

Onkologie 2009 · 15:609–622
 DOI 10.1007/s00761-009-1619-y
 Online publiziert: 10. Mai 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

I.A. Adamietz · Herne
 W.O. Bechstein · Frankfurt a.M.
 H. Dralle · Halle
 J. Dunst · Halle
 H.-J. Fricke · Jena
 C. Garbe · Tübingen
 C.-H. Köhne · Oldenburg
 W. Lichtenegger · Berlin
 M. Schilling · Homburg/Saar
 M. Untch · Berlin
 C. Wittekind · Leipzig

**Verantwortlich für diesen Beitrag**

M. Untch · Berlin

CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

A. Rody · T. Karn · U. Holtrich · M. Kaufmann

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt

Das Stammzellkonzept der Mamma

Zusammenfassung

Das Stammzellkonzept der Mamma ist eng mit der Frage nach Entstehung, Therapieansprechen und Verlauf des Mammakarzinoms verbunden. Die Fortschritte hinsichtlich der molekular-phänotypischen Charakterisierung einzelner Zellkompartimente in verschiedenen Lebensabschnitten innerhalb der Brustdrüse sowie das Verständnis um deren biologische Eigenschaften haben zur Identifikation unreifer Stamm-/Progenitorzellen geführt. Aufgrund fehlender einheitlicher Identifizierungsmethoden dieser Zelltypen ist eine Definition nur aufgrund des biologischen Verhaltens allgemein akzeptiert. Mit Hilfe des Mammastammzellkonzeptes lassen sich verschiedene klinische Erscheinungsbilder der Brustkreberkrankung erklären (z. B. hereditäres Mammakarzinom). Entsprechende therapeutische Umsetzungen stehen allerdings noch am Beginn der klinischen Erprobung.

Schlüsselwörter

Stammzelle · Mammakarzinom · Biologie · Prävention · Therapie

The concept of mammary epithelial stem cells

Abstract

The concept of mammary epithelial stem cell is tightly linked to the unsolved question of tumor initiation, treatment response and course of disease. Progress regarding the molecular and phenotypic characterization of specific cellular compartments in different periods of life within the human female breast, as well as the understanding of their biological properties has led to the identification of immature stem-/progenitor cells. Since there is no uniform method of identification of these cells universal agreement exists only on their definition based on their biological properties. The concept of a mammalian epithelial stem cell explains several clinical presentations of breast cancer disease (e.g. hereditary breast cancer). However, therapeutic application is currently in the early stages of clinical trials.

Keywords

Stem cell · Breast cancer · Biology · Prevention · Treatment

Das Mammastammzellmodell bietet Konzepte zur Entstehung und Biologie des Mammakarzinoms sowie neue präventiv-therapeutische Therapieansätze. Das Modell und seine Bedeutung für Therapie und Prävention werden ausführlich beschrieben. Für die Zukunft ist mit dem zunehmenden Verständnis der Biologie des Stammzellkompartiments die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien zu erwarten.

Der Begriff der Stammzelle ist unstrittig mit dem Namen des deutschen Pathologen und Virchow-Schülers Julius Cohnheim verbunden. Er konstatierte 1882 in seiner *Vorlesung über die allgemeine Pathologie* zur Entstehung von Krebs: „Es scheint nur eines übrig zu bleiben, nämlich die angeborene Anlage“ [1]. Schon früh war die Frage nach der Entstehung von Krebs mit der Anlage bei Geburt in Verbindung gebracht worden. Theorien zur Entstehung maligner Erkrankungen sind grundsätzlich eng mit der physiologischen Organogenese eines Organs verknüpft. Diese Beobachtung hatte Van R. Potter 1978 im *British Journal of Cancer* in der paradigmatischen Aussage: „Onkogenese ist eine teilweise blockierte Ontogenese“ zusammengefasst [2]. Die weibliche Brustdrüse ist, und dies belegen die dramatischen strukturellen Veränderung während Schwangerschaft und Stillzeit, ein äußerst dynamisches Organ [3]. Die Existenz einer ► **„Mammastammzelle“** als einer der Dreh- und Angelpunkte spezifischer physiologischer und pathophysiologischer Veränderungen ist daher naheliegend. Dieses Konzept, das in verschiedener Ausprägung auch für andere Organsysteme seit Längerem propagiert wird, beleuchtet nicht nur den Aspekt der Tumorinitiation und Entstehung, der Metastasierung und des Rezidivierens, sondern auch der eingeschränkten Wirksamkeit konventioneller antitumoröser Therapiekonzepte.

Die Eigenschaften einer Stammzelle sind durch die Fähigkeit der Langlebigkeit und Selbsterneuerung, sowie der Differenzierung gekennzeichnet [4] und spiegeln sich im Rahmen der Tumorbildung in der proliferativen Aktivität und phänotypischen Plastizität der Zellen wider.

Das Stammzellkonzept weist vielfältige Implikationen hinsichtlich der Definition pathologisch-anatomischer Kompartimente und somit der Initiation und Progression des Mammakarzinoms, der Wechselwirkung zwischen Epithel, Stroma und auto-/parakrinen Effekten auf (► **Stammzellnische**). Die Klassifikation dieser Erkrankung auf der Basis stammzellähnlicher Eigenschaften ermöglicht auch die Identifikation neuer prädiktiver und prognostischer Marker [5]. Stammzellen lassen sich durch ihre Fähigkeit der Selbsterneuerung und der nachfolgenden Ausdifferenzierung definieren. Die Selbsterneuerung kann zum einen symmetrisch (aus einer Stammzelle entstehen 2 Tochterstammzellen) oder asymmetrisch (aus einer Stammzelle entsteht eine Tochterstammzelle und eine zur Ausdifferenzierung bestimmte Zelle) geschehen.

Gesunde Stammzellen sind prinzipiell verantwortlich für Wachstum, Homöostase und Reparatur in verschiedenen Geweben des menschlichen Körpers.

Modelle der Karzinogenese als Mehrstufenprozess

Ausgehend von den empirischen Beobachtungen hat sich die operative Therapie in den vergangenen Jahrzehnten grundlegend gewandelt. Die Halstedt-Doktrin, dass es sich beim Mammakarzinom um eine lokoregionäre Erkrankung handelt und diese nur durch ein möglichst radikales operatives Vorgehen erfolgreich behandelt werden kann, wurde von der so genannten Fischer-Doktrin abgelöst, die besagt, dass Brustkrebs von Beginn an eine Systemerkrankung mit einer lokalen Komponente ist. Somit konnte die operative Radikalität sukzessive zurückgenommen und das ► **brusterhaltende Vorgehen** als operatives Standardverfahren sowie die Einführung der Systemtherapie zu den entscheidenden Meilensteinen in der Therapie werden.

Mathematische Modelle hingegen haben das Wachstumsverhalten untersucht und darüber Rückschlüsse über die optimale Strategie zum Einsatz einer zytotoxischen Therapie gezogen (Skipper-Schabel: kontinuierlich exponentielles Wachstum; Gompertz: größenabhängiges Tumorwachstum). Die mehr oder weniger biologisch-deskriptiven Faktoren, bestehend aus Tumorgroße, Nodalstatus, Grading, Hormonrezeptor- und Her-2-Status sowie Histologie und Tumorausbreitung, bestimmen nach wie vor unser morphologisches Bild vom Mammakarzinom [6]. Mit Hilfe dieser Standardparameter können zwar Risiko und Ansprechen auf eine spezifische Therapie näher definiert werden, allerdings bleiben die Zusammenhänge hinsichtlich Tumorinitiation und -progression sowie die pathophysiologischen Aspekte der Hormonrezeptor- und Her-2-Expression unklar.

