Der Einfluß von Hormonrezeptoren auf die Metastasenlokalisation beim Mammakarzinom

I.		Stuller ^a
C.C.		Zielinski ^a
P.		Aiginger ^a
P.		Rausch ^a
P.		Pötzi ^a
E.		Kubista ^b
H.		Salzer ^b
P.		Sevelde ^b
M.		Langer ^b
A.		Staffen ^b
J.		Spona ^b

^aII. Medizinische Univ.-Klinik, Wien ^bI. Univ.-Frauenklinik und Hormonlabor der I. Univ.-Frauenklinik, Wien ^cII. Chirurgische Univ.-Klinik, Wien

Sonderdruckbestellungen an: Univ.-Doz. Dr. Christoph C. Zielinski, II. Medizinische Univ.-Klinik, Garnisongasse 13, A-1090 Wien

Einleitung

Beim Mammakarzinom wurden an prognostischen Faktoren der Tumorgroße, der Zahl der beteiligten axillären Lymphknoten sowie dem Vorhandensein von Hormonrezeptoren - vor allem des Östrogenrezeptors (ER), in letzter Zeit aber auch des Progesteronrezeptors (PgR) – Beachtung geschenkt [1]. Zusätzliche Studien, die auch ein unterschiedliches Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit vom Vorhandensein oder Fehlen des ER beschrieben, erweiterten dieses Spektrum [2]. In der nun vorliegenden Arbeit berichten wir über das unterschiedliche Verteilungsmuster von Metastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom in Abhängigkeit von Östrogen- und Progesteronrezeptoren.

Patienten und Methoden

Patientinnen: 66 weibliche Patientinnen (25 Prä- und 41 Postmenopausale; durchschnittliches Alter: $50 \pm 14,1$ Jahre) mit Mammakarzinom im Stadium II wurden analysiert. In Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus im Primärtumor (ER und PgR) wurden die Patientinnen in vier Gruppen unterteilt: 1. ER+/PgR+ (n=14), 2. ER-/PgR+ (n = 5), 3. ER+/PgR- (n = 13), 4. ER-/PgR- (n = 34). Bei allen Patientinnen war eine modifizierte radikale Mastektomie mit vollständiger axillärer Lymphadenektomie durchgeführt worden. Danach wurden die Patientinnen im Rahmen einer kontrollierten Studie zum Vergleich des Effekts einer adjuvanten Chemotherapie und/oder Hormontherapie randomisiert; die Therapie bestand aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) und/oder Tamoxifen. Alle Patientinnen erhielten 6 Zyklen nach dem CMF-Protokoll, von den 33 Patientinnen mit den ER+ Tumoren erhielten 16 Patientinnen (48,5%) Tamoxifen zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie.

Zur routinemäßigen Nachsorge wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Ganzkörperknochenscan, Ultraschall der Leber, konventionelles Röntgen, darüber hinaus serologische Untersuchungen mit Kontrollen der blutchemischen Parameter und der Bestimmung der Serumkonzentrationen von karzinoembryonalem Antigen. Die blutchemischen Untersuchungen erfolgten in Intervallen von zwischen einem und drei Monaten, Thoraxröntgen wurde in Intervallen von drei Monaten durchgeführt, während Ganzkörperknochenscan und Ultraschall der Leber in Intervallen von 6 Monaten stattfanden.

Die Bestimmung der Hormonrezeptoren erfolgte mit Hilfe einer bereits beschriebenen Sättigungsanalyse [1]. Die Zahl der Bindungsstellen und die Affinitätskonstanten wurden durch Scatchard-plot-Analyse aus den Sättigungsdaten ermittelt. Die Grenze für Positivität bzw. Negativität der jeweiligen Hormonrezeptorkonzentration wurde willkürlich bei 10 fmol/mg festgesetzt.

Statistik: Die statistische Analyse der Metastasenlokalisierung bei Patientinnen mit unterschiedlichen Hormonrezeptorgruppen erfolgte mittels des χ^2 -Tests und der Kontingenztafel. Ergebnisse

Lokalisation der Metastasen in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus

Abbildung 1 zeigt, daß es bei Patientinnen mit ER+/PgR+ Tumoren signifikant seltener zu einer viszeralen (27,8%) als zu einer ossären Metastasierung (66,7%; $a = 0,001$) gekommen war.

Darüber hinaus war bei Patientinnen mit ER+/PgR+ Tumoren signifikant seltener (5,6%; $a = 0,05$) eine kombinierte viszerale und ossäre Metastasierung im Vergleich mit Patientinnen aus den ER+/PgR- und ER-/PgR-Hormonrezeptorgruppen aufgetreten. Hingegen wurde der höchste Prozentsatz (60%) an gleichzeitiger ossärer und viszeraler Metastasierung in der Patientinnengruppe mit ER-/PgR-Tumoren beobachtet. Allerdings zeigt die Abbildung 1 aber auch, daß die relative Inzidenz an gleichzeitig bestehenden viszeralen und ossären Metastasen in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus sowohl bei Patientinnen mit ER+/PgR- als auch bei solchen mit ER-/PgR-Tumoren nicht nur im Vergleich mit Patientinnen mit ER+/PgR+Mammakarzinomen signifikant erhöht (38,5% bzw. 27,3%; $a = 0,05$), sondern auch vergleichbar hoch war. In der Gruppe der Patientinnen mit ER+/PgR+Tumoren fand sich eine deutliche – wenn auch nicht signifikant höhere ($p > 0,05$) – Inzidenz ossärer Metastasen, welche in den beiden anderen Hormonrezeptorgruppen nicht beobachtet werden konnte. Der Abbildung 1 kann auch entnommen werden, daß bei Patientinnen mit ER+/PgR- und ER-/PgR-Tumoren keine solche Präferenz für ein bestimmtes Metastasierungsmuster gefunden werden konnte. Stoller et al.: Kurzmitten/Short Communications

