

Die minimale Tumorrestkrankung

Warum suchen wir nach einzelnen Tumorzellen?

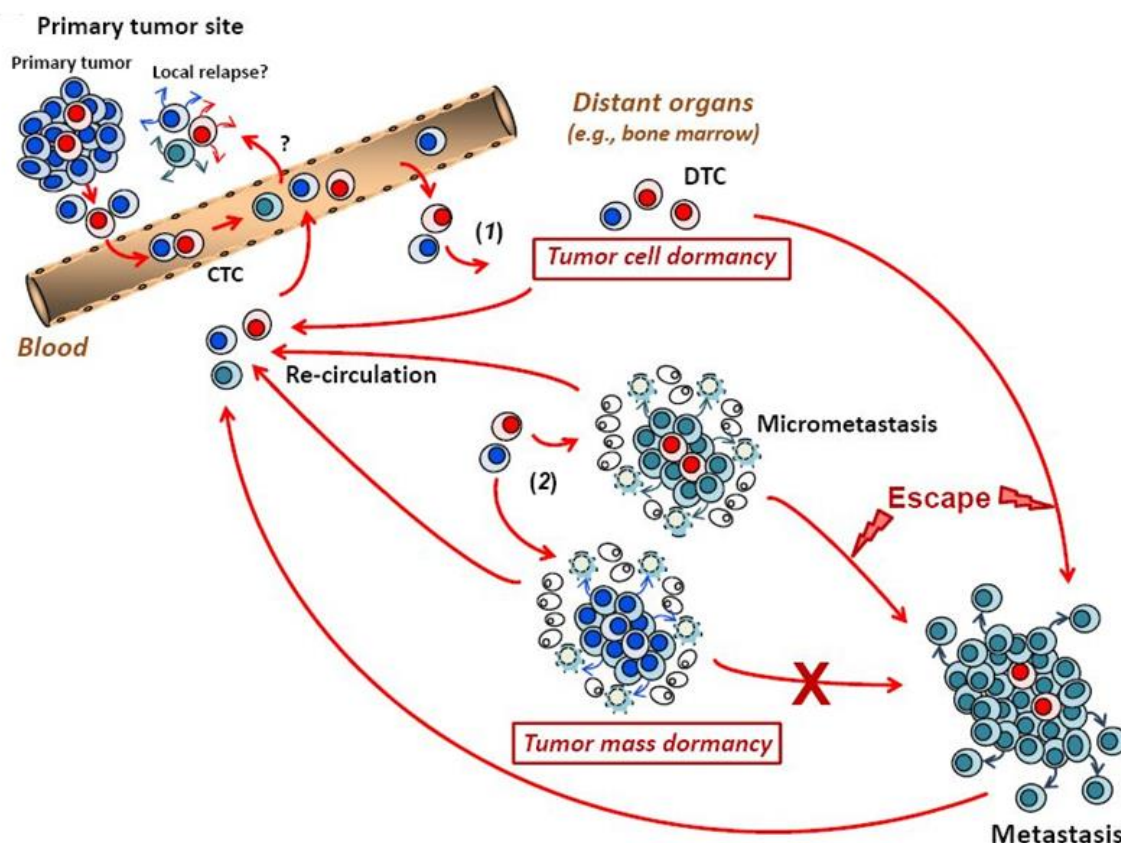
Über 70.000 Frauen erhalten in Deutschland jährlich die Diagnose Brustkrebs, Tendenz steigend, meldet das Robert Koch-Institut in Berlin. Trotz erfolgreicher Behandlung in 70 bis 80 Prozent der Fälle, kann es auch Jahre später noch zu einem Rückfall kommen. Verantwortlich hierfür sind vermutlich Tumorzellen, die sich schon frühzeitig vom Tumor gelöst haben und in das Knochenmark (**KM**) gewandert sind, wo sie über Jahre inaktiv verweilen können. Dadurch erhielten sie in der Fachliteratur den Namen „**schlafende Krebszellen**“. Aus dem Knochenmark können dann zu jedem beliebigen Zeitpunkt der Erkrankung, auch Jahre später, immer wieder Zellen in die Blutbahn gestreut werden. Viele dieser Zellen verbleiben ruhend oder sterben ab, und nur wenige dieser Zellen sind letztendlich in der Lage, zu metastasieren und zum Tod der Patientin zu führen. Welche Zelle hat nun bösartigen Charakter? Warum schafft es die Vielzahl an heute vorhandenen therapeutischen Optionen nicht, diese Zellen zu beseitigen? Welche Therapieoptionen sind dann möglich?

Diagnose Brustkrebs

Wird die Diagnose Brustkrebs gestellt, so erfolgt die Therapieentscheidung aufgrund festgelegter nationaler und internationaler Kriterien. Dazu gehört bei Brustkrebs neben der Tumorgroße der Befall der Lymphknoten, der Differenzierungsgrad des Tumors sowie die Teilungsaktivität der Tumorzellen. Weiterhin ist die Expression von sogenannten prädiktiven Markern auf dem Primärtumor entscheidend. Dazu gehört die Expression der Hormonrezeptoren (Östrogen, Progesteron) sowie die Ausbildung des HER2 Rezeptors, einem Wachstumsfaktor, der für ein aggressives Tumorstadium steht. Bei Hormonrezeptor-Positivität wird eine antihormonelle Therapie, bei Überexpression von HER2 eine Antikörpertherapie mit Herceptin durchgeführt. Trotz dieser vielfältigen Maßnahmen, liegt dennoch eine Tumorzellpersistenz bei 20% der Patientinnen vor.

