

4.2 Vergleich des orthotop implantierten Xenografts mit dem Ursprungstumor im Patienten

4.2.1 Infiltration und Metastasierung

Der Vergleich mit den Patientendaten gestaltete sich nicht immer einfach. Von den in der Arbeitsgruppe Prof. Fiebig etablierten Xenografts CXF 1103 und BXF 1299 lagen pathohistologische Befunde des Patienten und deren Arztbriefe vor, während bei der käuflich erwerblichen Prostatakarzinomzelllinie PC3 auf die Angaben in der Literatur zurück gegriffen werden mußte.

Im Allgemeinen metastasie) D` `

1` 3` 2` 4` ` 0` ` (f)` A` `

- 0` ` 3` 5` 2` ` 0` ` (a)` A` `

0` ` 6` 7` 6` ` 0` ` (l l)` A` `

2` ` 3` 2` 4` ` 0` ` 3` 2` ` - 1` ` 0` 0` 0` ` 0` ` (s ` `)` D` `

2` ` 0` 0` 0` ` 0` ` (v)` A` `

1` ` 6` 7` 6` ` 0` ` 3` 2` ` - 0` ` 3` 5` 2` ` 0` ` (o` n` `)` D` `

,

0` ` 0` 1` 4` ` 0` ` (M)` A` `

- 0` ` 3` 5` 2` ` 0` ` (e)` A` `

0` ` 3` 2` 4` ` 0` ` (t)` A` `

-

` 3` 5` 2` ` 0` ` (a)` A` `

- 1` ` 0` 0` 0` ` 0` ` (s)` A` `

0` ` 3` 2` 4` ` 0` ` (t)` A` `

- 0` ` 3` 5` 2` ` 0` ` (a)` A` `

- 1` ` 0` 0` 0` ` 0` ` (s)` A` `

- 0` ` 3` 5` 2` ` 3` 1` 0` ` 0` ` 3` 2` ` 0` ` 0` 1` 4` ` 0` ` (r`
`)` D` `

0` ` 3` 2` 4` ` ` 0` `

,

t)` A` `

0` ` 0` 1` 4` ` 0` ` (r)` A` `

- 0` ` 3` 5` 2` ` 0` ` (a)` A` `

0` ` 3` 2` 4` ` 0` ` (t)` A` `

3` ` 6` 7` 6` ` 0` ` 3` 2` ` - 0` ` 3` 5` 2` ` 0` ` (e` n` `)` D` `

,

0 1 4 0 (M) A
 0 3 5 2 0 (e) A
 0 3 2 4 0 (t) A
 0 3 5 2 0 (a) A
 1 0 0 0 0 (s) A
 0 3 2 4 0 (t) A
 0 3 5 2 0 (a) A
 1 0 0 0 0 (s) A
 3 6 7 6 0 3 2 0 3 5 0 0 1 4 0 (r)
) D
 0 3 5 2 0 (a u) A
 3 0 0 0 0 3 2 1 3 2 4 0 (f) D
 0 3 5 2 0 (d e) A
 0 0 1 4 0 (r) A
 ; : 0
 2 3 3 3 3 3 2 1 r c 0 0 0 s c o
 F 0 4 2
 J i
 4 5 6 3 1 0 4 M
 0 0 1 4 0 (P) A
 0 6 7 6 0 (l) A
 0 3 5 2 0 (e u) A
 0 0 1 4 0 (r) A
 0 6 7 6 0 3 2 0 3 5 2 0 (a
 a u) D
 1 3 2 4 0 (f) A
 m a r k
 u s e r d i c t

 / p a g e s a v e s a v e d e f e n d
 m y s e t u p c o n c a t
 c o l s p R e f r e s h : 1 0 0 0 1 0 0 0
 1 0 0 0 s c o 0 0 2 4 7 9 3 5 0 8 r f
 ;
 % % E n d P a g e S e t u p

 : 0 0 2 3 3 3 3 3 2 1 r c 0 0 0
 s c o % % l n c l u d e F o n t :
 H e l v e t i c a
 (F 0) c v n
 0 9 0 5

