

Osteosarkom

Johannes Hirschberger
Dipl. ECVIM-CA [Internal Medicine & Oncology]

Knochentumoren

- primär
 - Osteosarkom (85 %)
 - Chondrosarkom
 - Fibrosarkom
 - maligne Hämangioendotheliome
 - Riesenzelltumoren

- sekundär
 - Mamma-, Leber-, Lungen-, Schilddrüsen- und Prostatakarzinom-Metastasen

Inzidenz

- 6,5 pro 100.000 Hunde
- 5 – 6 % aller malignen Tumoren beim Hund

- meist Hund > 40 kg KM
- Hund < 15 kg KM nur 5 % der OSA

- 7 Jahre Durchschnittsalter

Prädisposition in BRD

- Deutschland
 - Rottweiler
 - Deutscher Schäferhund
 - Dogger
 - Boxer
 - Bernhardiner

Prädisposition in USA

- USA
 - Bernhardiner, Irish Setter, Dobermann, Deutscher Schäferhund, Golden Retriever

Lokalisation

- 75 % appendikulär
 - 95 % bei großwüchsigen Rassen
 - 40 % bei kleinwüchsigen Rassen < 15 kg KM

- 25 % axial
 - 5 % bzw. 60 % bei groß- oder kleinwüchsigen R.

Lokalisation

- Primärlokalisierung bei großwüchsigen Rassen
 - 75 % Metaphyse der langen Röhrenknochen
 - Vordergliedmaßen doppelt so häufig wie Hintergliedmaßen
 - distaler Radiusmetaphyse
 - proximale Humerusmetaphyse

Ätiologie (1)

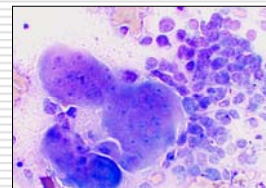
- Metaphyse
 - Mikrotraumen
 - der am meisten belasteten Knochen
 - der Knochen mit spät schließenden Wachstumsfugen

Ätiologie (2)

- Diaphyse
 - Frakturen
 - Osteosynthese, Metallimplantate
 - Fremdkörper
 - Wunden
 - insbesondere in Verbindung mit Infektionen

Biologisches Verhalten

- lokal destruktiv und infiltrativ
- früh metastasierend
 - hämatogen
 - Lunge zu 90 %
 - andere Knochen etc.
 - lymphogen in 10 %



Klinisches Bild

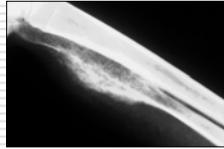
- Lahmheit
- Schwellung
- oftmals über Monate beobachtet
- pathologische Fraktur
- Störung des Allgemeinbefindens

Labordiagnostik Blut

- Alkalische Phosphatase (Serumaktivität erhöht)
- Leukozytose (Neutrophilie und Monozytose) möglich
- Thrombozytopenie möglich, selten

Röntgen

- 2 Ebenen
- Osteolyse und Knochenproliferation
- Auflösung der Kortikalis typisch



- Codmansches Dreieck und „Sun-burst“-Phänomen s.u.

Röntgen

- Sun Burst-Phänomen
- Codmansches Dreieck



- Osteomyelitis

Kessler M 1999

Röntgenologische Differenzialdiagnose

- andere primäre und sekundäre Tumoren
- bakterielle Osteomyelitis
- mykotische Osteomyelitis
- degenerative Knochenläsionen
- reparative Knochenläsionen
- autoimmune Knochenläsionen

Diagnose

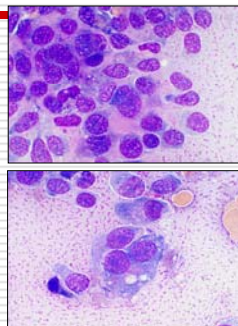
- Verdacht
 - Klinik
 - Röntgen



Kessler M, 1999

Diagnose

- Diagnose allein durch **Histologie** / Zytologie
 - Inzision oder Biopsiekanüle
 - Stelle mit Lyse + Proliferation
 - im Zentrum des Tumors und auch peripher



