

Martina Sonnauer
Dr. med.

Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: PD Dr. med. habil. N. Fersis

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Ein besonderes Augenmerk gilt deshalb der Verbesserung von Diagnostik und Therapie. Zu den Bestandteilen der Diagnostik gehört auch die Bestimmung von Prognosefaktoren. Diese können einerseits anamnestisch erfasst werden, zum anderen durch Untersuchung entnommenen Brustdrüsengewebes. Ein weiterer Ansatz auf diesem Gebiet stellt die Untersuchung des Knochenmarks auf disseminierte Tumorzellen dar. Diese sollen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Auskunft darüber geben, ob für die Patienten ein erhöhtes Risiko besteht, zu einem späteren Zeitpunkt einen Rückfall zu erleiden. Durch den Nachweis von Tumorzellen in der Peripherie kann nicht mehr von einem lokalisierten Tumorgeschehen, sondern von einer systemischen Erkrankung ausgegangen werden. Dies würde das therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflussen.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde untersucht, ob ein positiver Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark im Unterschied zu DTC-negativen Patientinnen mit einem kürzeren krankheitsfreien Überleben, einem höheren Rückfallrisiko und einer erhöhten Mortalität korreliert.

In der klinisch-retrospektiven Studie wurden Knochenmarksaspirate von 2050 Patientinnen auf Tumorzellen untersucht. Ab dem Zeitpunkt der Primäroperation wurden die Patientinnen in einem klinischen Follow-Up überwacht. Es wurde eine Fall-Kontroll-Studie mit Bildung von vier Untergruppen N0, N+, Neo und M1 durchgeführt. Der mittlere Überwachungszeitraum betrug insgesamt 44 Monate. Die Ergebnisse wurden mit etablierten klinischen Prognosefaktoren verglichen.

Die Patientinnen mit sowohl positivem als auch negativem Knochenmarksbefund, deren Lymphknoten nicht befallen waren, unterschieden sich nicht im Bezug auf die weitere Entwicklung Ihrer Erkrankung. Bei allen konnte bis zum Ende des Überwachungszeitraumes eine kurative Therapie des Mammakarzinoms erzielt werden. In der Gruppe der Patientinnen mit einer Tumorausbreitung auf die Lymphknoten konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des krankheitsfreien Überlebens ermittelt werden.

84 % der Tumorzell-negativen, aber nur 42 % der Tumorzell-positiven Patientinnen konnten innerhalb des Follow-Ups als klinisch gesund angesehen werden ($p=0,02$). Eine signifikante Aussage über Ausbildung von Metastasen, Rezidivrisiko, Entstehung von Zweitkarzinomen und Mortalität abhängig vom Tumorzellnachweis konnte bei den betroffenen Patientinnen nicht getroffen werden.

Die Gruppe der neoadjuvant betreuten Patientinnen wurden aufgrund Überschneidungen mit den anderen Untergruppen nicht gesondert analysiert.

Die Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom unterschieden sich nicht signifikant im krankheitsfreien Überleben, Rückfallrisiko und Mortalität. In diesem Fall war die Prognose unabhängig vom Knochenmarksbefund anhand der etablierten Faktoren schon als kritisch einzuschätzen. Bei primär metastasierten Mammakarzinomen kann nach den vorliegenden Daten somit auf eine routinemäßige Knochenmarksuntersuchung verzichtet werden.

Dieselbe Einschätzung gilt unserer Ansicht nach für die nodal-negativen Patientinnen. Auch in diesem Fall ergibt der Knochenmarksbefund kein aufschlussreiches Ergebnis, das zu einer besseren Prognose-Abschätzung für den Patientinnen führen könnte.

Anders ist es bei den Lymphknoten-positiven Fällen. Anhand der Knochenmarksuntersuchung lässt sich für die DTC-negativen Patientinnen eine signifikant bessere Prognose ableiten, die durch die etablierten Faktoren nicht abgedeckt wird.

Unserer Meinung nach wäre also eine Knochenmarksaspiration im Zuge der Primäroperation bei bestimmten Indikationsstellungen durchaus denkbar.

Ob eine Knochenmarkspunktion routinemäßig zur Verlaufskontrolle ähnlich den Tumormarkern verwendet werden kann, ist noch unklar. Es sind Studien publiziert worden, (Mansi, Berger et al. 1989; Janni, Hepp et al. 2001) die wiederholte Knochenmarkspunktionen während des Follow-Ups durchgeführt haben. Die Datenlage ist jedoch nicht eindeutig. Die Kosten-Nutzen-Relation und auch die Belastung für den Patienten sollten in die Überlegungen mit einfließen.

Schneller und kostengünstiger kann natürlich eine Blutprobe entnommen und untersucht werden. Aus diesem Grund sollten auch auf dem Gebiet der zirkulierenden Tumorzellen im Blut noch Anstrengungen unternommen werden, um eventuell einen neuen aussagekräftigen Prognosefaktor für das Mammakarzinom hinzugewinnen zu können.

Bei der Tumorzelldetektion im Knochenmark sollte weiter versucht werden, eine einheitliche Vorgehensweise zu vereinbaren, um bei der momentan vorherrschenden Bandbreite der Ergebnisse eine bessere Glaubwürdigkeit zu gewährleisten. Zukünftige

Forschungen sollten insgesamt zur Verbesserung der aktuellen Diagnostik- und Therapieschemata beitragen, um für jede Patientin mit einem Mammakarzinom individuell die bestmögliche Prognose sicherzustellen.