$(H_e l v e t i c a) \cdot c v n / T y p e 1$
 T
 $(H_e l v e t i c a) \cdot c v n$
 $m F$
 $(F 0 _ 4 2) \cdot c v n$
 $F 0$
 $4 2$
 $x F$
 $F 0 _ 4 2$
 $J i$
 $1 9 0 3 \cdot 5 8 \cdot M$
 $- 0 \cdot 0 1 4 \cdot 0 (E) A$
 $0 \cdot 0 1 4 \cdot 0 (r) A$
 $- 0 \cdot 3 5 2 \cdot 0 (g e b n) A$
 $0 \cdot 6 7 6 \cdot 0 (i) A$
 $- 1 \cdot 0 0 0 \cdot 0 (s s) A$
 $- 0 \cdot 3 5 2 \cdot 0 (e) A$
 $; \cdot \cdot 0 \cdot 0 \cdot 2 3 3 3 \cdot 3 3 2 1 \cdot r c \cdot 0 \cdot 0 \cdot 0$
 $s c o \cdot F 0 _ 4 2$
 $J i$
 $2 0 6 4 \cdot 3 2 2 2 \cdot M$
 $- 0 \cdot 3 5 2 \cdot 0 (3 8) A$
 $; \cdot \cdot 0 \cdot 0 \cdot 2 3 3 3 \cdot 3 3 2 1 \cdot r c$
 $- 7 5 \cdot - 9 \beta$ sich anhand der Daten aus der Literatur nicht ermitteln.

Sicherlich stellten die aus diesem Tumor etablierten Modelle PC3T, PC3MT, PC3MMT und PC3MAS kliniknahe Modelle des humanen Prostatakarzinomes dar. Alle Modelle metastasierten früh und in erster Linie in die regionalen Lymphknoten. Von dort aus wurden fast alle Organsysteme befallen allerdings mit Ausnahme der Knochen.

Bei Durchsicht der Literatur fiel auf, daß orthotop implantierte PC3M-Zellen in sehr geringem Maße (Pettaway et al., 1996) und PC3-Zellen überhaupt nicht (Fu et al., 1992b) in die Knochen metastasierten. Woraus diese Abweichung vom Patiententumor resultierte, blieb ungeklärt. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens liegt in der Tatsache, daß es sich im Gegensatz zu den anderen in dieser Arbeit vorgestellten Modellen bei den Prostatakarzinomen um Tumoren handelte, die zunächst als Zelllinie etabliert wurden, bevor sie auf der Nacktmaus als solide Tumoren wuchsen. Während des Wachstums in der Kulturschale konnten sich vor allen Dingen

Zellklone vermehren, die an dieses Milieu besonders gut angepaßt waren. Diese Klone brachten allerdings nicht zwangsläufig die besten Voraussetzungen für ein Überleben in einem fremden Organismus mit bzw. verfügten nicht über die recht spezifische Fähigkeit, Knochenmetastasen zu bilden. Da die Ausbildung einer Metastase eine kontinuierliche Interaktion zwischen Tumorzelle und Wirtsorganismus voraussetzt (Fidler et al., 1998), wäre es auch möglich, daß das Knochengewebe der Nacktmaus keine ideale Umgebung für die PC3 bzw. PC3M-Zellen darstellte.

Pettaway et al. erreichten eine Erhöhung der Knochenmetastasen-Inzidenz durch Etablierung von neuen orthotopen Modellen aus Lymphknotenmetastasen des PC3M (Pettaway et al., 1996). Solch ein Verfahren wurde in dieser Studie verwendet, um PRXF PC3MMT zu etablieren. Es gelang allerdings nicht, die Ergebnisse der Gruppe um Pettaway zu reproduzieren. Die Sublinie PRXF PC3MMT zeichnete sich durch eine geringere Metastasierungsrate aus als PRXF PC3MT und bildete wie die Ursprungszelllinie keine Sekundärgeschwulste in den Knochen. Wird davon ausgegangen, daß jeder Tumor im Laufe seines Wachstums biologische Diversität erlangt, also ein Konglomerat verschiedener Zellklone darstellt, so ist es durchaus möglich, aus einer Metastase Zellen zu isolieren, die ein niedrigeres Metastasierungspotential haben als ihr Ursprungstumor. Solch eine negative Selektion fand im Falle der Etablierung von PRXF PC3MMT statt. Giavazzi et al. machten ähnliche Beobachtungen bei der Transplantation von Lungenmetastasen muriner Tumoren (Giavazzi et al., 1980). Fidler und Hart berichteten von positiven Selektionen bezüglich des Metastasierungspotentials in ihrer Arbeitsgruppe. Sie fügten aber hinzu, daß auch eine negative Selektion möglich wäre und daß es stets mehrere Generationenwechsel bedürfe, bevor die Metastasierungsrate eines Tumormodells maximiert sei (Fidler et al., 1982).