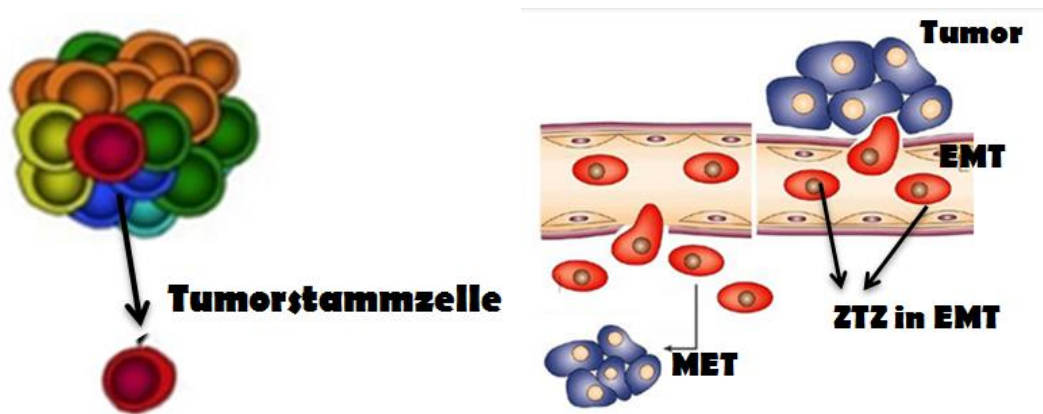
Ein mögliches **Metastasierungsmodell** ist folgend dargestellt. Dabei verlassen Tumorzellen aufgrund veränderter Oberflächeneigenschaften, beim Mammakarzinom in frühesten Stadien, den Primärtumor und gelangen zunächst in die Blutbahn, wo sie in der Fachliteratur als „circulating tumor cells“ (**CTC**) bezeichnet werden. Von dort aus gelangen sie in sekundäre Organe, bevorzugt das KM (1). Diese sogenannten „disseminated tumor cells“ (**DTC**) können dort in einer Art Latenzzustand verharren und man spricht von einer „**Tumor cell dormancy**“, einzelnen, schlafenden Zellen. Demgegenüber steht die sogenannte „**Tumor mass dormancy**“ (2), wobei man hier davon ausgeht, dass in sogenannten Mikrometastasen, Tumorzellaggregaten, Zellen in gleichem Maße proliferieren und absterben. Von jedem dieser Orte können dann wiederum Zellen in die Zirkulation gestreut werden, wobei neueste Daten vermuten lassen, dass diese Zellen in der Lage sind, wieder

zur Brust zurückzukehren und dort erneut einen Tumor, ein sogenanntes Lokalrezidiv, zu bilden. Es ist allerdings immer noch unklar, welche Tumorzellen das Potential besitzen, aus dem „Schlafzustand“ zu Metastasen heranzuwachsen. Weiterhin lässt dieses Modell vermuten, dass nur eine bestimmte Gruppe von Zellen (rot dargestellt), die sogenannten Tumorstammzellen malignen Charakter haben. Dies sind Zellen, die die Fähigkeit zur Selbsterneuerung besitzen und resistent gegenüber Chemo- und Strahlentherapie sind. Sie machen ein bis fünf Prozent der Zellen im Tumor aus.



Metastasierungsmodell nach Pantel et al., 2009

Um aber zu metastasieren, müssen diese Zellen nach Verlassen des Tumors in der Lage sein, eine Umwandlung von ihrem ursprünglichen Gewebecharakter (Epithel) in einen Blutzellen-ähnlichen Charakter (Mesenchym) zu vollziehen. Dies nennt man **Epitheliale-Mesenchymale-Transition (EMT)**. Somit gelangen diese Zellen unerkannt zum Ort der Metastasierung, wobei sie sich dann wieder in Zellen ihres Ursprungcharakters zurückverwandeln können (MET) (siehe Abbildung).



Links: Unter der Vielzahl von Tumorzellen sind vermutlich nur die Tumorstammzellen wirklich „böartig“. **Rechts:** Beispiel einer Epithelialen-Mesenchymalen-Transition (EMT) (aus www.nature.com).

Eine bedeutende Rolle bei diesen Vorgängen spielt ein Signalübertragungsweg in der Zelle, der sogenannte PI3K/Akt Signalweg. Durch Überexpression von Wachstumsfaktoren (EGFR/HER2) wird PI3K aktiviert, das wiederum Akt mobilisiert. Die weitere Signalkaskade geht über mTOR und führt zu unkontrollierter Zellteilung und Inhibition der Apoptose (programmierter Zelltod). Die Mobilisierung von AKT kann durch das Tumorsuppressorgen PTEN noch inhibiert werden, jedoch kommt es bei Brustkrebs häufig zum Verlust von PTEN.

Hier setzen momentan viele Medikamente an, um die Weiterverbreitung dieser Zellen zu stoppen. Diese Medikamente werden bei uns in Form von klinischen Studien angeboten.

Auch bei anderen soliden Tumoren, wie z.B. Eierstockkrebs, können im weiteren Verlauf der Erkrankung Rückfälle der Erkrankung auch in Form hämatogener Metastasen auftreten. Diese sind vermutlich auch auf die Präsenz von DTC zurückzuführen, weshalb persistierende DTC im KM mittlerweile auch hier als möglicher Ausgangspunkt für eine beginnende hämatogene Makrometastasierung verstanden werden. Obwohl eine Skelettmetastasierung beim Ovariakarzinom, verglichen mit dem Mammakarzinom, sehr selten ist, wurden DTC bei 30-47% dieser Patientinnen nachgewiesen. Dies lässt vermuten, dass DTC nur temporär im KM persistieren und rasch wieder re-zirkulieren.

Somit steht auch bei uns die Selektion und Charakterisierung dieser Zellen bei Eierstockkrebs im Fokus.