



B. Fuchs, Zürich

Trends in der Muskulo-skelettalen Onkologie

Sarkome machen ca. 1% aller malignen Tumoren (neben Karzinomen und hämatogenen Erkrankungen) aus. Der Hauptpfeiler der Therapie besteht in der Kombination von Chirurgie, Radio- und/oder Chemotherapie. Während die chirurgischen Möglichkeiten ein Plateau erreichten,¹ revolutionierte die molekulare Genetik in den letzten Jahren das Wissen über die Sarkome.

Dies wiederum eröffnet neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten. Heutzutage gibt es mehr als 100 verschiedene Sarkomtypen mit eigener Biologie und entsprechend individualisierten Therapieformen, was ein hohes Mass an Interdisziplinarität voraussetzt. Folglich könnte den Sarkompatienten ohne exzellent koordinierte, interdisziplinäre Teamarbeit eines Sarkomboards keine optimale Therapie mehr zuteil werden, und die Mortalität bliebe unverändert hoch.

Aktuelles Problem

Vor 30 Jahren haben Henri Mankin und sein Team erstmals die Prinzipien einer multidisziplinär durchgeführten Biopsie veröffentlicht sowie die damit verbundenen Komplikationen für den Patienten bei fehlender Koordination der beteiligten Teams.² 15 Jahre später wurde dieselbe Studie wiederholt, mit dem Ergebnis, dass der Anteil der Komplikationen inklusive der unnötigen Amputationen unverändert hoch blieb.³ Auch heute, ohne erneutes Wiederholen dieser Studie, ist klar, dass das unbeabsichtigte intraläsionale Entfernen von Knoten, die sich später als Sarkome herausstellen („whoops lesions“) leider an der Tagesordnung ist (Abb. 1). Es besteht weiterhin ein Mentalitätsproblem. Rein technisch ist die Biopsie ein simpler Akt, den jeder chirurgisch tätige Arzt durchführen kann. Kognitiv hingegen ist die Biopsie äusserst anspruchsvoll.

Es geht nicht darum, irgendein Gewebe zu gewinnen. Die Biologie der Veränderung (Wo soll biopsiert werden? Wann soll die Biopsie durchgeführt werden? Wie viel Gewebe ist notwendig? Welche zusätzlichen Analysen sind notwendig?) muss im Zentrum stehen und alle Entscheidungen diktiert. Dies wiederum erfordert ein detailliertes (biologisches) Grundwissen, das nicht durch chirurgische Prinzipien definiert ist. Wir haben die Verpflichtung, unseren Patienten die optimalen heute vorhandenen Therapieformen zukommen zu lassen, weswegen wir uns vor jeder invasiven Diagnostik interdisziplinär absprechen müssen, um die besten therapeutischen Möglichkeiten für den einzelnen Patienten nicht zu kompromittieren oder gar zu verunmöglichen.

Multidisziplinärer Team-Approach

Setzen wir die Effektivität (im Sinne von Outcome) der aktuell vorhandenen optimalen interdisziplinären Therapie für Sarkome arbiträr auf 85% fest, dann reduziert sich diese z.B. bei „Whoops“-Chirurgie dramatisch auf etwa 50%. Zu häufig noch erreichen wir heutzutage diese 85% nicht, was im Grunde nicht sein darf, aber doch das Ziel bleiben muss. Das Ziel der Forschung ist es, diese 85% auf evtl. 90% anzuheben, wofür eine grosse Summe Geld und Zeit investiert wird. Eigentlich erscheint es paradox, dass wir eine absolute Verbesserung von 35% ohne zusätzlichen (infrastrukturellen) Aufwand erreichen könnten, da alle an der Sarkomtherapie beteiligten Disziplinen vorhanden sind und lediglich besser koordiniert werden müssten. Wir müssen deswegen den Anspruch haben, die vorhandenen Ressourcen in der Sarkomtherapie optimal zu nutzen. Erst dann macht es Sinn, mittels Forschung die zusätzlichen 5% zu investieren, um das Outcome weiter zu verbessern.



