

Tumor Budding beim kolorektalen Karzinom: ein Spitzenspieler auf der Ersatzbank?

Alessandro Lugli^a, Gieri Cathomas^b

^a Klinische Pathologie, Institut für Pathologie, Universität Bern

^b Kantonales Institut für Pathologie, Liestal

SGPath / SSPath
Société Suisse de Pathologie
Schweizerische Gesellschaft für Pathologie
Swiss Society of Pathology

Einleitung


Welcher der möglichen Spieler für den gewünschten Ausgang eines Spiels der beste ist und deshalb vom Trainer auf den Platz geschickt werden sollte, führt bei Fussballbegeisterten häufig zu hitzigen Diskussionen. Ganz ähnliche Diskussionen finden auch heute noch statt zu der Frage, welche die wichtigsten prognostischen Faktoren des kolorektalen Karzinoms (KRK) sind. Nur geht es hier leider nicht um ein Spiel, sondern häufig um Leben und Tod. Jährlich erkranken rund 4000 Menschen in der Schweiz an einem kolorektalen Karzinom, wovon 1600 auch daran sterben. Die Einführung einer adjuvanten Chemotherapie führte zu einer deutlichen Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens, aber noch immer stellt sich beim individuellen Patienten häufig die Frage, ob er von einer adjuvanten Therapie profitiert oder eine zusätzliche Behandlung unnötig ist [1, 2].

Die Tumorstadien nach der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC), basierend auf der Tumorausbreitung nach der TNM-Klassifikation, bilden auch heute noch das solide Rückgrat der Prognosebeurteilung. Ein wichtiger Parameter dabei ist das Fehlen (Stadium II) oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (Stadium III); letzteres wird heute im Allgemeinen mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Allerdings hat sich gezeigt, dass eine Untergruppe von Patienten mit Stadium II einen ebenso ungünstigen oder gar schlechteren Verlauf zeigt wie Patienten mit Lymphknotenmetastasen, und es wäre nun wichtig, diese Hochrisikopatienten adjuvant zu behandeln, ohne aber gleichzeitig eine grosse Zahl von Patienten unnötigerweise einer Zusatztherapie zu unterziehen.

Schon in der TNM-Klassifikation finden sich neben dem Differenzierungsgrad (Grading, G) weitere (fakultative) Deskriptoren wie die Lymphgefässinvasion (L), Veneninvasion (V) und die perineurale Tumordinvasion (Pn). Weitere Faktoren sind dazu gekommen wie die Konfiguration der Tumorfront (infiltrativ oder expansiv), die Perforation der Serosa, sogenannte *Tumor deposits* (isolierte Tumorherde im perikolischen Gewebe) oder die Ausdehnung des zirkumferentiellen Befalls [3]. Noch viel länger ist die Liste der untersuchten immunhistochemischen und molekularen Marker [4]. Letztere haben v.a. als prädiktive Marker, welche das Ansprechen einer gezielten Therapie voraussagen, an Wert gewonnen. Erwähnt sei hier die K-ras-Mutationsuntersuchung, welche nur im Wildtyp-Fall ein Ansprechen auf eine Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab, Panitumumab) erwarten lässt. Andere molekulare prognostische Marker sind B-raf-Mutationen und die Mikrosatelliten-Instabilität.

Viele andere, vor allem immunhistochemische Marker, welche in der Literatur beschrieben sind, erleiden häufig dasselbe Schicksal: Sie werden aufgrund von Mangel an Reproduzierbarkeit, Validierung und Standardisierung frühzeitig verworfen, manche vielleicht zu Unrecht. An dieser Stelle möchten wir einen durchaus bekannten, aber häufig unterschätzten prognostischen morphologischen Marker präsentieren, das *Tumor Budding* oder Tumorzellsprossung (TBU).

Definition und pathogenetische Aspekte des Tumor Budding (TBU)

Das TBU wird definiert als der mikroskopische Nachweis von Tumorzellen oder Tumorzellgruppen (bis maximal fünf Zellen) in der Invasionsfront des Karzinoms [5]. Davon abzugrenzen ist die Konfiguration der Tumorfront, welche in der schwachen Vergrösserung beurteilt wird. Ein sogenannt relevantes (*high grade*) Budding findet sich in 20–40% der KRK (Abb. 1 ). Biologisch ist die Tumorzellsprossung der morphologische Ausdruck einer epithelial-mesenchymalen Transition (EMT), welche eine wichtige Voraussetzung für die Infiltration des Tumors in die Lymph- und Blutgefässe ist [6]. Dabei lösen sich Tumorzellen durch Verlust von Adhäsionsmolekülen (z.B. E-Cadherin) aus dem Verband, um gleichzeitig durch Abgabe von Enzymen (z.B. Matrix-Metalloproteine wie MMP2 oder MMP9) und anderen Signalfaktoren das umgebende Stroma für die Invasion vorzubereiten. Überraschenderweise zeigen Zellen mit diesem mesenchymalen Phänotyp eine geringe Proliferation, dies trotz eines erhöhten Aggressionspotentials der individuellen Tumorzellen. An der Wachstumsfront kommen offensichtlich noch weitere Faktoren ins Spiel, namentlich die lokale Immunantwort und das Verhältnis zwischen Tumorsprossen (*Buds*) als «Angreifern» und den «Verteidigern» in Form von CD-8-positiven Lymphozyten [7].