Die weibliche Brustdrüse ist ein äußerst dynamisches Organ

► Mammastammzelle

► Stammzellnische

Stammzellen definieren sich durch ihre Fähigkeit der Selbsterneuerung und der nachfolgenden Ausdifferenzierung

Nach der Fischer-Doktrin ist Brustkrebs von Beginn an eine Systemerkrankung mit einer lokalen Komponente

► Brusterhaltendes Vorgehen

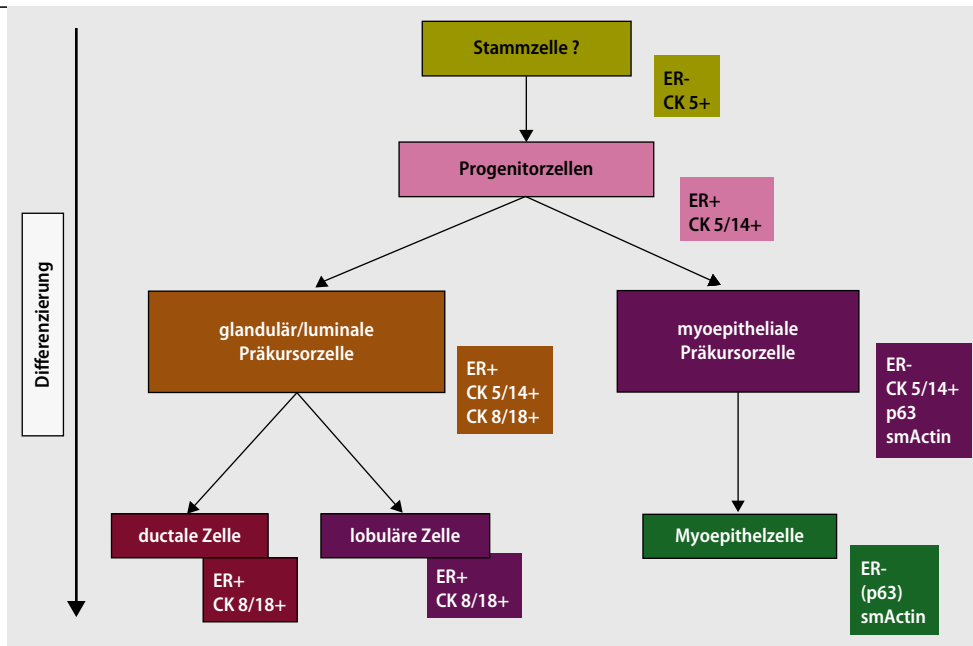


Abb. 1 ▲ Das Stammzellmodell der Brust auf der Grundlage immunhistochemischer Charakterisierung. (Mod. nach Böcker [10] und Ellis [12])

Die globale molekulare Technik der ► **Genexpressionsanalyse** hingegen konnte mittels intrinsischer Gensignaturen 5 verschiedene Subgruppen des Mammakarzinoms anhand des molekularen Profils identifizieren (Luminal A und B, „normal-like“, erbB2 und „basal-like“), die sowohl eine prognostische [7], aber auch prädiktive Relevanz besitzen [69]. Modelle zur Tumorentstehung und zum Krankheitsverlauf sind vielfältig, sie weisen jedoch erhebliche Lücken auf und können viele biologische Phänomene nicht oder nur unzureichend erklären.

Vogelstein et al. [8] propagierten das Modell der so genannten ► **„Multistep-Karzinogenese“**, das sicherlich noch in gewissen Teilaspekten Gültigkeit besitzt. Dieses Modell besagt, dass sich etwa 5 bis 10 Mutationen in (Proto-) Onkogenen und Tumorsuppressorgenen ansammeln müssen, um die Transformation einer normalen Zelle in eine Tumorzelle zu induzieren und über verschiedene morphologische (prämaligene) Zwischenstufen in ein Karzinom überzugehen. Diese sequenziell-kontinuierliche Abfolge war zunächst für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms formuliert worden, wurde aber in der Folge rasch für andere Tumorentitäten übernommen. So ist die Vorstellung des kontinuierlichen Übergangs von benignen und atypischen hyperplastischen Läsionen über prämaligene Stadien (DCIS/duktales Carcinoma in situ, LIN/lobuläre intranepitheliale Neoplasie) in das invasive Karzinom für das Mammakarzinom postuliert worden [9].

Allerdings können zahlreiche Beobachtungen in diesem Modell nicht hinreichend erklärt werden [wie z. B. differente chromosomale Aberrationen in benignen proliferativen Mammaläsionen und DCIS, unterschiedliche Zytokeratin- (CK-) Expressionmuster bei duktalem Hyperplasien, atypischen duktalem Hyperplasien und DCIS]. Mittels komparativer genomischer Hybridisierung (CGH) konnten Böcker et al. [10] zeigen, dass genetische Veränderungen bei benignen Läsionen im Gegensatz zum DCIS nicht nachweisbar sind, was gegen die Hypothese des kontinuierlichen Übergangs aus diesen Läsionen in ein Karzinom spricht. Des Weiteren konnte auf der Basis immunhistochemischer Studien (CK 5/6 und 8/18/19) gezeigt werden, dass aufgrund der differentiellen CK-Expression in benignen und prämaligen Läsionen unterschiedliche Zellkompartimente als Ursprung für deren Entstehung vorliegen müssen ([11, 12]; ■ **Abb. 1**). Diese Beobachtung in Zusammenschau mit den proliferativen Veränderungen und unterschiedlichen Differenzierungs- und Umbauvorgängen im Rahmen physiologischer Ereignisse, wie z. B. Entwicklung der Brustdrüse, Pubertät, Schwangerschaft und Menopause, legen die Existenz einer Stammzelle nahe [3].

All diese Modelle zur Tumorentstehung können als „stochastisch“ klassifiziert werden. Danach ist die Entstehung eines Karzinoms durch die sich zufällig ereignenden Mutationen in einer Zelle und der daraus resultierenden Transformation bedingt, mit dem Resultat, dass alle Tumorzellen gleichermaßen maligne entartet sind [13]. Die daraus entstehende therapeutische Konsequenz be-

► Genexpressionsanalyse

► „Multistep-Karzinogenese“

All diese Modelle zur Tumorentstehung können als „stochastisch“ klassifiziert werden

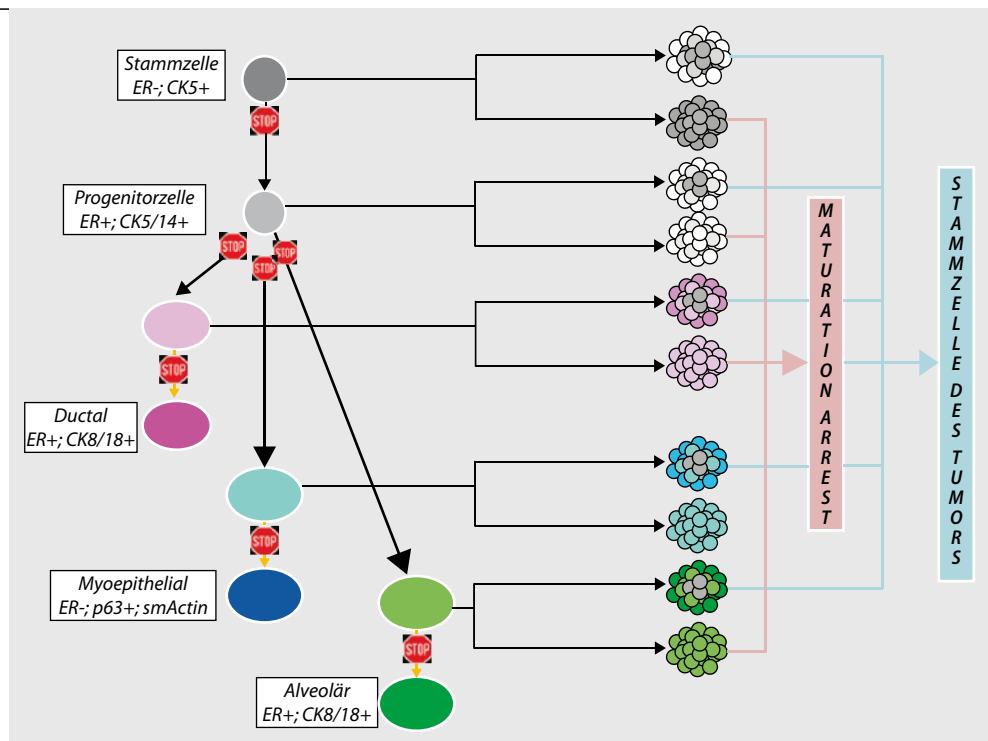


Abb. 2 ▲ Modell der Brustkrebsentstehung basierend auf der „Maturation-arrest-Theorie“ sowie dem Tumorstammzellmodell

sagt, dass alle Tumorzellen durch eine entsprechende (System-) Therapie erreicht werden müssen, um eine Heilung herbeizuführen.

Das Mammastammzellkonzept

Die weibliche Brustdrüse besteht im Wesentlichen aus 2 epithelialen Zellkompartimenten, der luminalen und myoepithelialen Zelle, die sich immunhistochemisch charakterisieren lassen.

Im Gegensatz zu den klassischen Modellen zur Tumorentstehung weist das Stammzellmodell 2 entscheidende Unterschiede auf:

1. Die Tumorentstehung ist bedingt durch die Dysregulation der physiologischerweise streng kontrollierten Fähigkeit der Selbsterneuerung von Stamm- und/oder Progenitorzellen [14].
2. Daraus folgt, dass die resultierenden Tumoren zelluläre Anteile besitzen, die sich durch entsprechende Stammzeleigenschaften, wie z. B. Proliferation (als Ausdruck der gestörten Selbsterneuerungsfähigkeit) und Differenzierung, auszeichnen (■ **Abb. 2**).