Die positive bzw. negative Selektion beim Generationenwechsel von PRXF PC3T auf PRXF PC3MT bzw. von diesem auf PRXF PC3MMT wirkte sich außer auf das Metastasierungsverhalten auch auf die Angangsrate und die Induktion von Kachexie aus. Der Selektionsprozeß während der Metastasierung führte demnach zunächst zu einer Erhöhung und anschließend zu einer Senkung der Malignität der Tumoren.

Zusammenfassend ließ sich sagen, daß das Infiltrations- und Metastasierungsverhalten der Tumoren in der Nacktmaus in weiten Teilen demjenigen im Patienten entsprach. Abweichungen zwischen dem Metastasierungsverhalten im Menschen und demjenigen in der Maus waren einerseits darauf zurückzuführen, wieviel unterschiedlichen Einflüssen das

Spendermaterial seit der Entnahme aus dem Patienten unterlegen war. Andererseits muß darauf hingewiesen werden, daß es sich trotz aller günstigen Eigenschaften der Nacktmaus bei ihr um einen heterologen Wirt handelt, der eben nicht das optimale Wachstumsmilieu für die humanen Tumorzellen darstellt.

Abgesehen von diesen Abweichungen im Metastasierungsmuster zeichneten die orthotopen Tumormodelle ein repräsentatives Bild der jeweiligen Tumorerkrankung im Menschen.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen. Sowohl Fu et al. (1992a) als auch Cralic et al. (1997) beobachteten bei den von ihnen etablierten humanen Tumormodellen nach orthotoper Implantation eine Übereinstimmung der Metastasierungsmuster von Modell- und Patiententumor.

4.2.2 Histologie

Die histologischen Befunde der Patiententumore und der orthotop implantierten Xenografts stimmten überein.

Solche Übereinstimmungen wurden bereits an vielen Stelle erwähnt. Insbesondere die Arbeitsgruppe Dr. Hoffman beschrieb zahlreiche orthotope Modelle humaner Tumoren, die ihren histologischen Aufbau durch die Transplantation in die Nacktmaus nicht veränderten (Wang et al., 1992; Fu et al., 1993). Aber auch andere Arbeitsgruppen zum Beispiel McLemore et al. fanden Übereinstimmungen der Histologien von Patienten- und Xenograftmaterial bei orthotopen Modellen (McLemore et al., 1987).

Da an den Spendertumoren der Patienten kein Nachweis humanen Zytokeratins durchgeführt wurde, erübrigte sich ein Vergleich dieses Parameters.

Interessant war jedoch, daß im Krankenbericht des Patienten, dessen Resektionspräparat als CXF 1103 etabliert wurde, darauf hingewiesen wurde, daß keine erhöhten CEA-Konzentrationen im Serum nachgewiesen wurden. Der auf der Nacktmaus etablierte Xenograft war aber sowohl subkutan als auch orthotop implantiert CEA-positiv. Es handelte sich bei diesem Tumor im Menschen offensichtlich um einen sogenannten low secreter. Diese Tumoren produzieren CEA, ohne es an den Blutkreislauf abzugeben (v. Kleist et al., 1981). Randt wies in seiner Studie nach, daß solche low secreter ihr Verhalten bezüglich der CEA-Produktion bzw. -

Sekretion nach Transplantation auf die Nacktmaus beibehalten. Das immunhistologische Bild ist nicht von sezernierenden CEA-positiven Tumoren zu unterscheiden (Randt, 1984).

Die Konstanz der histologischen und immunhistologischen Eigenschaft ließ vermuten, daß auch andere nicht so unkompliziert zu überprüfende Parameter wie z. B. die Expression spezifischer Onkogene in Modell und Patient übereinstimmen. Solche Eigenschaften stellen potentielle Angriffspunkte für neue antitumoral wirksame Substanzen dar. Deshalb hat deren Erhaltung im Modell besonders große Bedeutung.