

Osteonkologie

Auf dem Prüfstand für die Praxis

Die automatisierte Quantifizierung der ossären Tumorlast, der aktuelle Stand der Krebsdiagnostik aus dem Urin und die heutigen Möglichkeiten, lebendes Gewebe wie Knochen im 3-D-Drucker herzustellen, waren Themen auf der Jahrestagung der Akademie Knochen und Krebs (AKUK).

Das Prostatakarzinom zählt zu den Tumoren, die häufig Knochenmetastasen induzieren. Eine hohe diagnostische Genauigkeit sowohl hinsichtlich des Primärtumors als auch einer eventuellen Knochenmetastasierung lasse sich mit dem PSMA-PET/CT (PSMA: Prostataspezifisches Membranantigen) erreichen, sagte Dr. med. Jochen Hammes von der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Köln. Bei diesem Verfahren wird PSMA, welches weitgehend spezifisch an Prostatakrebszellen bindet, mit einem Radio-liganden markiert und auf diese Weise zum Tracer umfunktioniert.

Bislang wird das PSMA-PET/CT zur Abklärung biochemischer Rezidive angewendet. Im Rahmen der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) ist auch bei GKV-Patienten eine Vergütung möglich, wenn eine MRT des Beckens keinen auffälligen Befund ergeben hat. Aber auch in einzelnen Fällen einer weit fortgeschrittenen Primärerkrankung könne der Einsatz der Methode sinnvoll sein, urteilte Hammes.

Automatische Quantifizierung

Sowohl für das initiale Staging als auch um eine Progression oder den Therapieverlauf zu beurteilen, sowie um neue Therapien zu evaluieren, ist es erforderlich, die (ossäre) Tumorlast zu quantifizieren. Messe ein Arzt Knochenmetastasen aus und volumetriert sie, sei das Ergebnis untersucherabhängig und schlecht reproduzierbar, sagte Hammes. Darüber hinaus sei diese Vorgehensweise zeitaufwendig. „Wünschenswert wäre deshalb ein standardisierter Biomarker, der unabhängig vom Befunder zu 100 % reproduzierbar ist und in kurzer Zeit vollautomatisch



Foto: Jochen Hammes

generiert werden kann“, bekräftigte der Kölner Mediziner und ergänzte, dass im Falle der PSMA-PET/CT noch die Herausforderung hinzukomme, eine echte Metastase von einem unspezifischen Signal unterscheiden zu müssen.

Hammes stellte auf dem AKUK-Kongress in München eine neue, in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Köln entwickelte Software zur automatisierten Quantifizierung der ossären Tumorlast mittels PSMA-PET/CT namens EBONI (Evaluation of Bone Involvement) vor. Für die Anwendung der Software wurde im CT-Datensatz des PET/CT-Fusionsbildes ein unterer Röntgendichteschwellenwert festgelegt, der Knochen von anderen Geweben differenziert. Auf diese Weise ist es möglich, die Knochen separat zu begutachten, ohne andere Gewebe mitzubewerten. Im PET-Datensatz wurde ein Schwellenwert definiert, der malignes von benignem Gewebe unterscheidet. Im Fusionsbild lassen sich damit Knochenmetastasen isoliert darstellen.

Eine Reihe von Parametern kann anhand des gesamten Datensatzes automatisiert bestimmt werden: das

Gesamtknochenvolumen, das Läsionsvolumen in Relation zum Gesamtknochenvolumen, die Anzahl der Läsionen, das SUV- („standardized uptake value“-)Maximum und -Minimum sowie das SUV-gewichtete Läsionsvolumen. Insgesamt wurde die EBONI-Software an 38 Datensätzen evaluiert und mit einem visuellen Rating durch 2 unabhängige Untersucher verglichen.

