Immunzytochemischer Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark bei Mammakarzinompatientinnen (Primärtherapie)

M.		Untch ^a
W.		Eiermann ^a
N.		Harbeck ^a
R.		Bartl ^b
H.		Hepp ^a

^aFrauenklinik im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, München (Direktor: Prof. Dr. H. Hepp) ^bMedizinische Klinik Innenstadt, München

Dr. M. Untch, Universitäts-Frauenklinik im Klinikum Großhadern, Marchioninistraße 15, D-8000 München 70

Einleitung

Das Mammakarzinom metastasiert bevorzugt ins Knochenmark. In $\frac{3}{4}$ der Fälle findet man zum Zeitpunkt der Disseminierung Knochenmetastasen. Keine der gängigen Methoden des präoperativen Stagings wie Knochenszintigraphie, Röntgenuntersuchung und klinisch-chemische Parameter haben sich zur Prognose der frühen Generalisation bewährt. Die ersten Berichte über den Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark mittels polyklonaler Antisera in einem hohen Prozentsatz (bis zu 30%) bei Patientinnen ohne sonstigen Anhalt für eine Disseminierung wurden von Redding [1] publiziert. Diese Untersuchungen konnten von uns bestätigt werden [2].

Zielsetzung

Ziel unserer Untersuchung war es, die konventionelle Beckenkammbiopsie als morphologische Suchmethode einer Disseminierung mit dem immunzytochemischen Nachweis von Tumorzellen mittels monoklonaler Antikörper in multiplen Knochenmarksaspiraten zu vergleichen.

Patienten und Methode

Hierzu wurden zwischen September 1984 und März 1987 bei 50 Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärtherapie mehrere Knochenmarkspunktionen vorgenommen (2x Sternal und je 2x Beckenkamm links und rechts). Ebenso wurde bei 18 Patientinnen eine Myelotomie nach der Burkhardt-Methode durchgeführt. Zum Tumorzellnachweis wurden die monoklonalen Antikörper Anti-EMA (Dako) und LICR-LON A 8 (Ludwig Institute für Cancer Research, London) eingesetzt. Die Lokalisation der Tumorzellen erfolgte an Inter-phaseausstrichen des Knochenmarkes.

Ergebnisse

Es wurden bei 4 der 14 Patientinnen im Stadium I, bei 9 der 23 Patientinnen im Stadium II, sowie bei 1 der 12 Patientinnen im Stadium III und 1 Patientin im Stadium IV der Erkrankung zwischen 6 und 32 Tumorzellen im Knochenmark sowohl mit dem Anti-EMA Antikörper als auch mit LICR-LON M 8 nachgewiesen. In keinem der 18 Myelotomiepräparate konnten oder Mikrometastasen oder Tumorzellen nachgewiesen werden (herkömmliche Färbemethoden, siehe Tabelle I).

Freie Vorträge

Tabelle I.

Stadium	Anti-EMA	LICR-LON M 8	Myelotomie
pos pos pos			
I			
n = 14 4	4	0/5	
II			
n = 23 9	9	0/7	
III			
n = 12 1	1	0/5	
IV			
n = 1 1	1	0/1	

Die Patientinnen wurden zwischen 3 und 35 Monate nachbeobachtet (Median 15.1 Monate). 8 der 15 positiven Patientinnen bekamen Knochenmetastasen, 2 davon mit viszeralem Befall. 2 der EMA-negativen Patientinnen bekamen ein lokoregionäres Rezidiv, 1 Patientin bekam viszerale Metastasen, bei keiner dieser Patientinnen bildeten sich Knochenmetastasen.

Diskussion

Das Mammakarzinom ist eine früh metastasierende Erkrankung. Das Konzept der frühen, klinisch nicht nachweisbaren Mikrometastasierung ist die rationelle Grundlage für die adjuvante Chemotherapie bei dieser Erkrankung. Wir können durch unsere Untersuchung bestätigen, daß mittels einer immunzytochemischen Färbung Karzinomzellen im Knochenmark bei Brustkrebspatientinnen in einem sehr frühen Stadium nachweisbar sind. Obwohl die zur Verfügung stehenden Antikörper noch nicht hochspezifisch sind, können sie unter Zuhilfenahme morphologischer Kriterien als Tumormarker eingesetzt werden, um in einem sehr zellreichen Gewebe wie Knochenmark Tumorzellhaufen oder einzelne Tumorzellen sichtbar zu machen. Die Methodik ist derzeit noch zu aufwendig, um sie routinemäßig einzusetzen. Wir untersuchen etwa 30–40 Knochenmarksausstriche pro Patientin. Der Tumorzellnachweis als Prognosefaktor ist noch nicht eindeutig zu bewerten. Im Trend scheint jedoch eine höhere Rate an Metastasierungen, insbesondere Skelettmetastasen bei Patientinnen aufzutreten, die zum Zeitpunkt der Primärtherapie positiv waren.

Literatur

Redding, W. H., Monaghan, P., Imrie, S. F., Ormerod, M. G., Gazet, J. C., Coombes, R. C., McD Clink, H., Dearneley, D. P., Sloane, J. P., Powles, T. J., Neville, A. M.: Lancet 1271–1274 (1983)

M. Untch

W. Eiermann

R. Bartl

H. Hepp: Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 111 (Suppl.): 68 (1986)