[redacted]

Arzt für Kinder- und Jugendmedizin

- Kinder-Hämatologie und –Onkologie -

[redacted]

[redacted]

Gutachten für

[redacted]

Global Head of Synthesis Platform Organic Phosphorus Compounds and Complexing Agents

Head of R&D Mohsdorf

Zschimmer & Schwarz Mohsdorf Gmbh & Co. KG

[redacted]

[redacted]

Erstellt: 06.11.23

Anzahl der Seiten: 18

Inhalt des Auftrags und Zweck des Gutachtens

Abschätzung des möglichen Einflusses von Ethylendiamintetra(methylenphosphonsäure) auf die Entstehung von Osteosarkomen: Auftrag des Gutachtens war es, den Kenntnisstand zum Einfluss externer Einflussfaktoren auf die Osteosarkomentstehung beim Menschen darzulegen und vor diesem Hintergrund die mögliche Auswirkung von Ethylendiamintetra(methylenphosphonsäure) und deren Salzen auf die Entstehung von Osteosarkomen zu beurteilen. Das entsprechende Gutachten wurde unparteiisch und nach bestem Wissen und Gewissen erstattet,

Insbesondere waren auf Wunsch des Auftraggebers folgende Fragen zu bearbeiten:

1. •Wodurch werden genetische Modifikationen, die zur Auslösung und Entwicklung von Osteosarkomen führen, bedingt bzw. verursacht? Gibt es z. B. bestimmte Risikogruppen, die genetisch vorbelastet sind? Ist das auch auf Ratten, Mäuse usw. übertragbar?
2. •Welche chemischen Strukturen oder welche strukturellen Besonderheiten von chemischen Substanzen können als Auslöser für Krebs, speziell Osteosarkome, in Frage kommen?
3. •Ist etwas bekannt über die Wirkungsweise der chemischen Substanzen, die erwiesenermaßen bei der Entstehung von Osteosarkomem beteiligt sind?
4. •Welche Eigenschaften der EDTMP sind aus pharmakologischer, biochemischer und medizinischer Sicht besonders wichtig?
5. •Sind die durchgeführten Tests zur Gentoxizität ausreichend und schlüssig und beweisen, dass EDTMP nicht zur Veränderung von Genen führt, oder sind die angeführten Zweifel berechtigt?
6. •Welche zusätzlichen Tests sind Ihrer Ansicht nach erforderlich, um Gewissheit über die pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften von EDTMP in diesem Zusammenhang zu erlangen?

7. •Sind die Tierversuche in dieser Form tatsächlich auf den Menschen übertragbar?

Antworten und Einschätzung der Sachlage

Hintergründe zur Osteosarkomerkrankung

Das Osteosarkom gilt als häufigster primärer Knochentumor des Menschen, ist mit einer Inzidenz von 2-3/Mio./Jahr aber immer noch eine sehr seltene Erkrankung. Es befällt bevorzugt Jugendliche und junge Erwachsene und bei diesen hauptsächlich die Metaphysen der langen Röhrenknochen. Tumoren des Rumpfes oder craniofacialer Lokalisation kommen hauptsächlich bei älteren Erwachsenen vor. Der Tumor zeichnet sich durch eine sehr ausgeprägte Metastasierungstendenz aus, die überwiegend die Lunge, seltener das Skelett und noch seltener andere Körperregionen betrifft. Früher galt die Prognose des Osteosarkoms nach alleiniger Lokaltherapie, in der Regel Amputation der befallenen Extremität, als nahezu infaust. Therapie der Wahl ist heute die Kombination aus lokaler Chirurgie und systemischer Chemotherapie, mit der 60% - 70% der primär noch nicht erkennbar metastasierten Tumoren dauerhaft geheilt werden können (BEIRD 2022).

Beantwortung der Fragen

Ad 1a: Wodurch werden genetische Modifikationen, die zur Auslösung und Entwicklung von Osteosarkomen führen, bedingt bzw. verursacht?

