

01. August 2017

Osteosarkome: Therapiestandard unverändert, aber Fülle neuer Ansätze

Das Osteosarkom wird zu den seltenen Erkrankungen gerechnet, ist jedoch der häufigste maligne Knochentumor im Kindes- und Jugendalter. Frau Prof. Dr. Uta Dirksen vom Sarkomzentrum am Universitätsklinikum Essen sprach mit JOURNAL ONKOLOGIE über die Diagnose, Therapiestandards sowie neue Therapieansätze und Strategien.

JOURNAL ONKOLOGIE: Frau Prof. Dirksen, was sind Risikofaktoren für die Entstehung eines Osteosarkoms?



Dirksen: Das Osteosarkom ist der häufigste maligne Knochentumor im Kindes- und Jugendalter. Jungen und Männer sind 1,4 mal häufiger betroffen. Die meisten Osteosarkome treten sporadisch auf. Das Osteosarkom gehört aber auch zu den Malignomen, die typischerweise mit dem Li-Fraumeni-Syndrom assoziiert sind, dem eine Keimbahnmutation im Tumorsuppressor-Gen p53 zugrunde liegt. Des Weiteren sind Osteosarkome klassische Zweitumoren bei Patienten mit RB1-Mutationen (hereditäre Retinoblastome), Rothmund-Thompson-Syndrom, zudem treten sie bei Patienten mit Morbus Paget, Morbus Ollier oder dem Maffucci-Syndrom häufiger auf. Osteosarkome zählen außerdem zu den Malignomen, die radiogen induziert werden.

JOURNAL ONKOLOGIE: Wie gehen Sie vor, wenn Sie ein Osteosarkom neu diagnostiziert haben?

Dirksen: Zu empfehlen ist die Vorstellung in einem erfahrenen Zentrum. Für die Planung der Lokaltherapie ist eine adäquate Schnittbildgebung, die immer den gesamten betroffenen Knochen inklusive der angrenzenden Gelenke darstellen muss. Da das Osteosarkom am häufigsten ossär und pulmonal metastasiert, gehören ein CT-Thorax und eine Darstellung des Skelettsystems zu obligaten initialen Untersuchungen.

JOURNAL ONKOLOGIE: Bisher gilt das EURAMOS-1-Protokoll als Therapiestandard, worauf basiert es?

Dirksen: Die letzte große Osteosarkom-Studie, EURAMOS-1, wurde 2011 beendet. Die Studie war auf Patienten mit resektablem Osteosarkom ausgelegt. Alle registrierten Patienten erhielten eine Induktionstherapie, die präoperativ aus 2 Zyklen Cisplatin/Doxorubicin und 4 Zyklen Methotrexat bestand (2x MAP), gefolgt von der operativen Therapie. Postoperativ wurden die

