Interferon Gamma hindert Mammakarzinomzellen an der Invasion in das Bindegewebe

Ch.		Marth
G.		Daxenbichler
I.		Mayer
K.		Schmid
O.		Dapunt

Universitätsklinik für Frauenheilkunde (Vorstand: Prof. Dr. O. Dapunt) Institut für Pathologische Anatomie Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. G. Mikuz)

Dr. Ch. Marth, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

Interferone, definiert aufgrund antiviraler Eigenschaften, sind hochpotente Gewebs-hormone, welche zahlreiche biologische Prozesse regulieren. Wir beschäftigen uns seit einigen Jahren mit dem Einfluß von reinen, menschlichen, gentechnologisch gewonnenen Interferonen (IFN) auf etablierte Mammakarzinomzellen. IFN- α und γ , Vertreter zweier Subtypen dieser Kategorie von Wirkmolekülen, hemmen die Proliferation einer Vielzahl von Zelllinien verschiedenen Ursprungs. Neben diesem wachstumshemmenden Effekt dürften IFNe durch Induktion zusätzlicher Prozesse antitumoral wirken. An Mammakarzinomzellen werden unter IFN- γ -Einfluß Klasse II Histocompatibilitätsantigene exprimiert, die an der Modulation von Immunprozessen maßgeblich beteiligt sind. Diese Induktion von HLA-DR Antigenen könnte den Wirt zur Reaktion gegen den Tumor anregen. Ein weiterer interessanter Effekt ist die gesteigerte Adhärenz von IFN- γ behandelten Mammakarzinomzellen am Gewebekulturplastik. Die Fähigkeit von Zellen ohne Matrix überleben und proliferieren zu können, ist eng mit deren Transformation verbunden. Dies bedeutet: Je fester eine Zelle mit umgebenden Strukturen Kontakt aufnimmt, desto differenzierter muß sie sein. IFN- γ induziert an unseren malignen Mammaepithelzellen eine Eigenschaft, die typisch für eine hochdifferenzierte und nicht transformierte Zelle ist. Wir waren außerstande, einen Einfluß von IFN auf Östrogenrezeptoren bzw. der davon abhängigen Reaktionen festzustellen. Andererseits sind IFNe imstande, zusammen mit anderen hormonähnlichen Wirksubstanzen, wie den Retinoiden, die Proliferation von Mammakarzinomzellen synergistisch zu hemmen. Eine der Möglichkeiten, diesen Effekt zu erklären, ist die Beeinflussung von rezeptorvermittelten Prozessen. Neben all diesen, sicherlich bedeutsamen Reaktionen ist IFN- γ imstande, die Invasion von Mammakarzinomzellen in bindegewebsähnliche Strukturen zu hemmen. Wenn Tumorzellen auf Typ I-Kollagengele geschichtet werden, bilden sie einen Monolayer mit kuboidaler Morphologie aus. Bereits nach wenigen Tagen bemerkt man, daß diese Schichtung an mehreren Orten aufgehoben ist und die Zellen beginnen, tiefer in das Gel zu wandern. Durch Behandlung der Gele mit einer Trypsinlösung gelingt es, einen Großteil der oberflächlichen Zellen zu ernten, während die tieferliegenden nur durch Auflösung des Gewebes mittels Kollagenase in Suspension gebracht werden können. Die Proliferation der Mammakarzinomzelllinie BT-20 wird auch in diesem System durch IFN- α und γ gehemmt. Nach einer 7tägigen Behandlung finden sich sowohl 50-

60% der IFN- γ -inkubierten Zellen als auch der Zellen der Kontrollgruppe im Gel (Kollagenase Fraktion). IFN- γ behandelte BT-20 Zellen werden vorwiegend in der Trypsinfraktion gefunden, nur

Freie Vorträge (Onkologie)

282

20-35% verbleiben im Kollagengel. Diese signifikante Hemmung der Invasion ist abgeköpelt von anderen IFN- γ -Effekten, wie Proliferationshemmung oder HLA-DR Induktion. Interferon- $\alpha 2$ ist nicht imstande, einen ähnlichen Prozeß zu induzieren, sondern zeigt ein analoges Invasivverhalten wie die Kontrollgruppe. Zerstörung der Mikrotubuli allein ist nicht imstande, den durch Interferon gamma erzeugten Effekt aufzuheben. IFNe sind antitumorale Substanzen, die ihre Wirkung über mehrere Prozesse vermitteln dürften. Interessanterweise kommt es unter IFN- γ -Einfluß zu einer Hemmung der Invasion in bindegewebsähnliche Strukturen. Auf in vivo Bedingungen übertragen, könnte dies eine Hemmung der Metastasierung bedeuten. Wir hoffen, daß klinische Studien diese Erwartungen bestätigen.

Gynäk. Rdsch. 26: suppl. 2, pp. 282-284 (1986)

Protoadjuvante Chemotherapie versus Radiotherapie beim Brustkrebs im Stadium T 3/4

W. Bartl et al.

a II. Universitäts-Frauenklinik Wien (Vorstand: Prof. H. Janisch) b Arbeitsgruppe für perioperative Chemotherapie

Einleitung

Die Verlängerung des rezidivfreien Intervalles bei Frauen mit Mammakarzinomen durch eine adjuvante CMF-Chemotherapie darf als erwiesen gelten. Allerdings weist Bonadonna et al. nach 5jähriger Beobachtungszeit nur einen Unterschied zwischen Frauen mit bzw. ohne Chemotherapie von ca. 10% im Stadium I und ca. 20% im Stadium II auf. Aufgrund dieser relativ kleinen Unterschiede sind zur statistischen Absicherung relativ große Patientenkollektive und eine längere Beobachtungszeit notwendig. Analysiert man zudem das Verhältnis des Risikos einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur Wirksamkeit, gelangt man zum Schluß, daß die genannte adjuvante CMF-Therapie bei ca. 80% aller Frauen im Stadium I und II wahrscheinlich nutzlos angewandt wird. Die logische Konsequenz ist daher eine rationale Basis und meßbare objektive Kriterien zur Erfolgsbeurteilung zu erarbeiten.

1983 wurde von der österreichischen Arbeitsgruppe für perioperative Chemotherapie zur Prüfung eines raschen Therapieerfolges das fortgeschrittenere Mammakarzinom, also Tumore über 5 cm im Durchmesser als geeignet erachtet und eine protoadjuvante Therapie-