Einführung

Nach derzeitigem Kenntnisstand tritt die überwiegende Mehrzahl aller Osteosarkome sporadisch und ohne erkennbare Gründe auf (BEIRD 2022, BIELACK 2016, OTTOVIANI 2009). Dennoch gibt es einige prädisponierende Faktoren, die mit seiner Entstehung in Verbindung gebracht werden können oder im Einzelfall auch müssen.

Genetische Prädipositionsfaktoren

Genetische Faktoren, die zur Entwicklung von Osteosarkomen führen können, können zum einen angeboren sein („Tumor-Prädispositionssyndrome“). Bekanntestes Beispiel ist vermutlich das durch angeborene RB1-Mutationen bedingte Retinoblastom, ein Augentumor des Säuglings, der meist sehr früh im Säuglingsalter und oft angeboren und häufig bilateral auftritt. Patienten mit Retinoblastomen haben ein etwa 500-fach erhöhtes Risiko, im Verlauf auch an Osteosarkomen zu erkranken (HAMEED 2018, MOLL 1997, TURAKA 2012)

Bekanntestes und vermutlich häufigstes genetisches Syndrom, das zur Osteosarkomentstehung prädisponiert, ist aber das sog. Li-Fraumeni Syndrom, dass durch kongenitale Mutationen des p53-Tumor-Suppressor-Gens verursacht wird (MAI 2017, KRATZ 2017). Solche Mutationen können zur Entstehung diverser maligner solider Tumoren, in geringerem Ausmaß auch zur Entstehung hämatologischer Neoplasien, führen. Das Osteosarkom ist bei jungen Menschen der eindeutig häufigste durch das Syndrom begünstigte solide Tumor.

Auch eine Reihe weiterer angeborener genetischer Syndrome kann die Osteosarkomentstehung begünstigen, z. B. durch Helicase-Defekte. Zu nennen sind hier besonders das Rothmund-Thompson Syndrom, verursacht durch RECQL4-Mutationen, das Werner Progerie-Syndrom mit WRN-Mutationen oder aber das Bloom Syndrom mit Mutationen des BLM-Genes, das ebenfalls für eine RecQ-Helicase codiert (HAMEED 2018).

Zusammengefasst gibt es verschiedenste angeborene genetische Syndrome, die die Osteosarkom-Entstehung begünstigen können. In der Summe sind nach heutigem Kenntnisstand wahrscheinlich 10% - über 20% aller Osteosarkompatienten von solchen genetischen Prädispositionen betroffen (MIRABELLO 2020).

<u>Strahlenexposition</u>

Genomische Alterationen, die mit der Osteosarkomentstehung in Verbindung gebracht werden, können auch durch physikalische Einflüsse auf das Genom – Strahlenexposition –

oder chemische Einflüsse auf dasselbe – alkylierende Substanzen – ausgelöst werden (REULEN 2021).

Strahlenexposition des Knochens, insbesondere, aber nicht ausschließlich zum Zeitpunkt des Haupt-Wachstumsschubs eines Individuums, ist als für Osteosarkome prädisponierendes Ereignis gesichert (CARUSO 2019, LE VU 1998, OTTOVIANI 2009, PATEL 2000). Vermutlich gilt hier die „linear dose, no threshold“ Hypothese, d. h. jede noch so kleine Strahlenexposition erhöht das Osteosarkomrisiko, die Gefahr steigt mit der Dosis linear an.

Genannt werden sollen zwei historische Beispiele „interner“ bzw. „externer“ Strahlenexposition, aus denen die Möglichkeit der radiogenen Begünstigung der Osteosarkomentstehung deutlich werden soll:

1. „Radium Girls“: Im frühen 20. Jahrhundert wurden z. B. die Leuchtzeiger von Uhren durch Bemalung mit Radium, einem radioaktiven Element, zum Leuchten gebracht. Aufgetragen wurde die radioaktive Farbe von jungen Damen, den sog. „Radium Girls“. Sie erkranken in der Folgezeit stark gehäuft an craniofacialen Osteosarkomen (CLARK 1997).
2. Hiroshima und Nagasaki: Unter den Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki fand sich später eine deutlich erhöhte Osteosarkominzidenz (SAMARTZIS 2011).