Patienten nach histologischem Ansprechen stratifiziert. Bei Patienten mit gutem histologischem Tumoransprechen ($< 10\%$ vitaler Resttumor) wurde zwischen einer Therapiefortsetzung mit MAP und einer Therapiefortsetzung mit MAP Interferon- α (MAPifn) randomisiert. Bei Patienten mit ungünstigem histologischem Ansprechen ($\geq 10\%$ vitaler Resttumor) wurde zwischen einer Therapiefortsetzung mit MAP und MAP plus Ifosfamid/Etoposid (MAPIE) randomisiert. In beiden Armen konnten keine verbesserten Heilungschancen im experimentellen Arm gezeigt werden. Einschränkend ist zu sagen, dass von den 357 Patienten, die für MAPifn randomisiert wurden, ca. 24% die Therapie nicht begonnen haben und weitere 30% der randomisierten Patienten die Therapie frühzeitig abgebrochen haben (1). Ein wichtiges Ergebnis ist somit, dass die Therapie so nicht durchführbar war. Für Patienten die in den MAPIE-Arm randomisiert wurden, konnte ebenfalls kein Überlebensvorteil gezeigt werden (2). Der Arm war aber mit einer erhöhten Akuttoxizität assoziiert. Standardtherapie für alle Patienten mit Osteosarkom ist seit Juni 2011 MAP. Eine Nachfolge-Studie wurde bisher nicht aufgelegt. Frankreich hat nicht an der EURAMOS-1-Studie teilgenommen. Dort wurde eine randomisierte Studie (OS2006) zur Wertigkeit von Zoledronsäure durchgeführt. Patienten, die jünger als 18 Jahre waren, erhielten präoperativ eine Chemotherapie mit Methotrexat, Etoposid und Ifosfamid. Je nach histologischem Ansprechen wurde postoperativ für eine Fortführung der Therapie oder bei ungünstigem Ansprechen einer Fortführung mit MAP stratifiziert. Patienten über 25 Jahre erhielten präoperativ eine Therapie, bestehend aus Doxorubicin, Ifosfamid und Cisplatin. Bei gutem histologischem Ansprechen wurde die Therapie fortgeführt, Patienten mit ungünstigem Ansprechen wurden auf eine Therapie mit Ifosfamid und Etoposid umgestellt. Bei Patienten zwischen 18 und 25 Jahren war es den Kliniken freigestellt, welche Chemotherapie eingesetzt wurde. Alle Patienten wurden für die ergänzende Therapie mit Zoledronsäure randomisiert. Die Studie wurde im März 2014 nach der zweiten Interimsanalyse gestoppt, weil sich abzeichnete, dass kein positives Ergebnis zu erwarten war.

JOURNAL ONKOLOGIE: Wie sind die aktuellen Therapieempfehlungen in Deutschland?

Die Therapie hochmaligner Osteosarkome besteht aus Chemotherapie und Lokaltherapie, sie ist immer multimodal. Die Therapie erfolgt in Deutschland nach den Protokollen oder Therapieempfehlungen der Cooperativen Osteosarkom Studiengruppe Stuttgart (COSS). Sie führt ein Register, in dem die Patienten gemeldet werden können. Es gibt eine Empfehlung für jüngere Patienten (COSS-REGISTER) und eine Empfehlung für Patienten über 40 Jahre (EUROBOSS). Nach einer ca. 11 Wochen dauernden systemischen Therapie folgt die Lokaltherapie. Die Lokaltherapie der Wahl ist die operative Therapie in Form einer weiten Tumoresektion. Inoperable Tumoren können strahlentherapeutisch behandelt werden. Nach erfolgter Lokaltherapie folgt eine adjuvante systemische Therapie. Mittel der Wahl sind derzeit für junge Patienten Cisplatin, Adriamycin und hochdosiertes Methotrexat. Nur niedrig-maligne, parostale und periostale Osteosarkome werden operativ behandelt.

JOURNAL ONKOLOGIE: Was gibt es Neues bei der Therapie des Osteosarkoms? Worüber diskutieren die Experten gerade am stärksten?

Dirksen: Insgesamt hat sich die Heilungschance für Patienten mit lokalisiertem Osteosarkom in den letzten 30 Jahren, trotz Therapieintensivierungen, nicht signifikant verbessert. Neue Substanzen wurden in Phase-II/III-Studien getestet. Die Studien mit Anti-IGF-Antikörpern waren

insgesamt weniger positiv als erwartet; ebenso eine abgeschlossene Studie mit dem VEGFR-Inhibitor Bevacizumab. In einer Phase-I-Studie mit Ipilimumab konnte ebenfalls kein Ansprechen nachgewiesen werden.

In Deutschland zugelassen für die Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Osteosarkom ist Mifamurtid. Mifamurtid ist ein synthetisch hergestelltes Analogon von Muramyldipeptid, einem Immunstimulanz aus der Zellwand von Mycobakterien. Durch Interaktion mit dem NOD2-Rezeptor stimuliert es Zellen des monozytären Systems. Nach Applikation kommt es zur Freisetzung von Zytokinen mit immunstimulatorischer Wirkung. Damit assoziiert sind auch die Nebenwirkungen der Therapie mit Mifamurtid – Grippe-ähnliche Symptome wie Schüttelfrost, febrile Temperaturen und Gliederschmerzen. Die Ergebnisse der Studie, die zur Zulassung der Therapie geführt hat, werden zum Teil kontrovers diskutiert. Die mTOR-Inhibitoren wurden in Phase-II-Studien unter anderem bei Patienten mit Osteosarkom getestet, von 4 Osteosarkom-Patienten zeigten 2 ein Ansprechen auf Ridaforolimus. Die Daten der SUCEED-Studie zeigten ein um 3 Wochen verbessertes progressionsfreies Überleben, aber auch ein deutliches Ansprechen der Tumoren, sodass eine weitere Prüfung in Kombinationstherapien sinnvoll sein kann.

