

Nachweis von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark bei Patientinnen mit Brustkrebs. Haben wir therapeutische Optionen?

Trotz verbesserter operativer Maßnahmen und einer enormen Verfügbarkeit an Chemo- und Strahlentherapien kommt es gerade bei Brustkrebs häufig zu Rückfällen der Erkrankung, die letztendlich zum Tode führen können. Spätere Metastasen in Knochen, Leber oder Lunge sind nach heutigem Kenntnisstand auf die bereits vor oder während der Operation erfolgte, systemische Absiedelung von vitalen Tumorzellen zurückzuführen, die durch kein bildgebendes Verfahren erfasst werden können. Einzelne Tumorzellen können selbst nach einer Chemotherapie zum Teil noch vorhanden sein, da eine Chemotherapie grundsätzlich nur sich teilende Zellen erfassen kann. Zu Beginn einer Tumorerkrankung haben Tumorzellen jedoch ein zeitlich begrenztes Teilungsvermögen, so dass einige Zellen nicht von der Chemotherapie erfasst werden. Man nennt sie deshalb auch „**schlafende Tumorzellen**“. Da eine Metastase aber aus einer einzelnen Tumorzelle, die sich über die Blut – oder Lymphbahnen abgesiedelt hat, hervorgeht, ist es von großer Bedeutung, diese einzelnen Zellen zu finden und zu charakterisieren, um frühzeitig zusätzliche therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

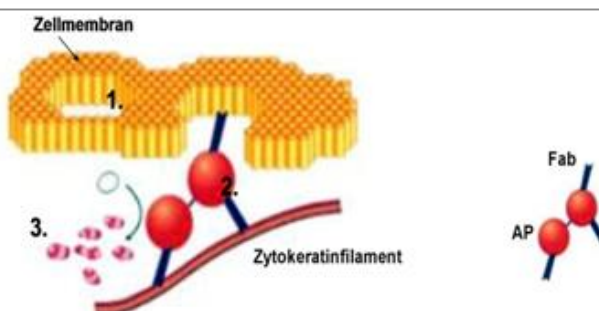
Nachweisverfahren



Beidseitige Knochenmarkpunktion



Auftrennung



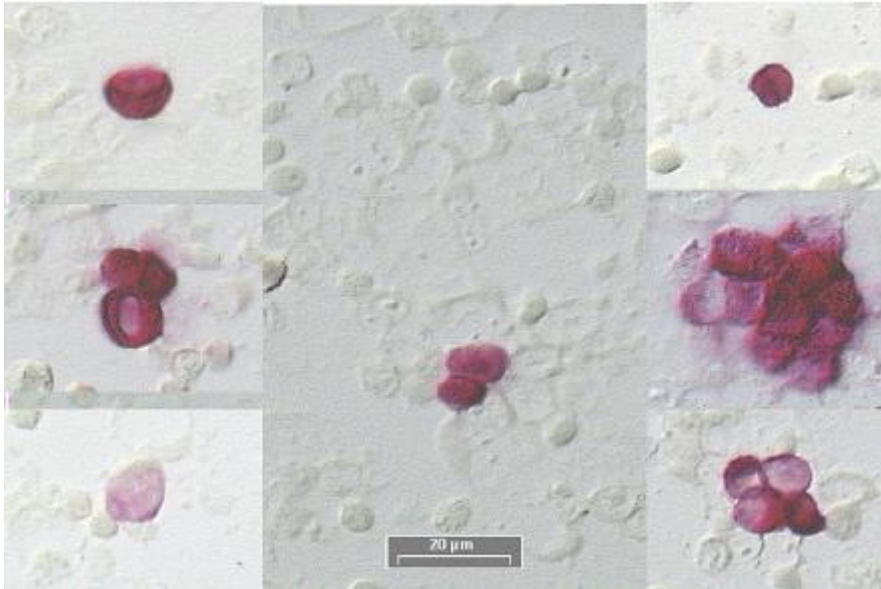
Nachweis des Zellgerüsts von Gewebezellen