Häufiger als akzidentielle Strahlenexposition ist aber heutzutage die Strahlenexposition durch therapeutische Bestrahlung. Die Gefahr der Osteosarkominduktion besteht hier zum einen in, relativ gesehen, geringerem Ausmaß durch externe diagnostische Strahlenbelastung (z. B. Röntgenuntersuchung, Computertomographie), zum anderen in höherem Ausmaß durch therapeutische Radiatio, wie sie insbes. in der Krebstherapie eingesetzt wird. Das Risiko für die Osteosarkom-Entstehung steigt dabei mit zunehmender Bestrahlungsdosis sowie mit dem zunehmenden Volumen des bestrahlten Knochenareals

an. Bekannte Beispiele für die nicht ganz seltenen strahleninduzierten Osteosarkome (BIELACK 1999) sind z. B. sekundäre Osteosarkome nach Bestrahlung wegen eines Ewing Sarkoms (BIELACK 2023) oder sekundäre Thorax-Osteosarkome nach Bestrahlung wegen Brustkrebs (NOH 2012, RIBEIRO 2023),

Hormone

Als zumindest möglich bis wahrscheinlich gilt die Erhöhung des Osteosarkomrisikos durch Wachstumshormon-Applikation und Variationen des Oestrogen-Metabolismus (MUSSELMAN 2012, POIDVIN 2018) während der Phase des noch nicht abgeschlossenen Körperwachstums. Erklärbar ist dies indirekt durch die Tatsache, dass Knochenwachstum allgemein mit dem Osteosarkom-Risiko verknüpft werden kann (GIANFERANTE 2023). Hormone, die das Wachstum nicht beeinflussen, werden mit der Osteosarkom-Entstehung nicht in Verbindung gebracht.

Wachstum

Neben der externen Zufuhr von Wachstumshormon ist das Längenwachstum eines Menschen indirekt auch von seiner genetischen Konstitution abhängig. Menschen, die ein erhöhtes Körperwachstum aufzeigen, haben unabhängig von dessen Grund ganz allgemein ein mäßig erhöhtes Risiko, an Osteosarkomen zu erkranken. ist (GIANFERANTE 2023, TROISI 2011). Nicht nur die seltenen Riesenwuchssyndrome sind hier betroffen. Dies wird z. B. dadurch deutlich, dass Knaben – im Schnitt größer als Mädchen – im Vergleich ein höheres Osteosarkomrisiko aufweisen (Verhältnis etwa 60%:40%) (BEIRD 2022). Auch tritt der Altersgipfel der Inzidenz bei weiblichen Menschen einige Jahre früher auf als bei männlichen Personen, korrelierend mit dem etwas frühzeitigeren Haupt-Wachstumsschub bei Mädchen (BEIRD 2022). Zudem tritt das Osteosarkom junger Menschen bevorzugt genau an jenen Körperregionen auf, die im Verlaufe der Pubertät besonders stark wachsen: Distales Femur, proximale Tibia und proximaler Humerus sind die drei Haupt-Manifestationsorte junger Menschen im Wachstumsalter (BEIRD 2022). Ist das

Längenwachstum aber abgeschlossen, so nimmt der Anteil der Osteosarkome des Körperstammes stark zu und gleicht sich dem der Extremitätenosteosarkome an (BIELACK 2023, DUCHMAN 2015, FERRARI 2018).

Sonstige chemische Substanzen

Als gesichert gelten darf eine Erhöhung des Malignomrisikos im Allgemeinen durch alkylierende Substanzen (ZAHNREICH 2021). Dies betrifft wahrscheinlich auch die Sarkome als Gruppe, damit auch das Osteosarkom. Als *viel höher* ist aber das Risiko der durch alkylierende Substanzen induzierten myelodysplastischen Syndrome und akuten myeloischen Leukämien einzustufen (MORTON 2019). Eine isolierte Erhöhung des Osteosarkomrisikos ist durch alkylierende Substanzen *nicht* zu erwarten.