Allerdings bleibt unklar ob und wie die entsprechende Differenzierung einer Regulation unterworfen ist und von welchen Faktoren sie abhängt. Somit lässt sich die Tumorerheterogenität als eine Mischpopulation von Tumorzellen, deren Differenzierungsgrad und deren biologisches Verhalten (wie z. B. Metastasierungspotenzial, therapeutisches Ansprechen oder Proliferation) unterschiedlich sind, erklären. Andererseits könnte durch eine Blockade der Ausdifferenzierung (► „**maturation arrest**“) der Tumor phänotypische Merkmale der Ursprungszelle aufweisen, wie z. B. der Stamm-/Progenitorzelle, der an- oder ausdifferenzierten duktaalen, alveolären oder myoepithelialen Zelle (■ **Abb. 2**). Somit gehen diese beiden Möglichkeiten ineinander über und verbinden grundlegende Überlegungen miteinander:

1. Besitzt jeder Tumor Stammzellen, die für das Größenwachstum, Metastasierungs-/Rezidivpotenzial und das therapeutische Ansprechen verantwortlich sind („Stammzelle des Tumors“ oder „tumor-initiating cells“)?
2. Weisen Tumoren phänotypische Eigenschaften ihrer Ursprungszelle auf („Tumoren mit stammzellähnlichen Eigenschaften“)?

Die weibliche Brustdrüse besteht im Wesentlichen aus 2 epithelialen Zellkompartimenten

Die Tumorerheterogenität lässt sich als eine Mischpopulation von Tumorzellen erklären

► „**Maturation-arrest**“

Tab. 1 Putative Stammzellmarker im murinen und humanen Modell. (Mod. nach Kalirai [29])

Stammzellmarker	Spezies
Sca-1	Maus
P21	Mensch
Musashi	Mensch
CK5/6	Mensch
CD49 ^{high} /CD24 ^{med}	Mensch, Maus
Mammosphäre	Mensch, Maus
ALDH	Mensch
„Label retention“	Mensch, Maus
ESA ⁻ /Muc1 ⁻ /CALLA ⁻	Mensch
CD29 ^{high} /CD24 ⁺	Maus
BMI-1	Mensch
Prominin 1 (CD133)	Mensch
Notch-Signalweg	Mensch, Maus
Hedgehog-Signalweg	Mensch, Maus
Wnt-Signalweg	Mensch, Maus

3. Kann das zelluläre Ursprungs-kompartiment mit Hilfe molekularer Marker näher charakterisiert werden?

Die Tumorentstehung muss nicht notwendigerweise auf eine Stammzelle zurückzuführen sein, da unter theoretischen Gesichtspunkten auch eine ausdifferenzierte Brustzelle durch einen genetischen Defekt bedingt das Selbsterneuerungsprogramm reaktivieren kann.

Diese zunächst als Hypothese zu betrachtenden Charakteristika des Stammzellmodells für die Brustdrüse sollen im Weiteren näher beleuchtet werden.

Charakterisierung der Stammzelle in gesundem Mammagewebe

Im Hinblick auf die Charakterisierung einer Mammastammzelle muss grundsätzlich zwischen einer normalen Stammzelle und einer Tumorstammzelle sowie

der funktionellen und molekularphänotypischen Identifizierung unterschieden werden (■ Tab. 1).

Funktionelle Charakterisierung

Basierend auf der funktionellen Charakterisierung haben sich *In-vitro*-Kulturen als Standard für die Identifizierung einer Stammzelle etabliert. Dabei können aus einer heterogenen Zellpopulation (wie z. B. normale humane Mammaepithelzellen oder Mammakarzinome) durch *In-vitro*-Kultivierung Zellen isoliert werden, die die Fähigkeit zur weiteren Zellteilung und Ausdifferenzierung aufweisen. Durch repetitive Reaktivierung kann somit eine Anreicherung dieser Zellen erzielt und eine funktionelle und phänotypisch-molekulare Charakterisierung erfolgen. Diese Zellen, die in der gesunden humanen Brustdrüse etwa einen Anteil von 8% ausmachen [15], sind lichtmikroskopisch als kleine helle Zellen („small light cells“, SLC) zu erkennen und weisen die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der DNA-Färbung (z. B. mittels [³H]-Thymidin oder Bromodesoxyuridin [BrdU]) aufgrund ihres Ruhezustandes auf [16]. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass nur 15% aller [³H]-Thymidin positiven Zellen für einen der beiden Stammzellmarker p21^{Cp1} und Musashi-1 (Msi-1) positiv waren [17]. Somit scheint die Fähigkeit zur „label retention“ (Farbstoffspeicherung) eine Zellpopulation zu identifizieren, die nicht ausschließlich aus Stammzellen besteht.

Cairns [18] formulierte die Hypothese, dass Stammzellen in der Lage sind, einen immortalen DNA-Strang bei der Zellteilung zu behalten und den replizierten Strang an die Tochterzelle weiterzugeben, die dann ausdifferenziert und ggf. untergeht. Dies ist als Schutzmechanismus für Stammzellen anzusehen, um eine Akkumulation genetischer Defekte zu verhindern. Experimente in Mäusen konnten tatsächlich belegen, dass sich etwa 80% aller [³H]-Thymidin-positiven Zellen asymmetrisch teilen [19].

Der Goldstandard zur Identifizierung von Stamm-/Progenitorzellpopulationen ist die Fähigkeit von Zellen (idealerweise jeder einzelnen Zelle), ihr Ursprungsgewebe zur regenerieren. Dies kann *in vivo* mittels der so genannten „cleared fat pad transplantation“ z. B. von humanen Zellen auf syngene oder immundefiziente Empfänger (Mäuse) oder *in vitro* durch koloniebildende Assays (► **Mammosphären**) geschehen. Transplantierte Stammzellen bilden dann duktale Aussprossungen aus, die dem normalen Epithel ähneln und entsprechende funktionelle Aktivität aufweisen (z. B. Ausbildung von alveolären Strukturen bei Schwangerschaft).

Die durchflusszytometrische Aufreinigung von Zellen nach Anfärbung (mit dem Farbstoff Hoechst 33342) zeigt die Identifizierung einer Subpopulation (so genannte „side-population“), die Stammzellcharakteristika, wie z. B. SCA-1-Expression, aufweist [20].

Nachteil der *In-vitro*-Kultivierung ist die relativ kurze Zeitspanne, in der eine proliferative Aktivität aufrecht erhalten werden kann (etwa 3 Wochen), so dass die Schlussfolgerung, dass es sich tat-

Durch repetitive Reaktivierung von SLC kann eine funktionelle und phänotypisch-molekulare Charakterisierung erfolgen

Die asymmetrische Teilung ist als Schutzmechanismus für Stammzellen anzusehen, um eine Akkumulation genetischer Defekte zu verhindern

► Mammosphären

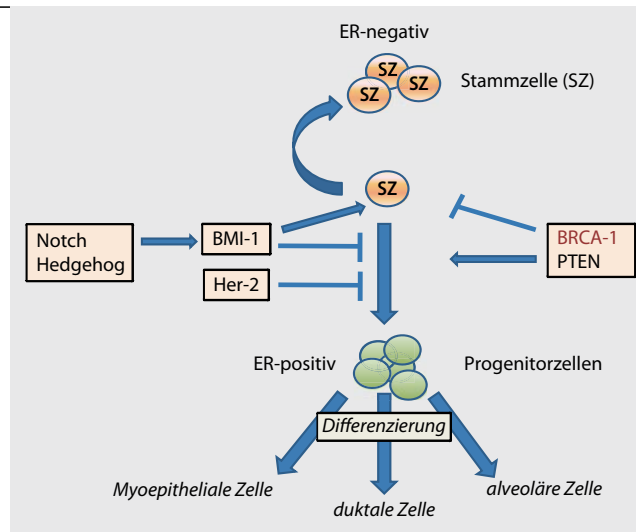


Abb. 3 ◀ Selbsterneuerungs- und Differenzierungspfade in Mammastammzellen. Durch Dysregulation der Stammzellerneuerung können sowohl sporadische (durch Verlust von PTEN oder Aktivierung von Her-2-, Notch-, Hedgehog- oder Wnt-Signalwegen) als auch hereditäre Mammakarzinome (Verlust von BRCA-1) aus Stamm-/Progenitorzellen entstehen. (Mod. nach [30])

sächlich um Mammastammzellen und nicht um intermediäre Progenitorzellen handelt, mit Vorsicht zu betrachten ist.

Molekularphänotypische Charakterisierung

Gudjonsson et al. [21] konnten in humanen *in vitro* koloniebildenden Assays Progenitorzellen identifizieren, die sich durch einen $CK19^+CK14^+EpCAM^{high}CD49f^+MUC1^{-}SSEA-4^{high}$ -Phänotyp auszeichnen [21].