Aktuell wird der Multityrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib, der neben VEGF auch RET, KIT, PDGFRa inhibiert, in einer Phase-II-Studie bei Kindern mit Osteosarkom und Schilddrüsenkarzinom eingesetzt. Ergebnisse sind noch ausstehend.

JOURNAL ONKOLOGIE: Für Patienten, die auf eine neoadjuvante Chemotherapie nicht ansprechen, ist die Prognose sehr schlecht. Was kann man in diesen Fällen tun?

Dirksen: Eine Intensivierung der Chemotherapie hat keine Verbesserung der Heilungschancen gebracht. Somit wird man auf ergänzende und andere Konzepte setzen müssen. Derzeit gibt es einige klinische Studien, in die Patienten mit Osteosarkomen eingeschlossen werden können. Ob sich eines der Medikamente als wirksam erweist, bleibt abzuwarten. In Deutschland ist zum Beispiel die Studie mit Lenvatinib, den PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab, dem MEK-Inhibitor Cobimetinib, dem TRK-Inhibitor Larotrectinib und dem ALK-Inhibitor Ceritinib offen. Für den Einschluss in einige der Studien wird die Expression der Zielstruktur oder der Nachweis einer Mutation im Signalweg gefordert. Für Kinder und junge Erwachsene ist die INFORM-Studie und für Erwachsene das NCT-Master-Programm offen. Hier werden die Tumoren molekular auf das Vorhandensein entsprechender Zielstrukturen untersucht.

JOURNAL ONKOLOGIE: Gibt es Hinweise darauf, dass das Osteosarkom ein potenziell immunogener Tumor ist, der auch für eine Immuntherapie sensibel sein könnte?

Dirksen: Derzeit werden Studien mit unterschiedlichen Substanzen, unter anderem Immuntherapien durchgeführt. In den letzten Jahren wurden molekulare Treibergene, BRCA 1/2 sowie Gensignaturen mit Defekten der DNA-Reparatur gefunden. Osteosarkome sind durch ein desorganisiertes Genom gekennzeichnet mit einer bizarren Aneuploidie und oft massiver Disruption der chromosomalen Struktur, einer Chromothripsis, bei der es zu einer Vielzahl von Umlagerungen von Chromosomenabschnitten kommt. Diese Befunde legen nahe, dass ein Defekt im DNA-Reparaturmechanismus für die Osteosarkom-Genese verantwortlich sein könnte. Genomsequenzierungen haben gezeigt, dass Osteosarkome, anders als die meisten

pädiatrischen Tumoren, oft komplexe und multiple Mutationen aufweisen, ohne dass sich zwischen den individuellen Tumoren ein Muster abzeichnen ließe. Weitere Untersuchungen von Kovac et al. (3) konnten eine Gruppe von Treiber Genen identifizieren mit Genkonstellationen, die dazu führen, dass DNA-Reparatur nicht mehr möglich ist oder mindestens erheblich gestört wird. Diesen Mechanismus kennt man gut von Mamma- und Ovarialkarzinomen. Analog der BRCA-Mutationen wurde diese Gensignatur als „BRCAness-Signatur“ bezeichnet. PARP ist ein wichtiges Enzym in der DNA-Reparatur. PARP-Inhibitoren wirken daher besonders bei solchen Tumoren, bei denen die homologe Rekombination defekt ist. Mit der BRCAness-Signatur gehören Osteosarkome zu dieser Gruppe von Malignomen. Somit erscheint eine Therapie mit PARP-Inhibitoren, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, erfolgversprechend.