In den vergangenen Jahren wurde, basierend auf Rattenmodellen, über einen möglichen Einfluss des rekombinanten humanen Nebenschilddrüsenhormons (PTH) Teriparatid auf die Osteosarkominzidenz berichtet. Aktuelle Analysen kommen zum Ergebnis, dass die Applikation von Teriparatid *nicht* mit der Inzidenz von Osteosarkomen verknüpft ist (ABDULELAH 2023, GILSENAN 2021). Eine entsprechende Warnung vor diesem früher vermuteten Risiko im US-amerikanischen Zulassungstext wurde daher entfernt (KREGE 2022).

Bislang konnte m. W. nicht eindeutig belegt werden, dass eine Exposition zu sonstigen (nicht-radioaktiven) Substanzen die Osteosarkom-Entstehung positiv oder negativ beeinflussen kann.

Ad 1b: Gibt es z. B. bestimmte Risikogruppen, die genetisch vorbelastet sind?

Das Osteosarkom tritt, wie aus 1a folgt, bei bestimmten, genetisch vorbelasteten Menschen häufiger auf als in der Vergleichspopulation. Zu unterscheiden sind hier die oben angeführten angeborenen Osteosarkom-Prädispositionssyndrome, oft im Rahmen weitergehender Krebsprädispositionen, von den erworbenen Osteosarkom-Risiken.

Ad 1c: Ist das auch auf Ratten, Mäuse usw. übertragbar?

Prinzipiell trifft oben Ausgeführtes nach aktuellem Kenntnisstand auch auf Tiere zu. Die Wertigkeit, die verschiedene Einflüsse hier auf die Osteosarkom-Entstehung haben können, sind hier jedoch je nach Spezies höchst divergent (GUIJARRO 2014).

Ad 2: Welche chemischen Strukturen oder welche strukturellen Besonderheiten von chemischen Substanzen können als Auslöser für Krebs, speziell Osteosarkome, in Frage kommen?

Aus dem unter 1a Ausgeführten soll deutlich werden, dass insbes. alkylierende Substanzen für die Krebsentstehung im Allgemeinen und damit wohl auch von Sarkomen, auch Osteosarkomen, verantwortlich gemacht werden können. Es muss aber noch einmal betont werden, dass der Einfluss auf die Leukämogenese um ein Vielfaches höher eingeschätzt werden muss.

(Einschränkend muss hier festgestellt werden, dass der Gutachter kein Chemiker und sein Wissen über chemische Strukturen bestimmter Substanzen nicht annähernd mit dem eines solchen vergleichbar ist).

Ad 3: Ist etwas bekannt über die Wirkungsweise der chemischen Substanzen, die erwiesenermaßen bei der Entstehung von Osteosarkomen beteiligt sind?

Chemische Substanzen, die alkylierende Eigenschaften besitzen, können das Risiko der Entstehung von Osteosarkomen erhöhen (vermutlich, s. o.).

Chemische Substanzen, die direkt oder indirekt zu einer Verstärkung des Knochenwachstums führen, können das Risiko der Entstehung von Osteosarkomen erhöhen (gesichert, s. o.).

Chemische Substanzen, die radioaktiv markiert sind, können das Risiko der Entstehung von Osteosarkomen erhöhen (gesichert, s. o.).

Ad 4: Welche Eigenschaften der EDTMP sind aus pharmakologischer, biochemischer und medizinischer Sicht besonders wichtig?