In jüngeren Arbeiten konnten so genannten „mammary repopulating units“ durch die Isolierung von $Lin^{-}CD29^{hi}CD24^{-}$ [22] bzw. $CD49f^{hi}CD24^{-}$ -Zellen [23] gebildet werden. Dabei wurde gezeigt, dass $CD29^{hi}CD24^{-}$ -Zellen negativ für die Expression von Östrogenrezeptor- (ER-)α sind, so dass anzunehmen ist, dass die frühe Stammzellpopulation nicht endokrin ansprechbar ist [24]. Eine Subpopulation von $CD24^{high}Sca-1^{+}ER^{-}$ -Zellen scheint ein Progenitorzellkompartiment darzustellen [25], das sich durch kolonienbildende Eigenschaften und den Nachweis einer proliferativen Aktivität auszeichnet. Dies steht im Gegensatz zu der Mehrzahl an ER^{+} -Zellen, die keine Proliferation aufweisen [26].

CD133 (Prominin 1) ist zunächst bei Glioblastomen und neuronalen Tumoren als Stammzellmarker identifiziert worden [27] und wurde später auch erfolgreich zur immunhistochemischen Färbung bei Mammakarzinomen eingesetzt [28]. Wichtige Signalpfade für die Aufrechterhaltung des Stammzellpools und der Selbsterneuerungsfähigkeit sind der Notch-, Hedgehog- und Wnt-Signalweg (■ **Abb. 3**; Übersicht in [29, 30])

Die „Stammzellnische“

Neben der Frage nach der Charakterisierung der Stammzelle muss deren Lokalisation und Interaktion mit ihrer Umgebung in die pathophysiologischen und funktionellen Überlegungen des Stammzellkonzeptes einbezogen werden. Die anatomische Nische für Stammzellen setzt sich aus verschiedenen Kompartimenten zusammen, die über unterschiedliche Signalwege und Oberflächenmoleküle mit den Stamm-/Progenitorzellen interagieren (■ **Abb. 4**; Übersicht in [31]). Zu diesen Kompartimenten gehören:

- Stamm-/Progenitorzellen selbst,
- Stromazellen (z. B. Fibroblasten, Adipozyten), die untereinander sowie mit den Stammzellen selbst über Oberflächenrezeptoren, „gap junctions“ und soluble Faktoren (Zytokine, Wachstumsfaktoren, Hormone) interagieren sowie
- extrazelluläre Matrixproteine (ECM).

► **ECM** vermitteln eine physische strukturelle Einheit und senden Signale an die unterschiedlichen zellulären Komponenten. Die solublen Faktoren gelangen über den Blutweg oder auto-/parakrine Mechanismen zu den entsprechenden Rezeptoren sowie zu Zellen des Immunsystems.

Die frühe Stammzellpopulation scheint nicht endokrin ansprechbar zu sein

Die anatomische Nische für Stammzellen setzt sich aus verschiedenen Kompartimenten zusammen

► Extrazelluläre Matrixproteine

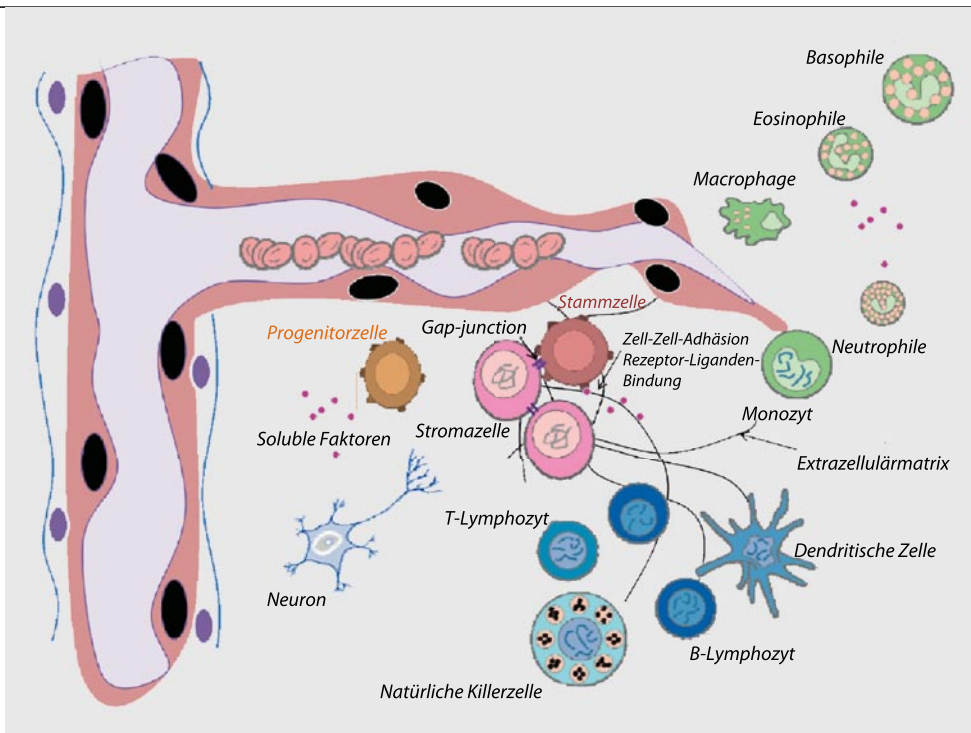


Abb. 4 ▲ Die Stammzellnische: Interaktion von Stromazellen, immunreaktiven Zellen, solublen Faktoren und der Extrazellulärmatrix

Die verschiedenen Aspekte, die mit der Existenz der Stammzellnische verbunden sind, stellen ein Kontrollsystem für die Stammzellregulation dar. Spezifische Signale können sowohl den Prozess der Selbsterneuerung, des Überlebens als auch die Aufrechterhaltung des Stammzellpools steuern. Darüber hinaus kann durch eine spezifische räumliche Beziehung von Stammzelle und Nischenzelle eine Polarisierung herbeigeführt werden, die zu einer asymmetrischen Stammzellteilung führen kann. Die Interaktion von Stammzellen, Stromazellen und/oder der Extrazellulärmatrix verankert die Stammzelle in diesem spezifischen anatomischen Kompartiment und reguliert die Prozesse der Stammzellenerneuerung sowie ihres Überlebens.

Die Lokalisation einer ► **putativen Stammzelle** innerhalb der Brust ist im Gegensatz zu anderen Organsystemen wie z. B. Darm, Haar oder Blut unklar. Es existieren Untersuchungen, die nahelegen, dass die Mammastammzelle bei Mäusen am distalen Ende der terminalen duktuolobulären Einheit lokalisiert sind („cap-cells“) [32], andere Autoren hingegen konnten unreife Progenitorzellen an den Verzweigungsstellen der Duktuli identifizieren. Wiederum andere Arbeiten konnten kein eindeutiges Lokalisationsmuster nachweisen.

Der Einfluss spezifischer ► **solubler Faktoren** ist gleichfalls weitestgehend unklar. Da die Brustdrüse ein endokrin ansprechbares Organ darstellt, sind entsprechende ► **hormonelle Faktoren** [wie z. B. Estradiol (E_2), Progesteron (P), Follikel-stimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin, Growth-Hormone (GH)] und deren Einfluss auf die Stamm-/Progenitorzellen in den verschiedenen Lebensabschnitten (Embryonal-/Fetalphase, Pubertät, Schwangerschaft, Menopause) von enormer Bedeutung. Allerdings herrscht hinsichtlich deren Einflüsse und des Zeitpunktes Unklarheit. Der biologische Einfluss von E_2 und P auf das Stamm-/Progenitor-kompartiment ist weitestgehend unbekannt. Allerdings wird derzeit davon ausgegangen, dass die Stammzelle ER-negativ und die Progenitorzelle ER-positiv ist [33, 34].