Osteosarkome exprimieren das Gangliosid GD2. Studien haben gezeigt, dass GD2 stabil in Primär- und Rezidivtumoren exprimiert wird. GD2 ist nicht Osteosarkom-spezifisch. Es wird unter anderem auch auf Neuroblastomen und einigen Ewing-Sarkomen exprimiert. Für Kinder mit Neuroblastom stehen bereits Studien zur Therapie mit Anti-GD2-Antikörpern zur Verfügung. Das National Cancer Institut führt derzeit eine Studie mit Anti-GD2 Chimären Antigen Rezeptoren (CARs) durch, in die auch Patienten mit Osteosarkom eingeschlossen werden. Auch hier stehen Ergebnisse der Studie noch aus.

Eine weitere interessante Substanz zur Therapie von Osteosarkomen und anderen Sarkomen ist die Therapie mit Inhibitoren der Lysine-spezifischen Demethylase 1 (LSD1). LSD1 ist eine Histon-Demethylase, die eine Rolle in der Steuerung von früher Zellentwicklung spielt. LSD1 wird in Osteosarkomen überexprimiert. Erste In-vitro-Studien konnten zeigen, dass LSD1-Inhibitoren das Wachstum von Osteosarkomzellen hemmen.

JOURNAL ONKOLOGIE: Auf dem ASCO wurden Daten zu Tumor-infiltrierenden Zellen (zytotoxischen CD8+T-Zellen, dendritischen und myeloiden Suppressorzellen) präsentiert, die zeigten, dass das Überleben der Patienten mit diesen besser war als bei Patienten, die „nur“ eine PD-L1 Expression aufwiesen. Wie ist dieser Zusammenhang zu erklären?

Dirksen: Die Poster-Präsentation (4) zeigt die Ergebnisse einer Kohorte retrospektiv untersuchter Patienten mit Osteosarkom. Die univariate Analyse ergab, dass die Infiltration mit zytotoxischen T-Zellen CD8/Tia (+/+ 81% vs. +/- 60% vs. -/- 45%; $p=0,002$) mit einer verbesserten Prognose einhergeht. Patienten mit Tumoren, die eine PD-L1-Expression aufweisen, zeigten eine nicht signifikant ungünstigere Prognose als Patienten, bei denen PD-L1 nicht exprimiert wurde (+ 58% vs. - 77%; $p=0,14$). Die Arbeit kann einen Hinweis darauf geben, dass eine Therapie mit PD-L1-Inhibitoren sinnvoll sein kann. Dieses wird, wie bereits ausgeführt, derzeit in klinischen Studien überprüft. Andererseits wird derzeit kontrovers diskutiert, ob die PD-L1-Expression ein reliabler Biomarker für PD-L1-Inhibitoren ist. Hier könnten aber auch Unterschiede zwischen unterschiedlichen Malignomen bestehen. Koirala et al. haben 2016 in Nature eine retrospektive Analyse zu 107 Patienten publiziert (5). Diese zeigte, dass sowohl die Infiltration mit dendritischen Zellen (28,3% vs. 83,9%; $p=0,001$), Makrophagen (45,5% vs. 84,4%; $p=0,031$) und PD-L1-Expression (25,0% vs. 69,4%; $p=0,014$) mit einem ungünstigeren 5-Jahres-Überleben assoziiert ist. Buddingh et al. (6) haben dagegen in einer 2011 publizierten retrospektiven Arbeit gezeigt, dass Patienten ($n=97$), deren Tumoren Tumor-infiltrierende

Makrophagen enthalten, weniger häufig Metastasen entwickeln als Patienten, deren Tumoren keine Makrophagen enthalten (n=35). Die Arbeiten zeigen vor allem auch, dass es großer und prospektiver Analysen bedarf, um prognostische Bio-marker valide zu untersuchen.

Vielen Dank für das Gespräch!

Literatur:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033801>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569442>
3. Kovac JR. *Urology*. 2017 Jun 27;pii:S0090- 4295(17)30505-8.
4. http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_182397.html
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27456063>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372215>