Abb. 1: Whoops-Pathologie. Resektat eines Weichteilsarkoms aus der Poplitea. Es erfolgte vorgängig eine offene Biopsie, die zu einem grossen Hämatom führte. Dies erforderte eine ausgedehnte lokale Resektion sowie eine neoadjuvante Radiotherapie. Trotzdem entwickelte der Patient ein Lokalrezidiv, das eine Amputation erforderte (Institut für Klinische Pathologie, Universität Zürich)

Die vergangenen Jahre zeigten eindrücklich das Potenzial und den Einfluss der molekularen Genetik. Die Diagnostik erfolgt weiterhin primär mittels Histologie, gefolgt von Immunhistochemie, sodass eine grobe Einteilung vorgenommen werden kann. Die molekulare Diagnostik ist heute bereits unerlässlich für die Subtypisierung der meisten Sarkome, wie z.B. der Nachweis des Fusionsproteins beim Ewing's Sarkom mittels RT-PCR und FISH (Abb. 2). Das Potenzial der molekularen Diagnostik wurde kürzlich von Chibbon und Mitarbeitern offenbart, die aufgrund des Expressionsprofils von Weichteilsarkomen zeigen konnten, dass das prädiktive Outcome dem seit Jahrzehnten verwendeten FNLC-System überlegen ist und dass sogar die Entwicklung von Metastasen voraussagbar wird.⁴ Mit der Definition von Sarkomtypen-spezifischen Proteinen wird es in unmittelbarer absehbarer Zeit möglich sein, molekulare Proben zu konstruieren, die die Auflösung in der Bildgebung weiter verbessern, sodass idealerweise eine einzelne metastasierende Tumorzelle beim Patienten dargestellt werden kann. Zusätzlich werden diese Proben auch erlauben, z.B. das Ansprechen auf Therapien bildgebend zu visualisieren, sei es mittels CT, MRI oder PET. Das Potenzial der gezielten molekularen Therapie („targeted therapy“) erscheint im Moment

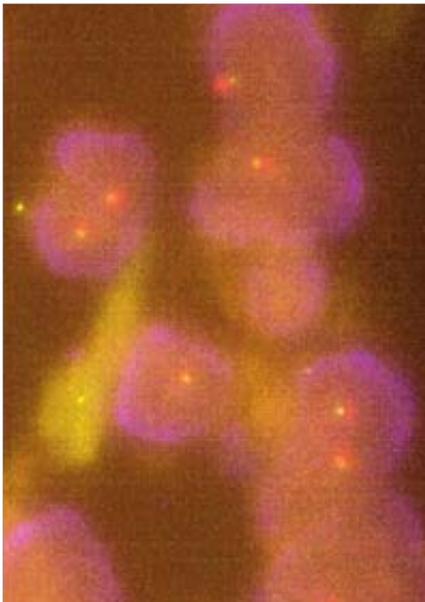


Abb. 2: Molekulare Analyse – FISH: Molekulare Analysen sind bereits heute nicht mehr aus der Routinediagnostik wegzudenken. Bei der FISH wird eine für einen Tumor spezifische Probe zur Diagnostik mittels Fluoreszenz markiert resp. visualisiert (Institut für Klinische Pathologie, Universität Zürich).



Abb. 3: Bei dieser 53-jährigen Patientin wurde eine Metastase eines Melanoms im proximalen Humerus diagnostiziert. Primär wurde dieser Ableger mittels eines intramedullären Kraftträgers stabilisiert. Dank einer aggressiven Immuntherapie konnte die Grundkrankheit systemisch stabilisiert werden, so dass die Patientin die Implantatdauer überlebte und eine Tumorendoprothese eingesetzt werden musste

fast unerschöpflich, stehen wir doch erst am Anfang. In diesem Zusammenhang erwähnenswert sind z.B. die Therapie mit Denosumab (ein RANK-Ligand-Inhibitor) für Riesenzelltumoren⁵ oder die Therapie mit Tyrosinkinase- resp. Angiogeneseinhibitoren bei Knochenmetastasen. Die Targeted Therapy wird unseren Alltag vergleichen mit der konventionellen Chemotherapie komplementieren und zunehmend revolutionieren, wenn, wie z.B. heute schon, Patienten mit Knochenmetastasen ausgehend von Lungenkarzinomen länger leben werden und sie deswegen einfache Osteosynthesen (im Gegensatz zur kompletten Resektion mit evtl. prothetischem Ersatz) überleben werden respektive reoperiert werden müssen (Abb. 3). Die Effektivität der Radiotherapie bleibt unbestritten, umgekehrt aber müssen die Nebenwirkungen weiter reduziert werden. Die Identifikation von Biomarkerproteinen wird uns erlauben, das Ansprechen des Tumors auf die Radiotherapie vorauszusagen resp. die Nebenwirkungen durch entsprechende Biomodulatoren weiter zu reduzieren. Vielleicht werden in der Zukunft echte Alternativen, wie z.B. die fotodynamische Therapie, zur Anwendung kommen. Hierbei wird dem Patienten eine lichtaktivierbare Substanz (Photosensitizer) verabreicht, welche vorwiegend im Tumor akkumuliert und nach lokaler Laserlichtbestrahlung Radikale abgibt, die die Tumorzelle zerstören. Die fotodynamische Therapie ist insbesondere wegen der spezifischen Biologie resp. deren Eigenheit des Wachstums (Satellitenzellen in der reaktiven Zone) interessant bei Sarkomen.