In murinen Experimenten konnte gezeigt werden, dass die während der Pubertät zu beobachtende Aussprossung der Duktuli durch Entfernung der Ovarien zum Stillstand kommt und durch E_2 -Substitution wieder aufgenommen wird [35]. Die fehlende Aussprossung konnte auch in ER- α -knock-out-Mäusen beobachtet werden [36]. Dort wurde nur ein rudimentäres Gangsystem angelegt. Nach Transplantation des Brustdrüsen-gewebes in Wildtyp- (wt-) Mäuse konnte trotzdem keine Aussprossung beobachtet werden, was den Schluss nahelegt, dass ER- α die entscheidenden Signale liefert. Allerdings konnte in chimären Epithelien (wt- und ER- α -defiziente Zellen) gezeigt werden, dass auch die ER- α -negativen Zellen an der nachweisbaren Aussprossung beteiligt sind, was den Schluss nahe-

Spezifische Signale können sowohl den Prozess der Selbsterneuerung, des Überlebens als auch die Aufrechterhaltung des Stammzellpools steuern

► Putative Stammzelle

► Soluble Faktoren ► Hormonelle Faktoren

Es wird derzeit davon ausgegangen, dass die Stammzelle ER-negativ und die Progenitorzelle ER-positiv ist

In-utero-Mitogene, wie z. B. Wachstumsfaktoren und Östrogene, sind offenbar in der Lage, den Stammzellpool zu expandieren

► **Intramammäres GH**

► **Innate Immunzellen**

► **Adaptive Immunzellen**

Eine nachweisbare lymphozytäre Infiltration stellt bei rasch proliferierenden Mammakarzinomen einen günstigen Prognosefaktor dar

► **T-Zell-Cluster**

Tab. 2 Mögliche Implikationen für die Prävention des Mammakarzinoms

Substanz	Wirkungsweise	Interventionszeitpunkt
Phytoöstrogene [58]	Stammzellpool ↓	Risikoreduktion für Fetus bei Gabe während der Schwangerschaft
Curcumin [59]	Wnt und Notch ↓ Selbsterneuerung ↓	?
Quercetin [60] Epigallocatechin [62]	Wnt- und Notch-Signalweg	?
Vitamin D ₃ [62]	Stammzellpool ↓	?

legt, dass ER- α -defiziente Mammaepithelien Stammzellen enthalten und ER- α -defiziente Stammzellen nur aktiv sein können, wenn ER- α -positive Zellen sie unterstützen.

Savarese et al. [37] konnten zeigen, dass *In-utero*-Mitogene, wie z. B. Wachstumsfaktoren und Östrogene, offenbar in der Lage sind, den Stammzellpool zu expandieren, was Konsequenzen für die Entwicklung der weiblichen Brustdrüse hat (erhöhtes Brustkrebsrisiko bei erhöhter Stammzellzahl, Zeitpunkt der Prophylaxe). Dies deckt sich mit *In-vitro*-Daten, dass durch die Gabe von „Epithelial Growth Factor“ (EGF) und „basic Fibroblast Growth Factor“ (bFGF) der Anteil der Mammosphären in entsprechenden Kulturen ansteigt [38].

Ahlgren et al. [39] zeigten, dass klinische Charakteristika, die mit einer erhöhten Konzentration von GH einhergehen, wie z. B. hohes Geburtsgewicht, niedriges Alter bei „peak growth“ (Spitzenwachstum), hohe Körperlänge und niedriger „body mass index“ im Alter von 14 Jahren sowie eine hohe kindliche Wachstumsgeschwindigkeit unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind. Die Expression des ► **intramammären GH**, das durch Gestagene induziert werden kann, scheint ebenfalls mit einer abnormen Morphogenese sowie einer gesteigerten Tumorigenese assoziiert zu sein [40]. Es gibt eine zunehmende Evidenz, dass die Interaktion von Stroma- und Immunzellen (z. B. tumorinfiltrierende Leukozyten) mit gesunden oder malignen epithelialen Zellen auch für die Entstehung und die Progression von Tumorerkrankungen eine wichtige Rolle spielt (Übersicht in [41]). So genannte ► **innate Immunzellen**, wie z. B. tumorinfiltrierende Makrophagen, Mastzellen und Granulozyten, können zum einen durch eine gesteigerte Freisetzung freier Radikale, zum anderen durch parakrine Regulation intrazellulärer Regulationsmechanismen (z. B. „Nuclear Factor Kappa B“, NF- κ B) einen direkten Beitrag zur Krebsentstehung leisten. Indirekte Mechanismen sind die Promotion der Angiogenese, die Gewebsneustrukturierung durch die Produktion von Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Chemokinen und Matrix-Metalloproteinasen. Des Weiteren können innate Immunzellen tumorsupprimierende Aktivitäten der so genannten ► **adaptiven Immunzellen** (z. B. antitumoröse zytotoxische T-Zellen) oder die Produktion tumorlytischer Zytokine inhibieren. Darüber hinaus können regulative T-Zellen selbst antitumoröse zytotoxische T-Zellen hemmen. Chronische Entzündungsreaktionen durch humoral vermittelte Immunreaktionen innerhalb eines zellulären Mikromilieus können ebenfalls zu einer Tumorentstehung beitragen (zur Übersicht [41]).

Die lymphozytäre Infiltration (LI) bei Mammakarzinomen ist ein häufig zu beobachtendes Phänomen und wird gemeinhin als eine Wirtsreaktion gegen den Tumor betrachtet. Kohrt et al. [42] konnten zeigen, dass eine nachweisbare LI bei rasch proliferierenden Mammakarzinomen einen günstigen Prognosefaktor darstellt, der mit Nodalnegativität, kleinerer Tumorgöße und günstigem Grading assoziiert ist [42]. Ménard et al. [43] zeigten ebenfalls, dass eine LI einen günstigen Prognosefaktor bei Mammakarzinompatientinnen mit einem Alter unter 40 Jahren darstellt, allerdings nicht bei älteren Patientinnen, was eine Assoziation mit dem ER-Status oder spezifischen Subtypen nahelegt [43].

In einer eigenen Arbeit konnten wir an einem Datensatz von 1781 Mammakarzinomen mit bekanntem Genexpressionsprofil Immunzell-assoziierte Metagen-Cluster identifizieren [44]. Dabei zeigte sich, dass ein IgG-Cluster keine prognostische Relevanz besitzt, wohingegen ein ► **T-Zell-Cluster** sowohl in der Gruppe der ER-negativen als auch der ER-positiven/Her-2-positiven Patienten eine starke prognostische Relevanz besitzt. Interessanterweise wiesen Tumoren mit einer Expression des T- und B-Zell-Clusters nach neoadjuvanter Therapie einen hohen Anteil an pathologischen Komplettremissionen auf.

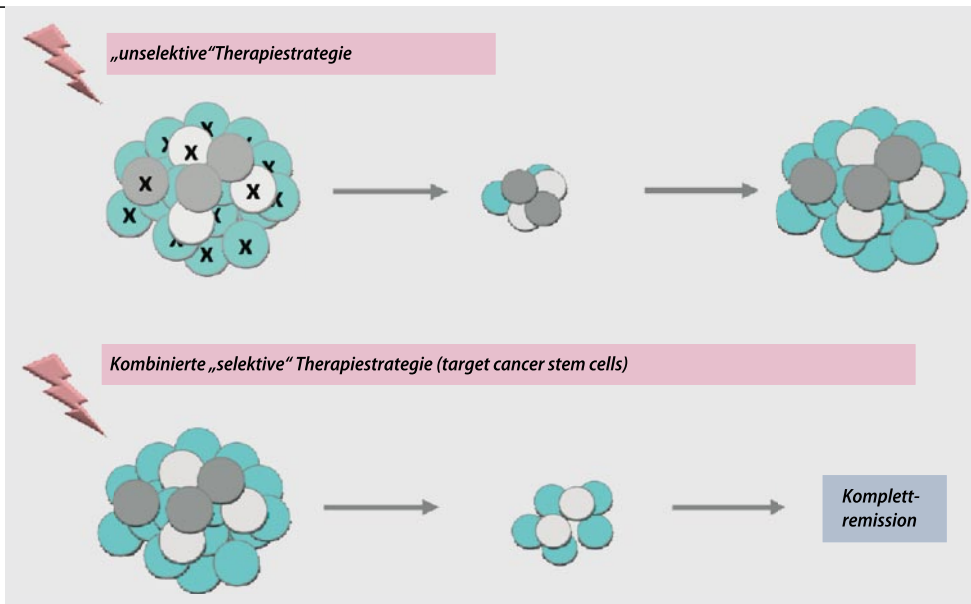


Abb. 5 ▲ Therapeutische Implikation des Stammzellmodells: stochastisch begründetes Therapieansprechen vs. gezielte Eradikation der Tumorstammzelle (X zerstörte Tumorzelle)

Stammzelle des Tumors

Seitens der Terminologie müssen 2 Begriffe strikt voneinander unterschieden werden:

- Zum einen konnte in zahlreichen Untersuchungen beobachtet werden, dass innerhalb eines heterogenen Tumors Zellen nachweisbar sind, die stammzellähnliche Eigenschaften haben und von deren proliferativer Aktivität ausgehend der Tumor sein Größenwachstum erfährt („Tumorstammzelle“). Die Phänotypisierung dieser „Tumorstammzelle“ stellt sich als problematisch dar, da sie mit einer Häufigkeit von 1–10% angegeben wird [45].
- Andererseits können durch globale molekulare Untersuchungen (Genexpressionsanalyse) Karzinome identifiziert werden, die als Ganzes phänotypische Eigenschaften aufweisen, die dem eines unreifen (basalen) Zelltyps entsprechen („Stammzelltumor“).

Dies steht im Einklang mit der so genannten „Maturation-arrest-Theorie“ für die Entstehung von Krebs [46]. Sie besagt, dass sich ein genetischer Defekt in jedem Zelltyp ereignen kann (Stamm-/Progenitorzelle bzw. differenzierter Zelltyp) und in der Folge einer ungebremsten Proliferation Tumoren entstehen, die in ihrem phänotypischen Erscheinungsbild dem der Ursprungszelle ähneln.