303

Kurzmitten/Short Communications

II

100 -90-80 -

70% 78 60-

50-

4

I 40-

30-

20-

10-

VISC E R A ERVPgR* ERVPgR ER-/PgR

F1

JJ

METASTASEN KNOCHEN ERVPgR* ERVPgR ERVPgR
VISCERA. KOCHENERVPgR? ERVPgR ERVPgR-

A

^h II

Abb. 1. Inzidenz an viszeralen und ossären Metastasen in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus. 1. I = Gesamtzahl der Patientinnen (in %) mit viszeraler (pulmonal und/oder hepato), ossärer oder viszeraler + ossärer Metastasierung in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus. i.:| = % Patientinnen mit entweder viszeraler oder ossärer Metastasierung innerhalb der einzelnen Hormonrezeptorgruppen. [i. ■:■. ■■: :| = % Patientinnen innerhalb einer Hormonrezeptorgruppe und deren Metastasenverteilung (viszeral und/ oder ossär).

den konnte: Bei Patientinnen mit ER+/PgR- Karzinomen wurden bei 38,5% viszerale und bei 23% ossäre Metastasen gefunden; bei Patientinnen mit ER-/PgR- Tumoren betrug die Verteilung 39,4% bzw. 33,3%.

Diskussion

In der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß Patientinnen mit ER+/PgR-Mammakarzinom eine signifikant geringere Inzidenz an viszeraler Metastasierung im Vergleich mit Patienten mit ER+/PgR- oder ER-/PgR-Tumoren aufwiesen. Darüber hinaus war das Auftreten von Metastasen an sowohl viszeralen als auch ossären Lokalisationen in der Patientinnengruppe mit ER+/PgR-Tumoren im Vergleich mit Patientinnen mit ER+/PgR- und ER-/PgR-Tumoren signifikant geringer, während es in den letzteren zwei Gruppen vergleichbar hoch war. Schließlich konnte bei den Patientinnen mit ER+/PgR-Tumoren im Vergleich mit den beiden anderen analysierten Gruppen häufiger eine ossäre Metastasierung gefunden werden. Diese Daten zeigen, daß die alleinige Präsenz des ER als voraussagender Faktor für ein bestimmtes Metastasierungsverhalten beim Mammakarzinom -wie dies von manchen Autoren postuliert wurde [2] – ungenügend sein konnte. Die Beobachtung einer geringeren Metastaseninzidenz bei PgR-Positivität [3] würde eine solche Annahme unterstützen. Im Gegensatz dazu haben Quazi et al. [2] gezeigt, daß bei Patientinnen mit ER-positiven Tumoren signifikant häufiger eine ossäre, signifikant seltener aber eine viszerale Metastasierung auftrat als bei Patientinnen mit ER-negativem Mammakarzinom. In diese Studie waren auch Patientinnen, die sich einer Bestrahlung oder einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen hatten, inkludiert. Bei einem anderen Patientenkollektiv, das ebenfalls eine adjuvante Therapie bekommen hatte, konnte kein Unterschied in der Metastasenverteilung zwischen Patientinnen mit ER-positiven und solchen mit ER-negativen Tumoren gefunden werden [4].

Schließlich zeigte eine von de la Monte et al. [5] an Autopsie-material durchgeführte Studie eine in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus für die jeweilige Hormonrezeptorkombination typische, differente Metastasenlokalisation, obwohl die unmittelbare klinische Relevanz, bedingt durch schwierige klinische Lokalisationsdiagnostik, fehlt. Die Inhomogenität der eben zitierten Ergebnisse ist möglicherweise durch die eingeschlagenen therapeutischen Schritte wie adjuvante Chemotherapie und Hormontherapie mit Veränderung des Hormonrezeptorstatus zu interpretieren. Insgesamt scheinen aber die Hormonrezeptoren in Mammakarzinomzellen mit einem unterschiedlichen Verteilungsmuster der Metastasenlokalisation assoziiert zu sein.

Literatur

Zielinski, C. C.; Kuzmits, R.; Kubista, E.; Salzer, H.; Staffen, A.; Aiginger, P.; Spona, J.: The importance of hormone receptors of breast cancer cells for the duration of relapse-free survival. *Wien. klin. Wschr.* 97: 493–497 (1985).

Quazi, R.; Chuang, J. L. C.; Dobryski, W.: Estrogen receptors and the pattern of relapse in breast cancer. *Ann. intern. Med.* 144: 2365–2367 (1984).

Pichon, M. F.; Pallud, C.; Brunet, M.; Milgrom, F.: Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer. *Cancer Res.* 40: 3357–3360 (1980).

Tancini, G.; Bonadonna, G.; Valagussa, P.: Adjuvant CMF in breast cancer: Comparative five year results of 12 versus six cycles. *J. clin. Oncol.* 1: 2–10 (1983).

De la Monte, S. M.; Hutchins, G. M.; Moore, G. W.: Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. *Am. J. Med.* 76: 11–17 (1984).