Hier ist im Zusammenhang mit der möglichen Begünstigung der späteren Knochentumoren ganz eindeutig die deutliche Anreicherung von EDTMP in Osteoid, also unreifem Knochen, zu nennen. So können Knochenumbauprozesse sichtbar gemacht und optimalerweise auch beeinflusst werden. Dies macht man sich sowohl beim diagnostischen wie auch beim „therapeutischen Szintigramm“, z. B. mit 153^{Sm}EDTMP (153-Samarium Ethylen-Diamin-Tetramethylethylen-Phosphat), zu Nutze (MURRAY 2021, SMITH 2021). Es wird jeweils ein radioaktiver Tracer an das Phosphonat gebunden, der sich durch diese Bindung mit diesem bevorzugt im unreifen Knochen anreichert. Verschiedene Knochenumbauprozesse können derart sichtbar gemacht werden, was in der Nuklearmedizin zum breiten Einsatz kommt (nicht nur bei bösartigen Knochenprozessen). Therapeutisch wird dieser Effekt z. B. zur lokalen Bestrahlung von Knochenmetastasen, besonders beim Prostatakarzinom, genutzt (MURRAY 2021). Zu beachten ist, dass das Phosphonat lediglich wegen seiner Anreicherung im Knochen genutzt wird. Selbst wird es nicht therapeutisch wirksam. Die eigentliche Bestrahlung erfolgt durch den daran gebundenen, radioaktiven Tracer.

Ad 5: Sind die durchgeführten Tests zur Gentoxizität ausreichend und schlüssig und beweisen, dass EDTMP nicht zur Veränderung von Genen führt, oder sind die angeführten Zweifel berechtigt?

Diese Frage ist für mich, da beruflich und wissenschaftlich klinisch tätig, letztendlich nicht mit ausreichender Sicherheit zu beantworten. Die mir bekannten medizinischen Indikationen, bei denen nicht radioaktiv markiertes EDTMP eingesetzt wird, haben m. W. jedoch keinerlei Sorge aufkommen lassen, dass die Substanz beim Menschen möglicherweise karzinogene Potenz aufweise.

Ad 6: Welche zusätzlichen Tests sind Ihrer Ansicht nach erforderlich, um Gewissheit über die pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften von EDTMP in diesem Zusammenhang zu erlangen?

Ich kann aus klinischer Sicht keine Notwendigkeit für zusätzliche Untersuchungen in diesem Zusammenhang erkennen.

Ad 7: Sind die Tierversuche in dieser Form tatsächlich auf den Menschen übertragbar?

Tierversuche sind beim Osteosarkom wahrscheinlich (nur) zum Teil auf den Menschen übertragbar. Sie werden aber immer wieder, zum Teil in Ermangelung geeigneterer, besserer Modelle, durchgeführt. Zu beachten ist, dass die Epidemiologie des Osteosarkoms bei verschiedenen Tierarten sehr heterogen und zum Teil auch sehr stark von der beim Menschen abweichend ist (GUIJARRO 2014). Als Beispiel mögen hier Hunde gelten: Bei sehr großen Hunderassen gehören die Osteosarkome nicht etwa – wie beim Menschen - zu den sehr seltenen Krebserkrankungen, sondern zu den häufigsten bösartigen Tumoren überhaupt. Anders als beim Menschen treten sie nicht vor allem in den unteren Extremitäten – beim Hund den Hinterläufen – auf, sondern in den oberen – beim Hund den Vorderläufen (BECK 2022, JARVIS 2021, MAKIELSKI 2019).

Zu beachten sind auch die sehr variierenden Lebensdauern verschiedener Tierarten, die eine Langzeit-Beobachtung und somit das Erkennen später Ereignisse oft unmöglich machen. Auch weicht das Metastasierungsmuster von Osteosarkomen bei verschiedenen Tiergattungen u. U. erheblich voneinander und auch vom Menschen ab (JARVIS 2021). Die hier beobachtete, sehr starke Lungenwendigkeit der Metastasen findet sich längst nicht bei allen Tierarten in gleichem Maße. Nichtsdestotrotz stellen Tierversuche mangels anderer, geeigneterer Alternativmodelle auch beim Osteosarkom ein oft genutztes Hilfsmodell dar

Einschätzung einer möglichen Auswirkung der EDTMP-Exposition auf die Osteosarkomentstehung