Diagnostische Wertigkeit der Zytologie

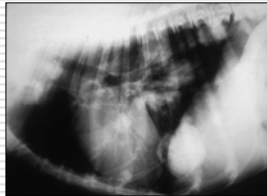
- Sensitivität 67 %
- Spezifität 75 %

Friedrichs et al. VCS 2006

Staging

□ Fernmetastasen

- Lunge
 - Röntgen 3 Ebenen
- Skelett
 - Röntgen
 - Szintigraphie
 - MRI, CT



□ Lymphknoten

- Lymphknoten untersuchen, ggf. Feinnadelaspiration

Prognose

- schlecht ohne Therapie
 - Euthanasie wegen Schmerzen oder Fraktur
- 3 – 7 Monate mediane Überlebenszeit nach alleiniger Amputation
 - 10 % mehr als 1 Jahr
- 9 - 13 Monate mediane Überlebenszeit nach Amputation + Chemotherapie
 - 50 % mehr als 1 Jahr
 - 10 - 30 % mehr als 2 Jahre

Prognose

- negativer prognostischer Faktor
 - Proteinurie
- günstiger prognostischer Faktor
 - Lokalisation an Radius
- kein Einfluss
 - pathologische Fraktur

Limp Sparing

= Gliedmaßenerhaltung

- Ersatz des tumorösen Knochens durch ein „Allograft“



Kessler M, 1999

Limp Sparing

□ Probleme:

- keine Verlängerung der Überlebenszeit in Folge frühzeitiger Metastasen
- hohe Infektionsgefahr
- lokale Rezidive



Chemotherapie

- nur adjuvant zur Tumorresektion sinnvoll, solange keine Metastasen sichtbar
- 1 Woche post-OP
- Wirkstoffe für Mono- und Kombinationstherapie
 - Cisplatin
 - Doxorubicin
 - Carboplastin



Kombination Doxorubicin & Cisplatin
(Ogilvie und Moore, 1995)

Tag	Doxorubicin	Cisplatin
1	X	
22		X
43	X	
64		X

Carboplatin

Cisplatin & Doxorubicin
Canines Osteosarkom

Tag	Cisplatin	Doxorubicin
1	X	
2		X
22	X	
23		X

Carboplatin

insgesamt 4 Zyklen
Chun R et al. J Vet Intern Med 2000;14:495-498

Cisplatin & Doxorubicin
Canines Osteosarkom

Cisplatin	50 mg/m ²	Diurese!
Doxorubicin	15 mg/m ²	
Carboplatin	ca. 250 mg/m ²	

insgesamt 4 Zyklen
Chun R et al. J Vet Intern Med 2000;14:495-498

Doxorubicin & Carboplatin-Kombination bei
OSA kein Vorteil

Authors: D Bailey, H Erb, L Williams, D Ruslander, M Hauck
Title: Carboplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of appendicular osteosarcoma in the dog
Full source: Journal of Veterinary Internal Medicine, 2003, Vol 17, Iss 2, pp 199-205

Abstract: Twenty-four client-owned dogs with histologically diagnosed appendicular osteosarcoma (OSA) and no evidence of gross metastatic disease were treated with amputation or limb salvage followed by combination chemotherapy consisting of carboplatin (175 mg/m² IV, day 1) and doxorubicin (15 mg/m² IV, day 2) given on a 21-day cycle for a maximum of 4 cycles. Hematologic and gastrointestinal adverse effects were graded according to National Cancer Institute guidelines. Thoracic radiographs were obtained before the 3rd chemotherapy cycle and then every 2 months. Median disease-free interval was 195 days (95% confidence interval 111-228 days) and median survival was 235 days (95% confidence interval 150-283 days). Two patients required dose reductions: 1 for grade 3 thrombocytopenia and 1 for grade 3 adverse gastrointestinal effects. Patients with a longer duration of clinical signs before definitive diagnosis and surgery (greater than 30 days) were more likely to develop progressive disease and to die or be euthanized because of progressive disease on any day; hazard ratios were 3.0 (P = .02) and 3.7 (P = .02), respectively. In conclusion, although this combination chemotherapy protocol was well tolerated, **it did not provide any improvement over historical single-agent protocols.**

Lokoregionale Therapie

bei extremitätenerhaltender Therapie

- Cisplatin-Injektion (ohne OP)
- Cisplatin-„Schwamm“
- Methotrexat im Knochenzement (Palacos®)