Tumoren mit stammzellähnlichen Eigenschaften

Die globale Genexpressionsanalyse erlaubt es, die Expression zahlreicher „putativer“ Stammzellmarker parallel zu untersuchen und somit eine Klassifikation von Mammakarzinomen auf der Grundlage eines biologischen Modells vorzunehmen. Dadurch können klassische Tumorcharakteristika wie ER-Status oder Proliferation in einen neuen Kontext gebracht werden, der es erlaubt, vergleichende Subgruppen zu erstellen, molekulare Dysregulationen nachzuweisen und somit neue prädiktive/prognostische Marker bzw. therapeutische Targets zu identifizieren, wie z. B. PlexinB1 [47, 48]. Liu et al. [49] konnten im Vergleich von angereicherten $CD44^+/CD24^{-/low}$ -Brustkrebszellen mit gesunden Mammaepithelzellen eine Gensignatur identifizieren, mit deren Hilfe 2 prognostisch hochrelevante Subgruppen in Mammakarzinomen gefunden wurden [49]. Die prognostische Relevanz der gleichen Signatur wurde erstaunlicherweise auch für andere Tumorentitäten gezeigt.

Die Frage nach der Entstehung ► **hereditärer Mammakarzinome** ist weitestgehend unklar. Allerdings zeigen immunhistochemische Daten, dass die bei Vorliegen einer BRCA1-Mutation entstehenden Karzinome phänotypisch Stammzellcharakteristika aufweisen [50]. Darüber hinaus zeigten *In-vitro*-Daten, dass eine funktionelle Inaktivierung von BRCA1 mittels siRNA zu einem proportionalen Anstieg von Zellen mit einem Stammzellphänotyp führt [51]. Somit scheint BRCA1 eine wichtige Funktion in der Aufrechterhaltung des Stammzellpools zu besitzen.

In der Folge einer ungebremsten Proliferation entstehen Tumoren, die in ihrem phänotypischen Erscheinungsbild dem der Ursprungszelle ähneln

Die globale Genexpressionsanalyse erlaubt es, eine Klassifikation von Mammakarzinomen auf der Grundlage eines biologischen Modells vorzunehmen

► Hereditäre Mammakarzinome

Induzierte pluripotente Stammzellen

Takahashi et al. [52] konnten durch Transfektionsversuche an 4 Genen (oct3/4, Sox-2, c-myc, Klf4) in differenzierten humanen Fibroblasten (HDF) erstmalig eine Reprogrammierung dieser Zellen zu einem unreifen Zelltyp erzielen, der sogar stammzellähnliche Charakteristika aufweist („induced pluripotent stem cells“, iPS; [52]). Der Vergleich von iPS und HDF mittels Genexpressionsanalyse erbrachte 3583 differenziell exprimierte Gene. Mit Hilfe dieser Gene konnten wir bei 95 untersuchten Mammakarzinomproben 6 klinisch relevante Subgruppen identifizieren, die sich hinsichtlich der Expression von Stammzellmarkern (z. B. CD133, KIT, NDRG2, FZD7, TM4SF1 und PODXL), dem ER- und Proliferationsstatus unterschieden [53]. Ben-Porath et al. [54] haben darüber hinaus eine Verbindung zwischen Genen, die vorzugsweise in embryonalen Stammzellen exprimiert werden, und histopathologischen Eigenschaften von Mammakarzinomen herstellen können.

Klinische Relevanz

Biologisch-molekulare Modelle hinsichtlich der Tumorentstehung und -progression können nur insofern von Interesse sein, als sie reale oder potenzielle Implikationen für die Diagnostik und/oder Therapie der jeweiligen Erkrankung aufweisen. Daher sollen im Weiteren mögliche Implikationen des Stammzellkonzepts diskutiert werden

Prävention

Das Stammzellmodell für die Entstehung des Mammakarzinoms impliziert nicht, dass alle Mammakarzinome notwendigerweise von Stamm- oder Progenitorzellen ausgehen. Dysregulationen können auch in reiferen Zellstufen auftreten („Maturation-arrest-Theorie“, s. oben). Die Entwicklung und Ausbildung der weiblichen Brust unterliegt 3 wesentlichen kritischen Zeitpunkten: Embryogenese, Pubertät und Schwangerschaft. Durch die hormonellen Veränderungen innerhalb dieser Phasen wird der Stammzellpool in seiner Größe reguliert und damit das **► Brustkrebserrkrankungsrisiko** mit beeinflusst [55]. Hierbei spielen vor allem Steroidhormone und Wachstumshormone eine wesentliche Rolle [34]. So konnte gezeigt werden, dass Stamm-/Progenitorzellen in Mammosphären im Vergleich zu differenzierten Zellstufen eine Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren aufweisen [13]. Darüber hinaus weisen Frauen mit einer Akromegalie ein erhöhtes Karzinomrisiko auf, das auch den Brustkrebs mit einschließt [55].

Auch wenn Schwangerschaften das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms grundsätzlich reduzieren [53], sind Karzinome, die in der Schwangerschaft entstehen, aggressiver und weisen häufiger einen basaloiden Phänotyp auf (ER/PR/Her-2 negativ; [57]).

Präventive Maßnahmen im Hinblick auf die Entstehung des Mammakarzinoms zielen z. T. auf die Beeinflussung des Stammzellpools bereits *in utero* und der Pubertät (► **Tab. 2**). Hilakivi-Clark et al. [58] konnten zeigen, dass die Gabe von Phytoöstrogenen an schwangeren Mäusen die Brustkrebserrkrankungswahrscheinlichkeit der Nachkommen signifikant reduzieren kann [58]. Auch die Phytoöstrogengabe bei heranwachsenden Mäusen, nicht jedoch bei ausgewachsenen Mäusen zeigte einen entsprechenden Effekt. Diese Daten könnten bedeuten, dass eine entsprechende Diät bei schwangeren Frauen bzw. Heranwachsenden einen präventiven Effekt aufweisen könnte. Entsprechende Daten dazu existieren allerdings nicht. *In-vitro*-Daten zeigen auch einen möglichen präventiven Effekt von Curcumin (Wirkstoff des gelben Ingwers) durch Modulation der Selbsterneuerungswege vermittelt durch Notch und Wnt [59, 60]. Andere Substanzen, die Wnt- β -Catenin- und Notch-Signalwege beeinflussen, wie z. B. Quercetin, Epigallocatechin-Galeat [61] oder Vitamin D₃ [62], das in den Prozess der Stammzellendifferenzierung involviert ist, könnten ebenfalls Einsatz in der Prävention finden.

Therapie, Therapieresistenz und neue therapeutische Optionen

Neue Daten legen nahe, dass Mammakarzinomstammzellen (aber auch Stammzellen anderer Tumorentitäten) weitestgehend strahlen- und chemotherapieresistent sind [63]. Die derzeit diskutierten Mechanismen sind vielfältig. Zum einen sind Stammzellen vorzugsweise ruhende Zellen (G0-Phase) mit geringer Proliferationsneigung, so dass zellzyklusaktive Substanzen unwirksam sind. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Tumorstammzellen eine erhöhte Expression von Adenosin-

► Brustkrebserrkrankungsrisiko

Eine entsprechende Diät könnte bei schwangeren Frauen bzw. Heranwachsenden einen präventiven Effekt aufweisen

Neue Daten legen nahe, dass Mammakarzinomstammzellen weitestgehend strahlen- und chemotherapieresistent sind

triphosphat-Bindungs-Cassetten-Proteinen (wie z. B. ABCG2) aufweisen, die zu einem gesteigerten Zytostatikaefflux aus der Zelle führen [64].

Enzyme, wie die Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH), tragen zu einer gesteigerten Metabolisierung spezifischer Zytostatika (Cyclophosphamid) bei [65]. Die erhöhte Expression antiapoptotischer Moleküle in Stammzellen, wie z. B. Survivin und Bcl-2, stellen eine weitere Erklärung dar [66]. Philips et al. [67] konnten zeigen, dass stammzellähnliche Zellen (CD24^{-low}/CD44⁺) einer MCF7-Zelllinie eine signifikant höhere Strahlenresistenz aufweisen als ihre Mutterlinie [67]. Solche besonderen Resistenzeigenschaften von Tumorstammzellen könnte eine Erklärung dafür bieten, dass eine klinische Therapieeffektivität in der neoadjuvanten oder palliativen Situation, trotzdem oft nur schlecht mit der Prognose des Patienten korreliert.