Direkte Bezüge zu einer möglichen Korrelation von EDTMP oder anderer Aminomethylenphosphonate und der Osteosarkomentstehung sind bislang nicht Gegenstand veröffentlichter wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen. Aufgrund der belegten Analogie der EDTMP und der Hydroxy-Bisphosphonate im Adsorptionsverhalten und der Chelatbildung ist es statthaft, die Vielzahl der Studien und Publikationen zu Hydroxy-Bisphosphonaten auf EDTMP zu übertragen. In der Fachliteratur findet sich kein Hinweis, der eine solche Assoziation oder gar Kausalität belegen würde (HEYMANN 2020).

Zusammenfassung und Wertung

Die Osteosarkominzidenz ist niedrig. Sie variiert mit verschiedensten genetischen, biologischen und externen Einflussfaktoren. Die Verwendung nicht radioaktiv markierter Aminomethylenphosphonate und Hydroxy-Bisphosphonate ist bislang, trotz umfangreicher Untersuchungen zum Auftreten dieses Tumors, beim Menschen m. W. nicht mit dessen Inzidenz in Verbindung gebracht worden

Literatur

- *Abdulelah AA, Haddad BI, Alhajahjeh AA, AlQirem LM, El-Amayreh L. The Risk of Developing Osteosarcoma After Teriparatide Use: A Systematic Review. Orthop Res Rev. 2023;15:191-198. doi: 10.2147/ORR.S408718*
- *Beck J, Ren L, Huang S, Berger E, Bardales K, Mannheimer J, Mazcko C, LeBlanc A. Vet Canine and murine models of osteosarcoma. Pathol. 2022 May;59(3):399-414. doi: 10.1177/03009858221083038.*
- *Beird HC, Bielack SS, Flanagan AM, Gill J, Heymann D, Janeway KA, Livingston JA, Roberts RD, Strauss SJ, Gorlick R. Osteosarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2022 Dec 8;8(1):77. doi: 10.1038/s41572-022-00409-y*
- *Bielack SS, Blattmann C, Hassenpflug W, Kager L, Kuhne T, Kevric M, Schlegel PG, Mettmann V, Sorg B, Hecker-Nolting S. Osteosarcoma Arising After Ewing Sarcoma or Vice Versa: A Report of 20 Affected Patients from the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). Anticancer Res. 2023 Nov;43(11):4975-4981. doi: 10.21873/anticanres.16696.*
- *Bielack SS, Hecker-Nolting S, Blattmann C, Kager L. Advances in the management of osteosarcoma. F1000Res. 2016 Nov 25;5:2767. doi: 10.12688/f1000research.9465.1.*
- *Bielack SS, Kempf-Bielack B, Heise U, Schwenzer D, Winkler K. Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1164. doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1164.*
- *Bielack SS, Lindner LH, Egerer G, Benzler K, Blattmann C, Grube M, Hahn D, Kager L, Kühne T, Mettmann V, Reichardt P, Hecker-Nolting S. Osteosarcomas in older adults: A report from the Cooperative Osteosarcoma Study Group. J Geriatr Oncol. 2023 Apr;14(3):101445. doi: 10.1016/j.jgo.2023.101445.*
- *Clark, C., Radium girls: women and industrial health reform, 1910-1935. University of North Carolina Press, 1997*