Wo müssen wir investieren?

Die molekulare Genetik hat definitiv das Potenzial, unseren Alltag in der Behandlung der Sarkompatienten zu revolutionieren. Wir können diese Chance aber nur nutzen, wenn wir die entsprechenden Voraussetzungen aufbauen und pflegen. Damit sarkomspezifische Biomarker überhaupt identifiziert werden können, muss das entsprechende Tumorgewebe von Patienten akribisch gesammelt werden. Dies ist umso wichtiger, wenn man berücksichtigt, wie selten diese Tumoren sind. Das Gewebe muss hierbei entsprechend gewonnen werden, damit z.B. eine RNA nicht bereits vor der eigentlichen molekularen Analyse degradiert ist. Dies bedeutet einen logistischen und finanziellen Aufwand, der nicht zu unterschätzen ist. Schliesslich muss dies alles im Einklang mit der lokalen Ethikkommission erfolgen. Vielerorts erfordert es auch, spezifische Regulationen betreffend Gewebebanken zu erfüllen. Im Rahmen des oben erwähnten Team-Approachs soll der Molekularbiologe selbst bei der Biopsieentnahme bereits involviert sein. Grundsätzlich muss gefordert werden, dass keine Biopsie von Sarkomen mehr stattfindet, ohne dass Tumorgewebe für molekulare Zusatzanalysen asserviert wird. Zusätzlich muss eine Biobank mit den klinischen Daten der Patienten (wie z.B. Outcome) assoziiert sein, sodass die klinische Relevanz einer spezifischen genetischen Veränderung etabliert werden kann. Wenn jedes einzelne regionale Sarkomzentrum solche Bio- und Datenbanken aufbaut und untereinander

abstimmt, sollen diese auch international miteinander verbunden werden, was die Basis für clinical trials darstellt. Dies wird schlussendlich den Weg für die personalisierte Krebstherapie auch für Sarkompatienten ebnet.

Wie müssen wir handeln?

Wenn wir die Behandlung unserer Sarkompatienten verbessern wollen, dann müssen wir einerseits das vorhandene Potenzial nutzen und intensivieren, andererseits gezielt investieren. Es darf nicht mehr sein, dass ein Patient mit einem Sarkom nicht von einem auf diesen Tumortyp spezialisierten Team behandelt wird. Das biologische Wissen wird weiter explodieren, und ein fundierter Überblick ist nur noch im Team möglich. Wir müssen die Biologie der Sarkome besser verstehen.

Regionale Sarkomboards müssen den Anspruch haben, sich der rasanten Entwicklung auf diesem Gebiet zu stellen und dem Patienten das nach Möglichkeit neueste Wissen und die entsprechende Therapie zukommen zu lassen. Die Patientendaten müssen sauber aufgearbeitet sein, und eine Biobank muss erstellt werden. Wir müssen bestrebt sein, internationale clinical trials durchzuführen sowie Biomarkerproteine zu identifizieren und zu charakterisieren, damit wir die Biologie der Sarkome besser verstehen. Das Ziel besteht darin, dass sich diese Sarkomboards überregional, national und international zusammenschließen, damit die zukünftige personalisierte Krebstherapie auch für Sarkompatienten Realität wird. Viele Wege werden zum Ziel führen. Im Rahmen des Programms für die hochspezialisierte Medizin versucht die Gesundheitsdirektorenkonferenz der Schweiz, gewisse Aspekte der Medizin (wie z.B. die Muskuloskeletale Onkologie) in Zukunft zu zentralisieren. Der Kanton Zürich hat

bereits gehandelt und festgelegt, dass ab Januar 2012 mit Inkrafttreten der neuen Spitalliste die Behandlung von Sarkomen nur noch am UniversitätsSpital vergütet wird, was bedeutet, dass die Behandlung der Sarkompatienten zentralisiert wird. Dies ermöglicht, die translationale Forschung direkt dem Patienten zukommen zu lassen (Abb. 4).