Immuntherapie

- kein Medikament mit nachgewiesenem Erfolg auf dem Markt

- L-MTP-PE nicht im Handel

Radiotherapie

- OSA weitgehend strahlenresistent
- palliativ bei Tumor mit wenig Osteolyse
- 3 Fraktionen à 10 Gy (Tag 0, 7, 21)
- 5 Fraktionen à 4,5 Gy (täglich)

- < 4 Monate mediane Überlebenszeit ohne OP und ohne Chemotherapie

- systemische Chemotherapie anzuraten

Palliative Therapie Bisphosphonate

- Alendronat (Fosamax®)
0,25 mg/kg PO alle 24h
14 (N1) 10-mg-Tabletten = € 30,10
- 2 Fälle Überlebenszeit 10 und 12 Monate

- Anti-Osteoklasten-Aktivität
 - Apoptose von Osteoklasten und wahrscheinlich auch von malignen Osteoblasten
 - Veränderung des Mikroenvironment
 - Inhibition der Freisetzung von „bone-derived growth factors“
 - „transforming growth factor-beta“
 - „insulin-like growth factor“

- Tomlin JL, Sturgeon C, Pead MJ, et al. Use of the bisphosphonate drug alendronate for palliative management of osteosarcoma in two dogs. Vet Rec 2000;147:129-32.

Palliative Therapie Bisphosphonate

- Etidronat 10 bis 20 mg/kg/12h p.o. alle 6 bis 8 Wochen
 - Etidronat „200mg®“ und Didrone®-Tabletten 200mg und Diphos® 200mg

- Pamidronat (Aredia®) 1,3 bis 1,5 mg/kg iv. alle 6 bis 8 Wochen
 - Aredia®: 1 Inj.-Fl. (N1) 15 mg € 82,00

Couto, 2004

Resektion von Lungenmetastasen

- möglich
- falls nur 1 – 2 Metastasen
- in ca. 50 % erneut Metastasen nach 3 Monaten

Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma

Ann Surg Oncol. 2005 Dec;12(12):1073-83. Epub 2005 Oct 28.
Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma.

[Lascelles BD](#), [Dernell WS](#), [Correa MT](#), [Lafferty M](#), [Devitt CM](#), [Kuntz CA](#), [Straw RC](#), [Withrow SJ](#).

Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, NC 27606, USA. duncan_lascelles@ncsu.edu

BACKGROUND: Limb-salvage surgery and adjuvant chemotherapy are performed as a treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. Approximately 50% of dogs that undergo limb-salvage surgery develop postoperative surgical wound infections. Postoperative surgical infections may affect survival in cancer patients. The purposes of this study were to examine the effect of surgical wound infection on survival, local recurrence, and metastasis in relation to other prognostic factors for dogs with spontaneous osteosarcoma treated with limb-salvage surgery. **METHODS:** Forty-seven client-owned dogs with osteosarcoma of the distal radius were treated with limb-salvage surgery and adjuvant chemotherapy—either carboplatin or carboplatin and doxorubicin. Hazard ratios were estimated by using the Cox proportional hazard model, and survival functions were estimated by using the Kaplan-Meier product-limit life-table method. **RESULTS:** Of the 47 dogs in this study, 32 (68%) developed a postoperative wound infection. Infection, dog weight, and extent of the primary tumor (percentage of length) significantly affected survival, and infection and percentage of length significantly affected time to metastasis. None of the variables considered in this study affected local recurrence. Dogs that were diagnosed with an infection were less likely to die (hazard ratio, .446), and dogs with greater body weight and greater percentage length involvement were more likely to die (hazard ratios of 3.37 and 3.66, respectively).

CONCLUSIONS: In dogs with osteosarcoma treated with limb-salvage surgery, infection has a positive influence on survival, as does a smaller initial length of radius involved and lower body weight.

Axiale Osteosarkome

Lokalisation axialer OSA

- 27 % Mandibula
- 22 % Maxilla
- 21 % übrige Schädelknochen

- 15 % Wirbelsäule
- 10 % Rippen
- 5 % Becken



Kessler M. 1999

Röntgen

- heterogenes Bild
- teilweise überwiegend osteolytisch oder osteoproliferativ

- CT hilfreich zur Bemessung der Ausdehnung

Kieferknochen

- Mandibel- und Maxillaosteosarkom
 - Metastasen spät oder seltener

 - frühzeitige Mandibelektomie mit wahrscheinlich besserer Prognose als appendikuläres OSA

- Maxillektomie
 - zuvor per CT OP-Planung