

Osteosarkom: kein Vorteil durch Zoledronsäure

Da die Prognose rezidivierter und/oder metastasierter Osteosarkome weiterhin schlecht ist, lag es nahe, hier den Stellenwert von Zoledronat als Zusatz zu einer klassischen Chemotherapie und Chirurgie zu untersuchen.

In der Phase-III-Studie OS2006 erhielten 318 Patienten im Alter von 5-50 (median 15,5) Jahren mit neu diagnostiziertem klassischem High-grade-Osteosarkom eine Standardchemotherapie: Patienten unter 18 Jahren auf Basis von

Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX), über 25-Jährige Doxorubicin/Ifosfamid/Cisplatin, 18- bis 25-Jährige nach Wahl der Therapeuten. Die Patienten wurden randomisiert der Zoledronat- (n = 160) oder Kontrollgruppe (n = 158) zugeord-

net. Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben bis zum Auftreten von Lokalrezidiven, Fernmetastasen, Progress oder Tod.

Die Studie wurde nach der zweiten geplanten Interimsanalyse nach median 3,9 Jahren gestoppt. Die Rate für das ereignisfreie 3-Jahres-Überleben betrug für den Zoledronat-Arm 57,1 %, für die Kontrollgruppe 63,4 %. Das Risiko eines Therapieversagens wurde durch Zoledronat nicht reduziert, es war sogar etwas höher – mit einer Hazard Ratio von 1,36, allerdings nicht signifikant ($p = 0,094$). In keiner der analysierten Subgruppen konnte ein Vorteil für die Zugabe von Zoledronat nachgewiesen werden (Abb. 1). Warum das im Widerspruch zu den präklinischen Untersuchungen so ist, bleibt unklar.

Fazit: Diesen Ergebnissen zufolge kann man bei Patienten mit klassischem High-grade-Osteosarkom eine Therapie mit Zoledronat als Zusatz zur Chemotherapie nicht empfehlen. *Brigitte Schalhorn*

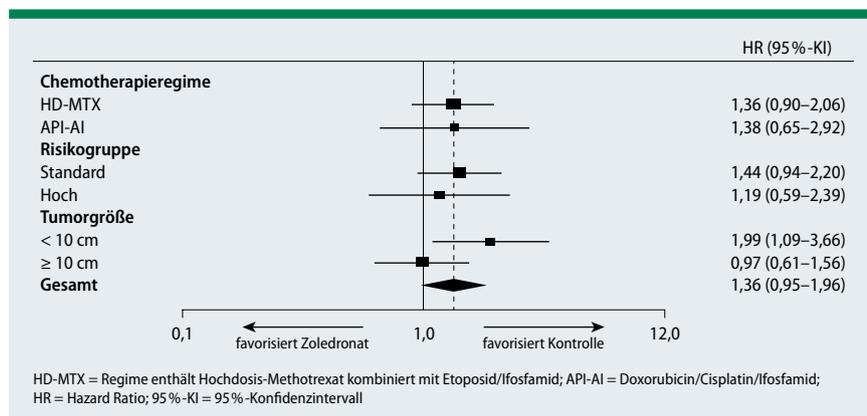


Abb. 1: Ereignisfreies Überleben in Subgruppen (Auswahl)

Piperno-Neumann S et al. Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1070-80.

Postoperative Chemotherapie beim Osteosarkom

In der EURAMOS-1-Studie ging man der Frage nach, ob eine intensiviertere postoperative Chemotherapie bei Patienten mit High-grade-Osteosarkom das ereignisfreie Überleben verbessern kann, auch wenn der Tumor nur schlecht auf eine präoperative Chemotherapie angesprochen hat.

Mit einer Chemotherapie lässt sich beim High-grade-Osteosarkom ein ereignisfreies 3-Jahres-Überleben von 60–70 % erreichen. Neben der Metastasierung ist vor allem das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie entscheidend. An der internationalen Phase-III-Studie EURAMOS-1 nahmen 618 höchstens 40 Jahre alte Patienten mit neu diagnostiziertem, operablem High-grade-Osteosarkom teil, die auf eine präoperative Chemotherapie schlecht angesprochen hatten ($\geq 10\%$ Resttumor). Sie erhielten postoperativ randomisiert entweder Cisplatin plus Doxorubicin sowie

3 Wochen danach Methotrexat (MAP) oder MAP plus Ifosfamid (14 g/m^2) und Etoposid (100 mg/m^2 pro Tag an den Tagen 1–5; MAPIE). Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS) in der Intention-to-treat-Population.

193 Patienten starben, das EFS unterschied sich zwischen beiden Armen nicht (Hazard Ratio [HR] 0,98, 95%-Konfidenzintervall [95% -KI] 0,78–1,23). So betrug die Rate für das EFS nach 3 Jahren bei den Patienten mit lokal begrenzter Krankheit in der MAP-Gruppe 60 %, in der MAPIE-Gruppe 57 % (HR 1,03, 95% -KI 0,81–1,33; $p = 0,80$). Bei

den Patienten mit metastasierter Krankheit betrug das 3-Jahres-EFS 24 % in der MAP- und 18 % in der MAPIE-Gruppe.

Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Neutropenie (89 % in der MAP- vs. 90 % in der MAPIE-Gruppe), Thrombozytopenie (78 vs. 83 %) und febrile Neutropenie (50 vs. 73 %).

Fazit: Die Ergebnisse stützen die Addition von Ifosfamid und Etoposid zur postoperativen Chemotherapie bei Patienten mit schlecht ansprechendem Osteosarkom nicht. Die zusätzliche Therapie erhöhte die Toxizität, ohne das EFS zu verbessern. Neue Strategien sind bei diesen Patienten gefragt. *Kathrin von Kieseritzky*

Marina NM et al. 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.