Automatisierte Auswertung

Den Patientinnen wird während der Operation des Primärtumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung am oberen rechten und linken Beckenkamm je eine Knochenmarkprobe entnommen. Nach Isolierung der Knochenmarkzellen über eine Dichtegradientenzentrifugation werden die angereicherten Zellen auf Objektträger

zentrifugiert und anschließend in einer Färbereaktion das Zellgerüst (Zytokeratin) von Gewebezellen des Tumors, das man in Blut oder Knochenmark nicht findet, nachgewiesen. Dieses Verfahren ermöglicht den Nachweis einer Tumorzelle unter 1 Millionen normalen Knochenmarkszellen und ist das momentan sensitivste und am besten validierte Standardverfahren zum Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark.



Darstellung unterschiedlicher Tumorzellen (rot) neben gesunden Knochenmarkszellen (weiß) einer Patientin mit Brustkrebs

Begonnen haben wir unsere Studien bereits 1997. Generell konnten wir bei Patientinnen mit **Brustkrebs** zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei ca. 30-40% der Patientinnen disseminierte Tumorzellen (DTC) im Knochenmark (KM) nachweisen (**Literatur: 2x Kasimir-Bauer et al., 2016**). Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Brusttumoren, die zunächst eine entsprechende Therapie bekamen und anschließend operiert wurden, waren nach Abschluss aller Behandlungen noch bei 25% der Patientinnen einzelne Zellen im Knochenmark nachzuweisen. In einer kleinen Pilotstudie zeigte sich, dass diese Zellen auch Jahre nach Erstdiagnose präsent waren, obwohl keine der zu diesem Zeitpunkt untersuchten Patientinnen einen Rückfall der Erkrankung aufwies (**Literatur: Hoffmann et al., 2011**).

Gute Prognose unserer Patientinnen aufgrund der Einnahme von Bisphosphonaten?

Bisher gibt es keine Therapie, die gezielt gegen diese Zellen im KM vorgehen kann. Das liegt daran, dass sogenannte Zielantigene wie die Hormonrezeptoren, häufig auf dem Primärtumor (dann antihormonelle Therapie) vorliegen, aber nicht auf den einzelnen Tumorzellen ausgebildet sind. Bezüglich des Wachstumsfaktorrezeptors HER2 (Therapie mit Herzeptin) weiß man, dass einige dieser Zellen den Rezeptor tragen, obwohl der Tumor ihn nicht ausbildet. Wünschenswert wäre also eine Rezeptor-unabhängige Therapie. In diesem

Zusammenhang könnten die Bisphosphonate eine Rolle spielen. Dies sind phosphatähnliche Medikamente, die auch zur Vorbeugung gegen Osteoporose eingesetzt werden. Sie hemmen die Aktivität von Osteoklasten (Knochen abbauenden Zellen), die wiederum mit den Tumorzellen in Kontakt stehen. Durch die Hemmung der Osteoklasten vermutet man, dass die Tumorzellen ihren „Partner“ verlieren und somit „aushungern“.

In unsere Klinik wird seit 1997 jeder Patientin mit Brustkrebs in der Erstdiagnose und dem Nachweis von entsprechenden Zytokeratin-positiven Zellen im Knochenmark die Einnahme des oralen Bisphosphonates Clodronat empfohlen.

Wir blicken nun auf eine **20-jährige Erfahrung** zurück und unsere Forschungsergebnisse zeigen, dass, im Gegensatz zu den Daten anderer Arbeitsgruppen, der Nachweis dieser Zellen im KM unserer Patientinnen **kein ungünstiger Prognosefaktor** ist. Detaillierte Studien unserer Arbeitsgruppe konnten belegen, dass die Einnahme der Bisphosphonate hier eine große Rolle spielt. So hatten Patientinnen mit positivem Nachweis und Einnahme von Clodronat die gleiche Prognose wie Patientinnen, bei denen keine Zellen nachgewiesen werden konnten. Die oben erwähnte Pilotstudie hat gezeigt, dass Bisphosphonate auch nach Jahren der Erkrankung noch erfolgreich persistierende Tumorzellen eliminieren konnten.