Die Übereinstimmung in der Quantifizierung der Läsionen zwischen EBONI und dem visuellen Rating erwies sich bei einer mittleren SUV-Schwelle von 2,5 als am besten. Derzeit beschränkt sich die klinische Anwendung der Software ausschließlich auf den experimentellen Bereich, zum Beispiel im Rahmen der ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

Urintests auf Krebs

Krebs nur auf Basis einer Urinprobe diagnostizieren zu können, davon träumen Patienten und Ärzte. Versuche hat es in diese Richtung schon mehrere gegeben. Einer davon ging von der Beobachtung aus, dass sich Bakterien bevorzugt in Krebsgewebe ansiedeln. Für den

Das PSMA-PET/CT macht nicht nur Knochenmetastasen sichtbar, sondern auch andere Gewebe und Organe, die den Tracer aufgenommen haben (links). Die EBONI-Software (rechts) segmentiert in Knochengewebe (grau) und PET-positive Knochenmetastasen (schwarz). Gewebe und Organe mit nichtspezifischer PSMA-Aufnahme wurden systematisch eliminiert.

Urintest wurden genetisch veränderte *E. coli* Nissle oral appliziert, die ein bestimmtes Enzym herstellen. Dieses reagierte mit einem gleichzeitig injizierten synthetischen Substrat, woraufhin enzymatisch abgespaltene Bruchstücke des Substrats in den Harn gelangten und sich dort nachweisen ließen. Im Tiermodell war das Verfahren in der Früherkennung von Lebermetastasen erfolgreich (1).

Allerdings: Wichtiger wäre es, molekulargenetische Therapieziele im Urin aufzuspüren, betonte Dr. rer. nat. Michael Forster vom Institut für Klinische Molekularbiologie der Universität Kiel. Mit einer Liquid Biopsy lässt sich heute bereits zirkulierende Tumor-DNA im Blut nachweisen. Doch die Tumor-DNA wird im Blut rasch abgebaut – um sie dort nachweisen zu können, muss sie mit speziellen Reagenzien stabilisiert werden. Das gelte erst recht, wenn man Tumor-DNA im Urin nachweisen wolle, so Forster.

Entwickelt wurde mittlerweile ein Urintest auf eine EGFR-Mutation bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, der eine akzeptable Sensitivität aufweist (2). Da im Urin jedoch nur geringe Spuren der mutierten DNA auftauchen, muss diese amplifiziert werden. Hinzu kommt, dass die Tumor-DNA im Urin durch andere zellfreie DNA verdünnt wird, die sich im Urin in variabler Menge findet. Auch bei Patienten mit massiver Tumorlast, zum Beispiel beim Ovarial- oder Kolorektalkarzinom, habe sich unveröffentlichten Daten zufolge im Urin anders als im Blut kaum mutierte DNA auffinden lassen, wie Forster berichtete. Aktuell führe deshalb kein Weg daran vorbei, Blut zum Nachweis zirkulierender Tumor-DNA zu verwenden.

Um die urinbasierte Krebsdiagnostik ist es inzwischen wieder etwas ruhiger geworden. Aussichtsreich erscheint derzeit nur die Früherkennung urologischer Krebserkrankungen aus dem Urin. An der Johns Hopkins University wurde der UroSEEK-Test entwickelt. Dafür wird Urin zentrifugiert, aus den Epithelzellen DNA isoliert und auf

Gene untersucht, die bei Blasen- und Harnleiterkrebs häufig mutiert sind. Die Sensitivität der Früherkennung betrug 66–100 % und korrelierte mit dem Krankheitsstadium, die Falschpositivrate lag allerdings bei 5–35 %. Doch immerhin war in 5–8 % der Epithelzellen Tumor nachweisbar (3).

Knochen aus dem Drucker

Prof. Dr. rer. nat. Michael Gelinsky, Leiter des Zentrums für Translationale Knochen-, Gelenk- und Weichgewebeforschung an der Technischen Universität Dresden, berichtete über Möglichkeiten und Grenzen der Produktion lebenden Gewebes mittels 3-D-Drucker. Die dafür notwendigen 3-D-Datensätze lassen sich in der Medizin aus CT- oder MRT-Aufnahmen gewinnen. Angewendet werden 3-D-Druckverfahren für die Formgebung und Produktion von Hüftimplantaten oder die patientenspezifische Rekonstruktion bei Defekten im Schädel- oder Gesichtsknochenbereich.