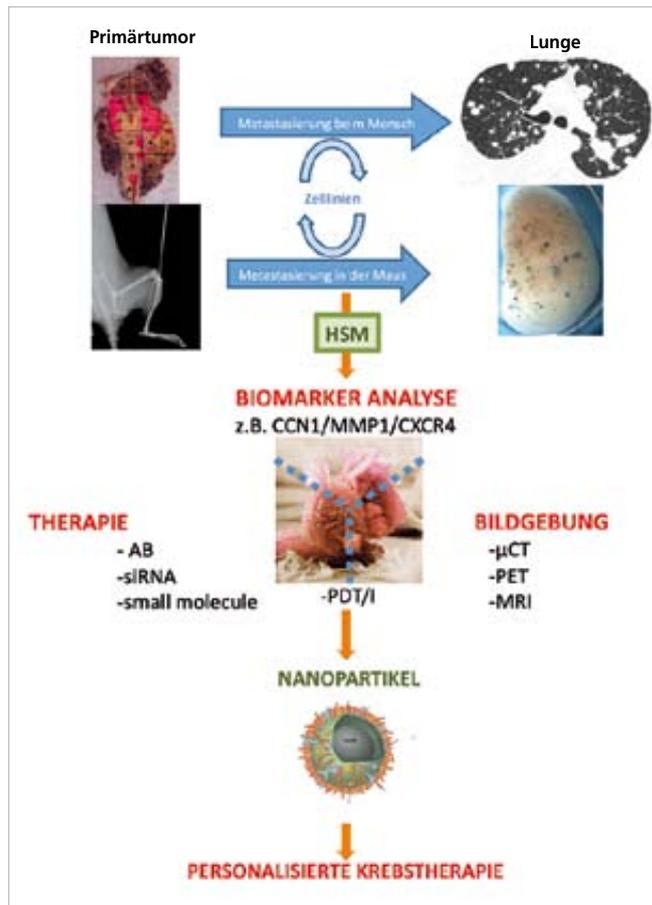


Abb. 4: Tumorgewebe von Sarkompatienten wird asserviert, um molekulare Biomarker der Metastasierung in vitro und in vivo zu identifizieren. Diese Biomarkerproteine, die nur nachgewiesen werden können, wenn die Tumorzelle metastasiert, sollen zur Frühdiagnostik eingesetzt werden. Zusätzlich kann durch deren spezifische Inaktivierung (= Therapie) die Zelle idealerweise abgetötet werden. Da es eine Vielzahl von Biomarkern der Metastasierung für ein spezifisches Sarkom gibt, werden alle diagnostischen und therapeutischen Mittel in einem „Magic bullet“-Nanopartikel verpackt, um damit in Zukunft personalisierte Medizin anwenden zu können

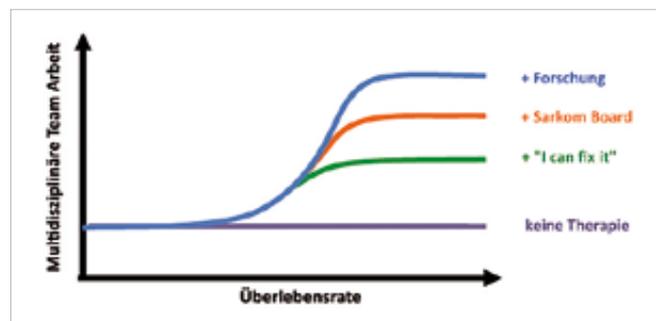


Abb. 5: Durch den koordinierten multidisziplinären Team-Approach können die Therapieeffizienz und das Outcome für den Patienten verbessert werden

Konklusion

Wir müssen realisieren, dass Sarkompatienten nicht von einem „Einmann-Team“ behandelt werden dürfen (Abb. 5). Eine Behandlungsstrategie soll bereits vor der Biopsie multidisziplinär festgelegt werden. Nur wenn es uns gelingt, die einzelnen Fachdisziplinen (insbesondere auch die Molekularbiologie) innerhalb eines Sarkomboards möglichst optimal untereinander zu koordinieren, wird die personalisierte Sarkomtherapie möglich werden. Diese wird es uns erlauben, unsere Patienten in Zukunft so zu behandeln, wie wir dies für uns selbst auch gerne in Anspruch nehmen würden.

Referenzen:

¹ Springfield D: Surgery for MSK tumors: 1971–2011. *Skeletal Radiol* 2011; 40: 1233-7
² Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS: The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1121-7
³ Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA: The hazards of biopsy, revisited. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 656-63
⁴ Chibbon F, Lagarde P, Salas S et al: Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 2010; 16: 781-7
⁵ Thomas D, Henshaw R, Skubitz K et al: Denosumab in patients with giant-cell tumor of bone: an open-label, phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2010; 3: 275-80

Autor:

Prof. Dr. Dr. med. Bruno Fuchs
 Leiter des Projekts
 „Hochspezialisierte Medizin
 für Muskuloskeletale Onkologie“
 Universität Zürich, Balgrist
 8008 Zürich
 E-Mail: bruno.fuchs@balgrist.ch
 www.sarkomboard.ch
 LOort110322