

Iraj FERIDOUN-FAR, Dr. med.

und

Steffen HIEN, Dr. med.

Die prognostische Bedeutung des Tumorzellnachweises im Knochenmark beim primären Mamma-Karzinom im Vergleich zum Lymphknotenstatus - Eine Follow-up Studie bei 1 212 Patientinnen zwischen 1985 und 1995

Iraj FERIDOUN-FAR, Dr. med.:

- Geboren am 07.04.1965 in Ghasre-Shirin
- Reifeprüfung im Juni 1983 in Kermanshah
- Studiengang der Fachrichtung Medizin von SS 1990 bis WS 1997/1998
- Physikum am 31.08.1992 an der Universität Heidelberg
- Klinisches Studium an der Universität Heidelberg
- Praktisches Jahr in St. Josefskrankenhaus Heidelberg (Wahlfach Gynäkologie)
- III. Staatsexamen am 24.11.1997

Steffen HIEN, Dr. med.:

- Geboren am 07.01.1969 in Mannheim
- Reifeprüfung am 02.05.1988 in Mannheim
- Studiengang der Fachrichtung Medizin von WS 1989/1990 bis WS 1997/1998
- Physikum am 07.09.1992 an der Universität Heidelberg
- Klinisches Studium an der Universität Heidelberg und an der Universität Montpellier
- Praktisches Jahr an der Universität Heidelberg (Wahlfach Pädiatrie) und Universität Paris VI
- III. Staatsexamen am 20.11.1997

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr.med. Ingo J. DIEL

Der prognostisch wichtigste Einzelfaktor beim primären Mamma-Karzinom der Frau ist momentan der Lymphknotenstatus. Doch ungeachtet dessen schreitet die Tumorerkrankung bei etwa 25-30 % der nodal-negativen Patientinnen innerhalb von 10 Jahren fort und es manifestieren sich Fernmetastasen. Durch den Einsatz immunzytologischer Methoden eröffnen sich nun neue Möglichkeiten disseminierte Tumorzellen zum Zeitpunkt der Primäroperation im Knochenmark nachzuweisen und Aussagen über das metastatische Potential des Tumors zu treffen. Zwischen Mai 1985 und Dezember 1995 nahmen an der Universitäts Frauenklinik Heidelberg 1 212 Frauen mit primärem Mamma-Karzinom an einer prospektiven Studie zum Tumorzellnachweis im Knochenmark teil. Es wurde eine bilaterale Knochenmarkpunktion der vorderen Beckenkämme durchgeführt und das Knochenmarkaspirat wurde nach einem immunzytologischen Standardverfahren aufgearbeitet. Die Interphasenzellen wurden mit dem monoklonalen Antikörper 2E11 markiert, welcher mit dem 'core'-Protein des tumorassoziierten Glykoprotein TAG 12 reagiert. Dieses Brustmucin wird insgesamt von mehr als 96 % aller Brustkarzinome exprimiert.

Im Studienkollektiv wurde bei 41.7 % der Patientinnen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark angefärbt. Unter den 546 nodal-negativen Frauen waren 31.5 % und unter den Frauen mit einem Tumor im Stadium T 1 waren 32.1 % Tumorzell-positiv. Nach einer Follow-up Zeit von median 42 Monaten zeigte sich bei 176 Frauen eine Fernmetastasierung und 73 Frauen waren verstorben. In beiden Gruppen waren bereits zum Zeitpunkt der Primäroperation Tumorzellen im KM-Aspirat in mehr als 80 % nachgewiesen worden. Immerhin 58.7 % der nodal-negativen Patientinnen, die eine Fernmetastasierung aufzuweisen hatten, waren bei der operativen Primärtherapie TCD-positiv (tumor cell detection). Die statistische Auswertung der Follow-up Daten erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode, dem 'log-rank'-Test und der multivariaten Cox-Regression, die nach adjuvanten Therapien stratifiziert wurde. Der Tumorzellnachweis zeigte eine signifikante Korrelation zum Tumorstadium ($p < 0.001$), zum Nodalstatus ($p < 0.001$) und zum Tumorgrading ($p = 0.006$). In der multivariaten Analyse stellte der TCD seine Wertigkeit als unabhängiger Prognosefaktor sowohl für das Rezidiv-freie Überleben als auch für das Gesamtüberleben unter Beweis ($p < 0.001$). Vor allem bei Patientinnen mit einem Tumor < 2 cm wurde die Überlegenheit des TCD im direkten Vergleich mit dem Nodalstatus deutlich:

TCD: $p < 0.001$ RR = 12.3 N-Status: $p = 0.096$ RR = 2.34

Im Zeitraum von November 1994 bis Dezember 1995 wurde parallel bei 230 Frauen das Knochenmark und darunter bei 76 Frauen zusätzlich das Malignomgewebe auf die Variante Exon v6 des Adhaesionsmoleküles CD44 hin untersucht. Dieses ubiquitär vorkommende Glykoprotein wird in unterschiedlicher Konzentration von mesenchymalen und epithelialen Zellen in der Standardform oder als seine 'splice'-Varianten exprimiert. Im Knochenmark konnte nur in 6.2 % der Ausstriche CD44 Exon v6 mit dem MAK VFF-7 nachgewiesen werden, wobei dies im Tumorgewebe mit dem MAK VFF-18 in 86.8 % der Fälle möglich war. Übereinstimmend positive Ergebnisse traten nur bei 4 Patientinnen auf. Bei 11 von 13 im Knochenmark Exon v6 positiven Frauen gelang ebenfalls die Anfärbung der Tumorzellen mit MAK 2E11 ($p = 0.002$). Auffallend war die Tatsache, daß keine der 26 Patientinnen mit einem Fernrezidiv einen positiven Knochenmarksbefund für Exon v6 aufzuweisen hatte, aber bei allen Frauen des CD44 Brustkollektives dies der Fall gewesen ist.

Insgesamt betrachtet konnte weder für das Knochenmark noch für das Tumorgewebe eine signifikante Korrelation des CD44v6 Nachweises mit den etablierten Prognosefaktoren oder den Follow-up Ergebnissen aufgezeigt werden. Während man bei der Arbeit mit dem monoklonalen Antikörper VFF-7 zumindest im Knochenmark davon ausgehen muß, daß weitergehende Forschung keine Veränderungen erbringen wird, kann der Stellenwert der Forschung mit CD44 beim Mamma-Karzinomgewebe der Frau noch nicht abschließend beurteilt werden. Untersuchungen an größeren Kollektiven mit längerer Nachbeobachtungszeit werden hier eine Klärung für den CD44v6 Nachweis bringen.

Ungeachtet dessen kristallisierte sich der Nachweis disseminierter Tumorzellen mit dem MAK 2E11 im Laufe der Studie zu einem hochsignifikanten Prognosefaktor heraus, wobei die Methode nur mit einer geringfügigen Komplikationsrate behaftet ist. Somit bietet er sich als eine mögliche Alternative zur Lymphonodektomie an. Insbesondere bei nodal-negativen Patientinnen ist er das verlässlichste Kriterium für eine Tumorzellaussaat. In naher Zukunft werden prospektiv-randomisierte Studien nötig sein, um zu evaluieren, ob zumindest bei Frauen mit T 1 Karzinomen auf die Lymphonodektomie zugunsten der Knochenmark-aspiration mit nachfolgendem Tumorzellnachweis verzichtet werden kann.