	10	*	*
4	2	*	*
	4		
	6	*	*
	8		
	10	*	*
5	6		
	12		*
ab 6	6		
	12		*

obligatorisch fakultativ

Plan bei Auffälligkeiten entsprechend der klinischen Indikation anpassen.

- 1 klin. und neurol. Untersuchung (einschl. Tumorregion), 1-2x/Jahr Körperlänge, Körpergewicht, Perzentilen, Tanner, Zyklusanamnese, RR, HF (einmalig) nach Therapieende: Körperlänge und -gewicht der Eltern
- 2 nach Therapieabschluss einmalig CT Thorax, danach Röntgen Thorax bei jedem Besuch (alle 6-12 Wochen), CT nur bei Metastasenverdacht oder unklarem Befund
- 3 nach Therapieabschluss Röntgen und MRT oder CT (ggf. auch Sonographie), im Verlauf nur Röntgen (ggf. Sonographie), bei Rezidivverdacht CT oder MRT. Ab dem 5. Jahr Bildgebung nur bei Verdacht
- 4 BB, DM-BB, Na, K, Ca, Mg, Ph, Bikarbonat, Kreatinin, GFR, Harnstoff, AP, Albumin, GPT, Bilirubin; (einmalig nach Therapieende: Ferritin, IgG)
- 5 Urinstatus, Glucose, Eiweiß, Kreatinin, Phosphat; fraktionale tubuläre Phosphat-Reabsorption/GFR
- 6 HBV, HCV, HIV; Impfiter (einmalig nach Therapieende): Diphtherie, Tetanus, Masern, Mumps, ggf. Nachimpfen: frühestens 3 (Totimpfstoffe) bzw. 6 (Lebendimpfstoffe) Monate nach Therapieende
- 7 entsprechend des endokrinologischen Nachsorgeplans gemäß der evidenzbasierten Empfehlungen der AWMF-S3-Leitlinie Nr. 025-030
- 8 EKG und Echokardiographie. Innerhalb von 2 Jahren nach Therapieende, 5 Jahre nach Therapieende, dann alle 5 Jahre (Empfehlung der International Guideline Harmonization Group for Late Effects of Childhood Cancer: <http://www.ighg.org/>)
- 9 Audiogramm einmalig nach Therapieabschluss und nach 5 Jahren, bei auffälligem Befund jährlich
- 10 individuell
- 11 jährliche Nachsorge nach APRO-Richtlinien bei Patienten nach Bestrahlung
- 12 EORTC QLQ-C30 ab dem 16. LJ, PedsQL oder PEDQOL für Patienten < 16. LJ

https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e186197/NachsorgeEURAMOS-1160617_ger.pdf

Leitlinieninformationen

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen basierend auf Literaturrecherchen (nicht-systematisch) und Expertenmeinungen. Diese Leitlinie entspricht damit der Stufe „S1“.

Federführende Autorin

Stefanie Hecker-Nolting

Mitglieder der Expertengruppe

Daniel Baumhoer, Basel (AGKT)
Stefan Bielack, Stuttgart (GPOH)
Uta Dirksen, Essen (GPOH)
Steffen Drewes, Coswig (DGT)
Christiane Franzius, Bremen (DGN)
Jendrik Harges, Essen (AGKT/DGOOC/DGOU)
Stefanie Hecker-Nolting (GPOH)
Nils Heim, Bonn (DGZMK)
Axel Hillmann, Regensburg (AGKT/DGOOC/DGOU);
Jürgen Hoffmann, Heidelberg (DGMKG)
Leo Kager, Wien (AGPHO/ÖGKJ);
Thekla von Kalle, Stuttgart (GPR, DRG: AG Kinderradiologie)
Thorsten Langer, Lübeck (GPOH);
Michaela Nathrath, Kassel (AGKT, GPOH, DGP);
Peter Reichardt, Berlin (AIO, DGHO);
Björn Schönagel, Hamburg (DRG: AG muskuloskeletale Radiologie)
Rudolf Schwarz, Hamburg (APRO, DEGRO);
Matthias Werner, Berlin (AGKT)

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

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

- APRO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie)
- AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologen)
- DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)
- DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)
- DGKJ (Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin)
- GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)
- DGMKG (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)
- DGZMK (Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie)
- DGN (Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin)

- DGOOC/DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie/Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie)
- DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin)
- DGPath (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)
- DGT (Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie)
- GPR (Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie)
- DRG (Deutsche Röntgengesellschaft)
- AGKT (Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren)*
- AGPHO/ÖGKJ (Arbeitsgruppe für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Österr. Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt. *Die Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren (AGKT) stimmt der vorliegenden Leitlinie vorbehaltlich einer zeitnahen Prüfung zu.

Erklärung zu Interessenskonflikten

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Die Interessen sind wie folgt definiert: Gering: Berater/Gutachter, Vortrags- und Schulungstätigkeit, Autorenschaft. Moderat: Advisory Board, Forschungsvorhaben, klinische Studien. Hoch: Eigentümerinteressen. Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie liegen überwiegend keine oder nur geringe Interessenskonflikte vor, die keine Konsequenz haben, da kein Bezug zu aktuellen Therapieempfehlungen besteht. Im Fall von moderaten Interessenkonflikten haben sich die beteiligten Experten zu diesem Thema der Stimme enthalten. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Frau Prof. Dr. U. Creutzig vorgenommen.

Aktualisierung 2021

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet.

Leitlinienkoordinatoren

Ursula Creutzig, Hannover; Stephan Lobitz, Koblenz

Erste Fassung	1997
Zweite Fassung:	06/2008
Dritte Fassung:	12/2010
Vierte Dritte Fassung:	06/2021

Versionsnummer: 4.0
Erstveröffentlichung 1997
Überarbeitung von: 06/2021
Nächste Aktualisierung geplant: 06/2026

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online