Dies sei seit vielen Jahren Stand der Technik, wobei aber bisher fast ausschließlich nicht biologische Materialien zum Einsatz kämen, berichtete Gelinsky. Mit Extrusionsverfahren oder tintenstrahlbasierten direkten 3-D-Druckverfahren lassen sich im Prinzip auch lebende Materialien beziehungsweise Zellen verarbeiten. Doch bisher sei der Traum, lebende und funktionstüchtige Organe herzustellen, noch nicht erfüllbar. Das 3-D-Bioprinting könne bisher nur einfache Gewebe wie Knorpel oder Haut erzeugen und dies nicht in großen Volumina, so Gelinsky.

Die Herausforderung beim Bioprinting ist, dass sehr zähflüssige Materialien verarbeitet werden müssen, um geometrisch definierte Strukturen zu erzeugen. Zellen fühlen sich aber in wässrigen Medien am wohlsten. Kompromisse sind nicht leicht zu finden. Aber es wurden inzwischen spezielle Hydrogele entwickelt, die sich für das Bioprinting eignen, zum Beispiel Alginate-Methylzellulose-Polymere. Mesenchymale Stammzellen oder Inselzellen können darin gut überleben. In Experimenten war auch das

Bioprinting von Knochen schon erfolgreich: Selbsthärtender CaP-Knochenzement als Gerüst mit mesenchymalen Stammzellen in Hydrogel (4). Mit der Zeit proliferierten die Stammzellen in diesem Umfeld, wanderten auch aus dem Hydrogel heraus und haften an den Zementsträngen an.

Der große Vorteil des Bioprintings sei, so Gelinsky, dass mehrere Zelltypen präzise im Raum angeordnet werden könnten. Aber für klinisch brauchbare Gewebe oder Organe seien enorme Zellmengen nötig. Für eine funktionierende Leber braucht es mindestens 100 Milliarden lebende Hepatozyten. Ein großvolumiges Konstrukt zu erhalten und gleichzeitig kleine Zellgruppen präzise zu funktionalen Einheiten als Mikrostruktur anzuordnen, ist noch nicht miteinander



Foto: picture alliance/BSP

vereinbar, da hierfür unterschiedliche Drucktechniken angewendet werden müssten – eine fürs Grobe und eine fürs Feine.

Woran es ebenfalls noch fehle, seien Biomaterialien mit ausreichender mechanischer Festigkeit, die den Zellen trotzdem ein Überleben ermöglichen. Die größte Herausforderung sei es, die Gewebe so zu produzieren, dass auch eine vasculäre Versorgung möglich werde, resümierte der Dresdner Forscher.

Dr. med. Angelika Bischoff

Quelle: Jahrestagung der Akademie Knochen und Krebs (AKUK), München, 3. bis 4. Mai 2019

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit2719
 oder über QR-Code.



Osteonkologie

Auf dem Prüfstand für die Praxis

Die automatisierte Quantifizierung der ossären Tumorlast, der aktuelle Stand der Krebsdiagnostik aus dem Urin und die heutigen Möglichkeiten, lebendes Gewebe wie Knochen im 3-D-Drucker herzustellen, waren Themen auf der Jahrestagung der Akademie Knochen und Krebs (AKUK).

Literatur

1. Danino T, Prindle A, Kwong GA, Skalak M, et al.: Programmable probiotics for detection of cancer in urine. *Sci Transl Med* 2015; 7 (289): 289ra84
2. Franovic A, Raymond VM, Erlander MG, Reckamp KL. Urine test for EGFR analysis in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017; 9 (Suppl 13): S1323-S1331.
3. Springer SU, Chen CH, Rodriguez Pena MDC, Li L, et al.: Non-invasive detection of urothelial cancer through the analysis of driver gene mutations and aneuploidy. *Elife* 2018; 7: e32143.
4. Ahlfeld T, Doberenz F, Kilian D, Vater C, et al.: Bioprinting of mineralized constructs utilizing multichannel plotting of a self-setting calcium phosphate cement and a cell-laden bioink. *Biofabrication* 2018;10 (4): 045002