

Zusammenfassung

Targeted near-infrared fluorescence imaging for intraoperative soft tissue sarcoma visualization: cross-species target analysis and in vivo imaging in dogs

Weichteilsarkome sind bösartige Tumore, die sich durch ein lokal invasives Wachstum mit schlecht abgrenzbaren Tumorgrenzen und eine geringe Metastasierungsrate auszeichnen. Sowohl bei Menschen als auch bei Hunden und Katzen ist daher die Therapie der Wahl die vollständige chirurgische Resektion des Tumors. Während der Operation können zelluläre Ausläufer des Tumors aktuell jedoch nicht vom umgebenden Gewebe unterschieden werden, weshalb der Tumor mit weiten Sicherheitsrändern von gesundem Gewebe entfernt wird. Dadurch wird an vielen Stellen unverhältnismässig viel gesundes Gewebe reseziert, während an kritischen Lokalisationen der Tumor oft nicht ausreichend entfernt werden kann. Bis zu 60% aller Weichteilsarkomoperationen bei Hunden sind unvollständig, was die Rate der Tumorrezidive um das Dreifache erhöht – eine Problematik, welche ebenso in der Humanmedizin besteht. Im Vergleich zum Hund, stellen Sarkome beim Menschen jedoch eine sehr seltene Erkrankung dar, was die Durchführung von klinischen Studien erschwert. Aufgrund der biologischen Ähnlichkeit der Erkrankung und der 100-fach höheren Inzidenz bei Hunden, liegt es nahe, den Hund als Modell für die humane Erkrankung einzusetzen, um so die Therapie von Hunden und Menschen gleichermaßen zu verbessern.

Durch eine neue bildgebende Technik, die Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung, könnte eine genauere Darstellung der Tumore im OP erreicht werden. Hierfür bedarf es jedoch geeigneter Zielstrukturen im Tumor, die als Bindungsstelle für einen Fluoreszenzfarbstoff dienen. Ist eine Zielstruktur im Tumor verglichen zum gesunden Gewebe im Übermass vorhanden, so kann es zu einer Anreicherung des Farbstoffes im Tumor kommen. Mittels eines Fluoreszenzkamerasystems kann der Farbstoff und somit auch der Tumor für den/die Chirurgen/in sichtbar gemacht werden. Bislang sind entsprechende Zielstrukturen für Sarkome jedoch weitgehend unbekannt. Auf der Suche nach geeigneten Zielstrukturen haben insbesondere das Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP) und das $\alpha_v\beta_3$ Integrin unser Interesse geweckt und wurden folglich weiter untersucht.

In einer vorklinischen Studie haben wir Proben von Weichteilsarkomen des Hundes, des Menschen und der Katze sowie Proben von gesundem und entzündlich verändertem Gewebe mittels spezieller Färbungen pathologisch untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Fibroblasten-Aktivierungsprotein im Tumor viel stärker vorkommt als im gesunden Gewebe. Das spricht dafür, dass es sich gut als Zielstruktur für Fluoreszenzfarbstoffe eignet, die Weichteilsarkome sichtbar machen können – und zwar in allen drei untersuchten Spezies: Hund, Katze und Mensch.

Gleichzeitig haben wir auch eine klinische Studie mit 20 betroffenen Hunden durchgeführt. Alle waren an Weichteilsarkomen erkrankt und wurden einer Standard-Tumorentfernung unterzogen. Zehn Patienten erhielten jedoch zusätzlich einen gegen $\alpha_v\beta_3$ Integrin gerichteten Fluoreszenzfarbstoff verabreicht. Die Operation wurde dann unter Verwendung eines Fluoreszenzkamerasystems durchgeführt und angepasst. Bei allen Patienten, die Farbstoff erhielten, konnte der Tumor intraoperativ sichtbar gemacht werden. Durch die damit verbundene verbesserte Visualisierung des Tumors, konnte der Erfolg der Operation im Vergleich zum Standardverfahren verbessert werden. Bei vier Hunden wurde zusätzliches fluoreszierendes Tumorgewebe aufgefunden und entfernt. Das Vorhandensein eines Fluoreszenz-Signals ist somit indikativ für das Vorhandensein von Tumorgewebe. Spezielle pathologische Färbungen des entfernten Tumorgewebes konnten belegen, dass die Zielstruktur $\alpha_v\beta_3$ Integrin in Sarkomen des Hundes in einem hohen Ausmass vorhanden ist und eine geeignete Zielstruktur für die Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung darstellt.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass es die Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung mit dem gegen $\alpha_v\beta_3$ Integrin gerichteten Farbstoff dem/der Chirurgen/in ermöglicht, einen Tumor von gesundem Gewebe zu unterscheiden. Die Resultate dieser Arbeit tragen zur Verbesserung der Resektionspräzision von Weichteilsarkomen bei. Sie bieten eine Basis für weiterführende Untersuchung zur Effizienz und klinischen Relevanz der Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung und können zur Entwicklung neuer zielgerichteter Fluoreszenzfarbstoffe herangezogen werden. Unsere Daten untermauern zudem, die translationale Bedeutung von Weichteilsarkomen des Hundes für die Humanmedizin.