- *Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database. Cancer Epidemiol. 2015 Aug;39(4):593-9. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.001.*
- *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 M, Gambarotti M, Tunn PU, Jebsen NL, Cesari M, von Kalle T, Ferraresi V, Schwarz R, Bertulli R, Kasparek AK, Grignani G, Krasniqi F, Sorg B, 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 Jan-Feb;104(1):30-36. doi: 10.5301/tj.5000696.*
- *Gianferante DM, Moore A, Spector LG, Wheeler W, Yang T, Hubbard A, Gorlick R, Patiño-Garcia A, Lecanda F, Flanagan AM, Amary F, Andrulis IL, Wunder JS, Thomas DM, Ballinger ML, Serra M, Hattinger C, Demerath E, Johnson W, Birmann BM, De Vivo I, Giles G, Teras LR, Arslan A, Vermeulen R, Sample J, Freedman ND, Huang WY, Chanock SJ, Savage SA, Berndt SI, Mirabello L. Genetically inferred birthweight, height, and puberty timing and risk of osteosarcoma. Cancer Epidemiol. 2023 Aug 16:102432. doi: 10.1016/j.canep.2023.102432.*
- *Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. J Bone Miner Res. 2021 Feb;36(2):244-251. doi: 10.1002/jbmr.4188.*
- *Guijarro MV, Ghivizzani SC; Gibbs CP: Animal models in osteosarcoma. Front Oncol 2014; 4. doi: 10.3389/fonc.2014.00189*
- *Hameed M, Mandelker D. Tumor Syndromes Predisposing to Osteosarcoma. Adv Anat Pathol. 2018 Jul;25(4):217-222. doi: 10.1097/PAP.0000000000000190.*

- *Heymann MF, Lezot F, Heymann D. Bisphosphonates in common pediatric and adult bone sarcomas. Bone 2020; 139:115523,. doi: 10.1016/j.bone.2020.115523*
- *Jarvis S, Koumadoraki E, Madouros N, Sharif S, Saleem A, Khan S. Non-rodent animal models of osteosarcoma: A review. Cancer Treat Res Commun. 2021;27:100307. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100307.*
- *Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, Hansford JR, Janeway KA, Kohlmann WK, McGee R, Mullighan CG, Onel K, Pajtler KW, Pfister SM, Savage SA, Schiffman JD, Schneider KA, Strong LC, Evans DGR, Wasserman JD, Villani A, Malkin D. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res. 2017 Jun 1;23(11):e38-e45. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0408.*
- *Krege JH, Gilsenan AW, Komacko JL, Kellier-Steele N. Teriparatide and Osteosarcoma Risk: History, Science, Elimination of Boxed Warning, and Other Label Updates. JBMR Plus. 2022 Sep; 6(9): e10665. doi: 10.1002/jbm4.10665*
- *Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C, Diallo I, Vassal G, Bessa E, Campbell S, Panis X, Daly-Schveitzer N, Lagrange JL, Zucker JM, Eschwège F, Chavaudra J, Lemerle J. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. Int J Cancer. 1998 Jul 29;77(3):370-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19980729)77:3<370::aid-ijc11>3.0.co;2-c.*
- *Mai PL, Khincha PP, Loud JT, DeCastro RM, Bremer RC, Peters JA, Liu CY, Bluemke DA, Malayeri AA, Savage SA. Prevalence of Cancer at Baseline Screening in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort. JAMA Oncol. 2017 Dec 1;3(12):1640-1645. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1350.*
- *Makielski KM, Mills LJ, Sarver AL, Henson MS, Spector LG, Naik S, Modiano JF. Risk Factors for Development of Canine and Human Osteosarcoma: A Comparative Review. Vet Sci. 2019 May 25;6(2):48. doi: 10.3390/vetsci6020048*

- *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 May 1;6(5):724-734. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0197*
- *Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. Ophthalmic Genet. 1997 Mar;18(1):27-34. doi: 10.3109/13816819709057880*
- *Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, Linet MS, Sigel BS, Lam CJK, Tucker MA, Curtis RE. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. JAMA Oncol. 2019 Mar 1;5(3):318-325. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5625*
- *Murray I, Du Y. Systemic Radiotherapy of Bone Metastases With Radionuclides. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021 Feb;33(2):98-105. doi: 10.1016/j.clon.2020.11.028.*
- *Musselman JR, Bergemann TL, Ross JA, Sklar C, Silverstein KA, Langer EK, Savage SA, Nagarajan R, Krailo M, Malkin D, Spector LG. Case-parent analysis of variation in pubertal hormone genes and pediatric osteosarcoma: a Children's Oncology Group (COG) study. Int J Mol Epidemiol Genet. 2012;3(4):286-93.*
- *Noh JM, Huh SJ, Choi DH, Park W, Nam SJ. Two cases of post-radiation sarcoma after breast cancer treatment.J Breast Cancer. 2012 Sep;15(3):364-70. doi: 10.4048/jbc.2012.15.3.364. Epub 2012 Sep 28*