Prognostische Rolle des Tumor Budding

In den letzten Jahren wurde in zahlreichen Studien die Assoziation von TBU mit den klinisch-pathologischen Parametern untersucht. Unabhängig vom Gesamtstadium scheint TBU mit einem höheren T-Stadium sowie mit Nachweis von Lymph- und Blutgefässinvasion und Präsenz von Lymphknoten- und Fernmetastasen assoziiert zu sein. Zusätzlich untermauern mehrere durchgeführte Multivariat-Analysen die prognostische



Alessandro Lugli

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

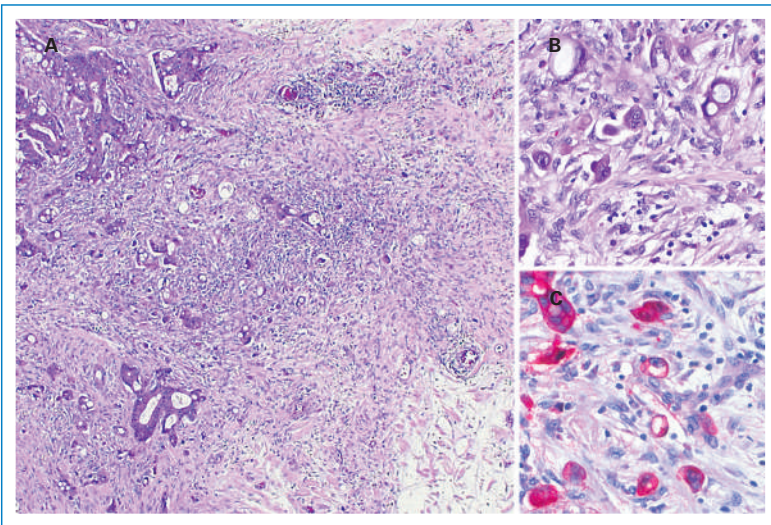


Abbildung 1

Tumor Budding im KRK: **A:** Übersicht der Invasionsfront eines Adenokarzinoms des Kolons (HE, 50x). **B:** Detail mit erkennbaren Tumorzellen (einzeln und in kleinen Gruppen, *Buds*; HE, 400x). **C:** Immunhistochemie mit Antikörper gegen Zytokeratine (CK22) erlaubt eine bessere Visualisierung der Tumorzellen (400x).

Unabhängigkeit von TBU in Bezug auf das TNM-Stadium [8, 9]. Folglich wurde TBU in der aktuellen WHO-Klassifikation als offizieller zusätzlicher prognostischer Faktor beim KRK aufgeführt [3].

Tumor Budding in der täglichen Diagnostik

In der täglichen Arbeit können TBU in folgenden drei Situationen zum Patientenmanagement herangezogen werden:

pT1-Karzinome in Polypektomien

Invasive Karzinome in Polypektomien sind meist Zufallsbefunde. Diese pT1-Karzinome haben ein kleines, aber eindeutiges Risiko, bereits in Lymphknoten metastasiert zu haben [10]. TBU hat sich dabei in mehreren Studien – neben anderen histologischen Kriterien wie Tumorgrad, Lymph- und Blutgefässinvasion oder Infiltrationstiefe in die Submukosa – als guter Marker für die Voraussage einer allfälligen Lymphknotenmetastase und der entsprechend zu erwägenden chirurgischen Resektion herausgestellt [11, 12].

Adjuvante Therapie bei Stadium-II-KRK

Wie eingangs erwähnt, können Stadium-II-KRK trotz fehlendem Nachweis von Lymphknotenmetastasen einen sehr unterschiedlichen Verlauf zeigen. Eine Reihe von Untersuchungen hat gezeigt, dass ein ausgeprägtes *Budding* mit einer schlechten Prognose einhergeht, und deshalb die Entscheidung, bei einem Patienten mit einem Stadium-I-KRK eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen, massgeblich beeinflussen können [13, 14].

TBU in der Biopsie

In den beiden oben aufgeführten Situationen wird das TBU jeweils an Resektaten oder Polypektomien beurteilt. Bereits vor Jahren wurde aber gezeigt, dass in präoperativ entnommenen Biopsien der Nachweis von zahlreichen Tumorzellsprossen mit einem nachträglich nachgewiesenen positiven Lymphknotenbefall in den Resektaten korreliert [15]. Da naturgemäss Biopsien nicht aus der Invasionsfront, sondern aus der Tumormitte entnommen werden, wurde der Begriff intratumorales *Budding* (ITB) dem klassischen peritumoralen *Budding* (PTB) gegenübergestellt. Untersuchungen der neueren Zeit bestätigen nun, dass ITB bei der Beurteilung des präoperativen Managements, namentlich im Hinblick auf mögliche Lymphknotenmetastasen, herangezogen werden kann [16].