Diese Beobachtung in Zusammenschau mit vorhandenen Resistenzmechanismen zeigt, dass die derzeitigen Therapiekonzepte aufgrund der fehlenden Eradikation entsprechender Tumorstammzellen insuffizient sind. Daten aus der neoadjuvanten Therapiesituation belegen, dass nach durchgeführter Chemotherapie der Anteil CD44⁺/CD24⁻-Mammakarzinomstammzellen ansteigt [68]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Lapatinib, einem Anti-Her-1/2-Tyrosinkinaseinhibitor, der Stammzellpool reduziert wird, was mit einer signifikant höheren Rate an pathologischen Komplettremissionen assoziiert ist. Somit scheint Her-2 auch eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung/Vergrößerung des Stammzellpools zu spielen, so dass eine ► **Anti-Her-2-Therapie** z. B. mit Trastuzumab oder Lapatinib eine gegen Stammzellen gerichtete Therapie darstellt.

Neue therapeutische Optionen, wie z. B. γ -Secretase-Inhibitoren oder Cyclopamin-Analoga, die gegen die Stammzell-assoziierten Signalkaskaden (z. B. Notch- oder Hedgehog-Signalkaskade) gerichtet sind, könnten neue Therapiemodelle darstellen (► **Abb. 5**). Entsprechende klinische Studien laufen bereits.

Die Frage nach der hormonellen Ansprechbarkeit von Mammakarzinomen ist eng mit der Hormonrezeptorexpression und deren Funktionalität in Stamm-/Progenitorzellen verbunden. Hierzu gibt es bisher keine verlässlichen Daten, die die Identifizierung spezifischer Subgruppen oder gar die Entwicklung neuer Substanzen, die mit einer Überwindung möglicher Resistenzmechanismen verbunden sind, erlauben.

Metastase/Rezidiv

Die primären molekularen Merkmale einer Tumorstammzelle, wie z. B. CD44-Positivität und CD24-Negativität, kennzeichnen biologische Eigenschaften einer Stammzelle, die wesentlich mit ihrem Potenzial zur Metastasierung verknüpft sind. CD44 ist ein Zelladhäsionsmolekül, das die Bindung von Zellen an Hyaluronsäure vermittelt und mit einer schlechten Prognose verbunden ist [69]. CD24 hingegen ist ein Negativregulator des Chemokinrezeptors CXCR4, der pathophysiologisch eine wichtige Rolle beim Prozess der Metastasierung spielt [70]. Balic et al. [71] konnten zeigen, dass etwa 70% aller im Knochenmark nachweisbaren disseminierten Tumorzellen (DTC) einen Stammzellphänotyp aufweisen. Allerdings weisen etwa 50% aller Patienten mit nachgewiesenen DTC innerhalb von 10 Jahren keine Metastasierung auf. Welche Rolle in diesem Zusammenhang das entsprechende Mikromilieu bei der Metastasierung spielt ist weitestgehend unklar. Allerdings scheinen bestimmte präferenzielle Metastasierungslokalisationen an spezifische Mammakarzinomsubtypen gebunden zu sein [72].

Fazit für die Praxis

Das Mammastammzellmodell ist derzeit eines der attraktivsten biologischen Tumormodelle, da es Konzepte zur Entstehung und Biologie der Erkrankung mit stringenten Implikationen für präventiv-therapeutische Therapieansätze aufweist. Allerdings gibt es derzeit keine eindeutige und allgemein akzeptierte Definition der Mammastammzelle beim Menschen. Die Regulation des Stammzellpools im Rahmen der Embryogenese und der Pubertät scheint für das nachfolgende Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, von Bedeutung zu sein. Eng mit der Frage nach den zeitlichen und kausalen Zusammenhängen sind möglicherweise neue präventive Maßnahmen verbunden. Hinsichtlich therapeutischer Bemühungen muss festgestellt werden, dass das Therapieansprechen bei Brustkrebspatientinnen eine schlechte Korrelation zum klinischen Verlauf darstellt und die Rezidivrate nach wie vor nicht zufriedenstellend ist. Stammzellen als Quelle der Metasta-

Die Resistenzeigenschaften von Tumorstammzellen könnten erklären, warum der klinische Therapieeffekt oft nur schlecht mit der Prognose des Patienten korreliert

► Anti-Her-2-Therapie

sierung bzw. des Rezidivs sind mit konventionellen Therapiekonzepten aufgrund ihrer strahlen- und chemotherapeutischen Resistenz kaum zu erreichen. Daher kann das zunehmende Verständnis der Biologie des Stammzellkompartiments in Zukunft zur Entwicklung neuer Substanzen führen, die gemeinsam mit klassischen zytotoxischen und/oder weiteren zielgerichteten Therapeutika eingesetzt werden könnten.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A. Rody

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt
achim.rody@em.uni-frankfurt.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Cohnheim J (1882) Vorlesung über die allgemeine Pathologie, 1. Bd., Berlin, S 736
- Potter VR (1978) Phenotypic diversity in experimental hepatomas: The concept of partially blocked ontogeny. The 10th Walter Hubert Lecture. *Br J Cancer* 38(1):1–23
- Russo IH, Russo J (1998) Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 3(1):49–61
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL (2001) Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 414:105–111
- Rody A, Kam T, Holtrich U, Kaufmann M (2008) Stem cell like breast cancers—a model for the identification of new prognostic/predictive markers in endocrine responsive breast cancer exemplified by Plexin B1. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 139(1):11–15
- Kaufmann M, Rody A, Brustkrebs Früherkennung und adjuvante Therapie. *Geburtsh Frauenheilk* (im Druck)
- Sørli T, Perou CM, Tibshirani R et al (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(19):10869–10874
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319:525–532
- Lakhani SR (1999) The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. *J Pathol* 187:272–278
- Boecker W, Buerger H, Schmitz K et al (2001) Ductal epithelial proliferations of the breast: A biological continuum? Comparative genomic hybridization and high-molecular-weight cytokeratin expression patterns. *J Pathol* 195(4):415–421
- Boecker W, Moll R, Dervan P et al (2002) Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *J Pathol* 198(4):458–467
- Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM et al (2006) Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 208(4):495–506
- Martínez-Climent JA, Andreu EJ, Prosper F (2006) Somatic stem cells and the origin of cancer. *Clin Transl Oncol* 8:647–663
- Graziano A, d'Aquino R, Tirino V et al (2008) The stem cell hypothesis in head and neck cancer. *J Cell Biochem* 103:408–412
- Dontu G, Abdallah WM, Foley JM et al (2003) In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev* 17(10):1253–1270
- Molyneux G, Regan J, Smalley MJ (2007) Mammary stem cells and breast cancer. *Cell Mol Life Sci* 64(24):3248–3260
- Clarke RB, Spence K, Anderson E et al (2005) A putative human breast stem cell population is enriched for steroid receptor-positive cells. *Dev Biol* 277:443–456
- Cairns J (2006) Cancer and the immortal strand hypothesis. *Genetics* 174:1069–1072
- Smith GH (2005) Label-retaining epithelial cells in mouse mammary gland divide asymmetrically and retain their template DNA strands. *Development* 132:681–687
- Welm BE, Tepera SB, Venezia T et al (2002) Sca-1(+) cells in the mouse mammary gland represent an enriched progenitor cell population. *Dev Biol* 245:42–56
- Gudjonsson T et al (2002) Isolation, immortalization and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. *Genes Dev* 16:693–706
- Stingl J, Eirew P, Ricketson I et al (2006) Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells. *Nature* 439:993–997
- Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ et al (2006) Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 439:84–88
- Asselin-Labat M, Shackleton M, Stingl J et al (2006) Steroid hormone receptor status of mouse mammary stem cells. *J Natl Cancer Inst* 98:1011–1014
- Sleeman KE, Kendrick H, Robertson D et al (2007) Dissociation of estrogen receptor expression and in vivo stem cell activity in the mammary gland. *J Cell Biol* 176:19–26
- Clarke RB, Howell A, Potten CS, Anderson E (1997) Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res* 57:4987–4991
- Singh SK, Clarke ID, Terasaki M et al (2003) Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 63(18):5821–5828
- Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD et al (2008) Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24– and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res* 10(1):R10
- Kalirai H, Clarke RB (2006) Human breast epithelial stem cells and their regulation. *J Pathol* 208(1):7–16
- Kakarala M, Wicha MS, Implications of the cancer stem-cell hypothesis for breast cancer prevention and therapy. *J Clin Oncol* 26(17):2813–2820
- Jones DL, Wagers AJ (2008) No place like home: Anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9(1):11–21
- Woodward WA, Chen MS, Behbod F, Rosen JM (2005) On mammary stem cells. *J Cell Sci* 118(Pt 16):3585–3594
- Stumpf WE, Narbaitz R, Sar M (1980) Estrogen receptors in the fetal mouse. *J Steroid Biochem* 12:55–64