- *Ottaviani G, Jaffe N. The etiology of osteosarcoma. Cancer Treat Res. 2009;152:15-32. doi: 10.1007/978-1-4419-0284-9_2.*
- *Patel SR. Radiation-induced sarcoma. Curr Treat Options Oncol. 2000 Aug;1(3):258-61. doi: 10.1007/s11864-000-0037-6.*
- *Poidvin A, Carel JC, Ecosse E, Levy D, Michon J, Coste J. Increased risk of bone tumors after growth hormone treatment in childhood: A population-based cohort study in France. Cancer Med. 2018 Jul;7(7):3465-3473. doi: 10.1002/cam4.1602.*
- *Reulen RC, Winter DL, Diallo I, Veres C, Llanas D, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, Feijen EAM, Alessi D, Fidler-Benaoudia MM, Høgsholt S, Teepen JC, Linge H, Haddy N, Byrne J, Debiche G, Grabow D, Gudmundsdottir T, Fauchery R, Zrafi W, Michel G, Øfstaas H, Kaatsch P, Vu-Bezin G, Jenkinson H, Kaiser M, Skinner R, Cole T, Waespe N, Sommer G, Nordenfelt S, Jankovic M, Lähteenmäki Taalas T, Maule MM, van der Pal HJH, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Kok JL, Terenziani M, Winther Gunnes M, Wiebe T, Sacerdote C, Jakab Z, Haupt R, Lähteenmäki PM, Zadravec Zaletel L, Kuehni CE, Winther JF, Kremer LCM, Hjorth L, de Vathaire F, Hawkins MM. Risk Factors for Primary Bone Cancer After Childhood Cancer: A PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-Up Studies Nested Case-Control Study. J Clin Oncol. 2023 Jul 20;41(21):3735-3746. doi: 10.1200/JCO.22.02045.*
- *Ribeiro MF, Peretz Soroka H, Bhura Z, Hirsch I, Wunder J, Ferguson P, Tsoi K, Brar S, Gladdy R, Swallow C, Chung P, Catton C, Wong P, Watson G, Razak ARA, Gupta AA, Shultz D. Clinico-demographic characteristics and outcomes of radiation-induced sarcomas (RIS): a CanSaRCC study. Ther Adv Med Oncol. 2023 Sep 28;15:17588359231198943. doi: 10.1177/17588359231198943*
- *Samartzis D, Nishi N, Hayashi M, Cologne J, Cullings HM, Kodama K, Miles EF, Funamoto S, Suyama A, Soda M, Kasagi F. Exposure to ionizing radiation and development of bone sarcoma: new insights based on atomic-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. J Bone Joint Surg Am. 2011 Jun 1;93(11):1008-15. doi: 10.2106/jbjs.j.00256*

- *Smith AW, Greenberger BA, Den RB, Stock RG. Radiopharmaceuticals for Bone Metastases. Semin Radiat Oncol. 2021 Jan;31(1):45-59. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.07.005.*
- *Troisi R, Masters MN, Joshipura >K, Douglass C, Cole BF, Hoover RN, National Osteosarcoma Etiology Group. Perinatal factors, growth and development, and osteosarcoma risk. Br J Cancer. 2006 95, 1603 – 1607*
- *Turaka K, Shields CL, Meadows AT, Leahey A. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2012 Jul 15;59(1):121-5. doi: 10.1002/pbc.23278.*
- *Zahnreich S, Schmidberger H. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. Cancers (Basel). 2021 May 26;13(11):2607. doi: 10.3390/cancers13112607*

Unterschrift

[redacted]

08.11.2023 [redacted]