Diskussion und Ausblick

Es stellt sich die Frage, weshalb TBU nicht viel breiter in der täglichen Routine zur Therapieplanung herangezogen wird. Die Gründe dafür liegen, wie so häufig, in einer fehlenden Standardisierung: In der Literatur werden mindestens vier unterschiedliche Scoringssysteme beschrieben, und alle haben gezeigt, dass sie mit der Prognose korrelieren [8, 9, 13, 14]. Was aber fehlt, ist ein allgemein anerkanntes Beurteilungssystem, wie wir es von anderen Untersuchungen kennen, zum Beispiel beim Auszählen von Mitosen in genau definierten Mikroskopiefeldern (*high power fields*, HPF), wie es sich bei vielen Tumoren durchgesetzt hat. Diese Standardisierung sollte erlauben, Tumorzellsprossung in der täglichen Diagnostik und Patientenbetreuung zu verwenden oder, um an das eingangs erwähnte Bild anzuknüpfen, TBU in der Beurteilung des KRK statt auf der Ersatzbank als Schlüsselspieler für die klinische Entscheidung zum Einsatz zu bringen.

Korrespondenz:

Prof. A. Lugli
Leiter Klinische Pathologie
Institut für Pathologie
Universität Bern
Murtenstrasse 31
CH-3010 Bern
[alessandro.lugli\[at\]pathology.unibe.ch](mailto:alessandro.lugli[at]pathology.unibe.ch)

Prof. G. Cathomas
Chefarzt
Kantonales Institut für Pathologie
Kantonsspital Liestal
Mühlemattstrasse 11
CH-4410 Liestal
[gieri.cathomas\[at\]ksli.ch](mailto:gieri.cathomas[at]ksli.ch)

Literatur

Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Tumor Budding beim kolorektalen Karzinom: ein Spitzenspieler auf der Ersatzbank? /

Tumor Budding dans le carcinome colorectal: une vedette sur le banc des remplaçants?

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Gill, S., C.L. Loprinzi, D.J. Sargent, S.D. Thome, S.R. Alberts, D.G. Haller, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22:1797-806.
2. Petersen, V.C., K.J. Baxter, S.B. Love, N.A. Shepherd. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut.* 2002;51:65-9.
3. Hamilton, S.R., F.T. Bosman, P. Boffetta, M. Ilyas, H. Morreau, S.-I. Nakamura, et al., *Carcinoma of the colon and rectum*, in *WHO classification of tumors of the digestive system*, F.T. Bosman, et al., Editors. 2010, International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon.
4. Zlobec, I., A. Lugli. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 2008;61:561-9.
5. Prall, F. Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology.* 2007;50:151-62.
6. Brabletz, T., F. Hlubek, S. Spaderna, O. Schmalhofer, E. Hiendlmeyer, A. Jung, et al. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and beta-catenin. *Cells Tissues Organs.* 2005;179:56-65.
7. Lugli, A., E. Karamitopoulou, I. Panayiotides, P. Karakitsos, G. Rallis, G. Peros, et al. CD8+ lymphocytes/ tumour-budding index: an independent prognostic factor representing a 'pro-/anti-tumour' approach to tumour host interaction in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009;101:1382-92.
8. Ueno, H., H. Mochizuki, Y. Hashiguchi, K. Hatsuse, H. Fujimoto, K. Hase. Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2004;91:327-33.
9. Wang, L.M., D. Kevans, H. Mulcahy, J. O'Sullivan, D. Fennelly, J. Hyland, et al. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:134-41.
10. Deinlein, P., U. Reulbach, M. Stolte, M. Vieth. [Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma]. *Pathologie.* 2003;24:387-93.
11. Masaki, T., H. Matsuoka, M. Sugiyama, N. Abe, T. Mori, Y. Atomi, et al. Budding as a useful determinant of the optimal treatment for T1 rectal carcinomas. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:388-91.
12. Tateishi, Y., Y. Nakanishi, H. Taniguchi, T. Shimoda, S. Umemura. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol.* 23:1068-72.
13. Nakamura, T., H. Mitomi, H. Kanazawa, Y. Ohkura, M. Watanabe. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:568-72.
14. Hase, K., C. Shatney, D. Johnson, M. Trollope, M. Vierra. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:627-35.
15. Morodomi, T., H. Isomoto, K. Shirouzu, K. Kakegawa, K. Irie, M. Morimatsu. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer.* 1989;63:539-43.
16. Lugli, A., T. Vlajnic, O. Giger, E. Karamitopoulou, E.S. Patsouris, G. Peros, et al. Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients. *Hum Pathol.* 42:1833-40.