34. Briskin C, Heineman A, Chavarría T et al (2000) Essential function of Wnt-4 in mammary gland development downstream of progesterone signaling. *Genes Dev* 14(6):650–654
35. Daniel CW, Silberstein GB, Strickland P (1987) Direct action of 17 beta-estradiol on mouse mammary ducts analyzed by sustained release implants and steroid autoradiography. *Cancer Res* 47(22):6052–6057
36. Mallepell S, Krust A, Chambon P, Briskin C (2006) Paracrine signaling through the epithelial estrogen receptor alpha is required for proliferation and morphogenesis in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(7):2196–2201
37. Savarese TM, Strohsnitter WC, Low HP et al (2007) Correlation of umbilical cord blood hormones and growth factors with stem cell potential: Implications for the prenatal origin of breast cancer hypothesis. *Breast Cancer Res* 9(3):R29
38. Dontu G, Abdallah WM, Foley JM et al (2003) In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev* 17(10):1253–1270
39. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen T (2004) Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 351:1619–1626
40. van Garderen E, Schalken JA (2002) Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system. *Mol Cell Endocrinol* 197(1–2):153–165
41. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM (2006) Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 6(1):24–37
42. Kohrt HE, Nouri N, Nowels K et al (2005) Profile of immune cells in axillary lymph nodes predicts disease-free survival in breast cancer. *PLoS Med* 2(9):e284
43. Ménard S, Tomasic G, Casalini P et al (1997) Lymphoid infiltration as a prognostic variable for early-onset breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 3(5):817–819
44. Rody A, Holtrich U, Pusztai L et al (2009) T-cell metagene predicts a favourable prognosis in estrogen receptor negative and HER2 positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 11(2):R15
45. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A et al (2003) Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(7):3983–3988
46. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ (2003) Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer* 3(12):895–902
47. Rody A, Holtrich U, Gaetje R et al (2007) Poor outcome in estrogen receptor-positive breast cancers predicted by loss of plexin B1. *Clin Cancer Res* 13(4):1115–1122
48. Rody A, Karn T, Ruckhäberle E et al (2009) Loss of Plexin B1 is highly prognostic in low proliferating ER positive breast cancers—results of a large scale microarray analysis. *Eur J Cancer* 45(3):405–413
49. Liu R, Wang X, Chen GY et al (2007) The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 356(3):217–226
50. Palacios J, Honrado E, Osorio A et al (2005) Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers. *Breast Cancer Res Treat* 90(1):5–14
51. Liu S, Ginestier C, Charafe-Jauffret E et al (2008) BRCA1 regulates human mammary stem/progenitor cell fate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(5):1680–1685
52. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al (2007) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131:861–872
53. Rody A, Karn T, Ruckhäberle E et al (2008) Differentially expressed genes of reprogrammed human pluripotent stem cells in breast cancer. *Eur J Cancer* 44(13):1789–1792
54. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ et al (2008) An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat Genet* 40(5):499–507
55. Dontu G, Liu S, Wicha MS (2005) Stem cells in mammary development and carcinogenesis: Implications for prevention and treatment. *Stem Cell Rev* 1:207–213
56. Jenkins PJ (2004) Acromegaly and cancer. *Horm Res* 62 (Suppl):108–115
57. Russo J, Balogh GA, Heulings R et al (2006) Molecular basis of pregnancy-induced breast cancer protection. *Eur J Cancer Prev* 15:306–342
58. Hilakivi-Clarke L, de Assis S (2006) Fetal origins of breast cancer. *Trends Endocrinol Metab* 17:340–348
59. Wang Z, Zhang Y, Banerjee S et al (2006) Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells. *Cancer* 106:2503–2513
60. Jaiswal AS, Marlow BP, Gupta N et al (2002) Beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin (diferulylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene* 21:8414–8427
61. Pahlke G, Ngiewih Y, Kern M et al (2006) Impact of quercetin and EGCG on key elements of the Wnt pathway in human colon carcinoma cells. *J Agric Food Chem* 54:7075–7082
62. Nagler A, Riklis I, Kletter Y et al (1986) Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and retinoic acid on normal human pluripotent (CFU-mix), erythroid (BFU-E) and myeloid (CFU-C) progenitor cell growth and differentiation patterns. *Exp Hematol* 14:60–65
63. Sakariassen PO, Immervoll H, Chekrynya M (2007) Cancer stem cells as mediators of treatment resistance in brain tumors: Status and controversies. *Neoplasia* 9:882–892
64. Kim M, Turnquist H, Jackson J et al (2002) The multidrug resistance transporter ABCG2 (breast cancer resistance protein 1) effluxes Hoechst 33342 and is overexpressed in hematopoietic stem cells. *Clin Cancer Res* 8:22–28
65. Smalley MJ, Clarke RB (2005) The mammary gland side population: A putative stem/progenitor cell marker? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 10:37–47
66. Litingtung Y, Lawler AM, Sebald SM et al (1999) Growth retardation and neonatal lethality in mice with a homozygous deletion in the C-terminal domain of RNA polymerase II. *Mol Gen Gen* 261:100–105
67. Phillips TM, McBride WH, Pajonk F (2006) The response of CD24(–/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst* 98(24):1777–1785
68. Li X, Lewis MT, Huang J et al (2008) Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 100:672–679
69. Kaufmann M, Heider KH, Sinn HP et al (1995) CD44 variant exon epitopes in primary breast cancer and length of survival. *Lancet* 345(8950):615–619
70. Abraham BK, Fritz P, McClellan M et al (2005) Prevalence of CD44/CD24–/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. *Clin Cancer Res* 11:1154–1159
71. Balic M, Lin H, Young L et al (2006) Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype. *Clin Cancer Res* 12:5615–5621
72. Smid M, Wang Y, Zhang Y et al (2008) Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 68(9):3108–3114

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: CME.springer.de
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Welche Eigenschaft ist nicht mit der normalen Stammzelle verbunden?

- Selbsterneuerung.
- Symmetrische Teilung.
- Kurzlebigkeit.
- Asymmetrische Teilung.
- CD44+/CD24–.

Welche Aussage trifft nicht zu? Die Stammzellnische setzt sich aus folgenden Kompartimenten zusammen:

- Adipozyten.
- Extrazelluläre Matrix.
- Merkel-Zellen.
- T-Lymphozyten.
- Neuronen.

Welche Erkrankung ist pathophysiologisch mit einer erhöhten Wachstumsfaktorkonzentration verbunden und geht mit einem gesteigerten Mammakarzinomrisiko einher?

- Arterielle Hypertonie.
- Akromegalie.
- Hyperthyreose.
- M. Crohn.
- M. Addison.

Mögliche Präventionsmaßnahmen auf der Grundlage des Stammzellkonzepts beeinflussen folgenden Parameter:

- Verminderung der Prolaktinkonzentration.
- Erhöhung der Progesteronkonzentration.
- Verminderung der intramammären Dukti.
- Verminderung des Stammzellpools.
- Erhöhung der zellulären Östrogenrezeptorexpression.

Die Nachweishäufigkeit von Stammzellen in der gesunden Brustdrüse beträgt etwa:

- 1–10%.
- 15–20%.
- 25–40%.
- 40–60%.
- 70–80%.

Welcher Marker ist für die Identifikation von Mammastammzellen nicht etabliert?

- CD133.
- CD44.
- ALDH.
- BMI-1.
- CYP2D6.

Eine induzierte pluripotente Stammzelle ist...

- eine durch östrogenen Stimulus stark proliferierende Stammzelle.
- eine durch Reprogrammierung umgewandelte reife somatische Zelle, die anschließend Eigenschaften einer unreifen, stammzellartigen Zelle aufweist.
- eine Stammzelle, die durch interzellulären Kontakt mit Stromazellen eine symmetrische Zellteilung durchführt.
- im Rahmen der embryonalen Ausbildung der Brustdrüse häufig vorzufinden.
- eine im Rahmen der symmetrischen Zellteilung entstandene Tochterzelle.

Her-2-Aktivierung führt im Rahmen der Tumorigenese zu folgendem Phänomen:

- Verminderte Neoangiogenese.
- Verstärkte Bildung von extrazellulären Matrixsubstanzen.
- Erhöhung des Stammzellpools.
- Steigerung der Prolaktinkonzentration.
- Abfall der CD44-Expression.

Mammakarzinome, die mit einer BRCA1-Mutation assoziiert sind, gehen vermutlich von folgendem Zelltyp aus:

- Östrogenrezeptorpositive Luminalzelle.
- Myoepitheliale Zelle.
- Alveoläre Zelle.
- Östrogenrezeptornegative Stamm-/Progenitorzelle.
- Östrogenrezeptorpositive Progenitorzelle.

Folgende Eigenschaft trifft auf Tumorstammzellen zu:

- Hohe Proliferationsrate.
- Strahlenresistent.
- Endokrin ansprechbar.
- Hohe Chemosensibilität.
- Erhöhte Expression von proapoptotischen Molekülen.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar.

Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter CME.springer.de