Ultrastrukturelle Marker beim Zervixkarzinom Stadium IB bis MB

Ch.		Kainz
P.		Kohlberger
G.		Gitsch
C.		Tempfer
G.		Sliutz
H.		Kölbl
G.		Breitenecker
A.		Reinhaller

Univers.-Frauenklinik Wien Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe Gynäkopathologie und Zytologie

Dr. Christian Kainz, Univers.-Frauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

In früheren Studien konnten wir bei Patientinnen mit primär be-strahlten Zervixkarzinomen FIGO Stadium III die prognostische Wertigkeit der Expression von Zytokeratinen und karzinoem-bryonalem Antigen (CEA) nachweisen, während das Tumor Suppressor Gen p53 keine prognostische Bedeutung zeigte [2, 3]. Beim radikal operierten Zervixkarzinom sind als die wichtigsten prognostischen Marker das Tumorstadium, Lymphknotenmetastasen und Parametrienbefall bekannt [1, 4, 5]. Lokale Tumoreigenschaften wie die entzündliche Stromareaktion im Tumorrandbereich und Gefäßleinbrüche zeigen teilweise das biologische Verhalten von Malignomen. Die entzündliche Stromareaktion vor allem im Randbereich des Tumors stellt einen Parameter für die Auseinandersetzung des Organismus mit dem malignen Geschehen dar. In der vorliegenden Studie untersuchten wir Zytokeratin-, CEA-, p53-Proteinexpression, sowie entzündliche Stromareaktion und Gefäßleinbrüche bei Patientinnen mit primär operiertem Zervixkarzinom Stadium IB, IIA und IIB auf ihre diagnostische Wertigkeit. Patientinnen und Methode:

124 Patientinnen nach Wertheim'scher Radikaloperation wurden in die Untersuchung inkludiert. Bei Vorliegen von pelvinen Lymphknotenmetastasen. Infiltration des Tumors in das äußere Zervixdrittel beziehungsweise Infiltration der Parametrien erhielten die Patientinnen eine postoperative Radiotherapie. Die präoperative Diagnose wurde in allen Fällen histologisch entweder mittels Probeexzision oder Konisation gestellt. Die Beobachtungszeit betrug zwischen zwei und neun Jahren.

Statistische Auswertung erfolgte durch univariate Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und multivariate Analyse in einem Cox-Modell in Hinblick auf rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit.

Ergebnisse

Die immunhistochemischen Untersuchungen ergaben eine AE1/ AE3 (Zytokeratin) Expression in 36%, eine CEA Expression in

74 % und p53-Protein Expression in 20 % der Fälle. Entzündliche Stromareaktion und Gefäßeinbrüche waren in 46 % und 63 % der Fälle nachweisbar. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 1 dargestellt. Zytokeratin-, CEA- und p53-Proteinexpression zeigten in der multivariaten Analyse für rezidivfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit keine prognostische Wertigkeit. Entzündliche Stromareaktion und Gefäßeinbrüche zeigten eine signifikante prognostische Bedeutung für rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben. In der multivariaten Analyse ergab sich nur für die entzündliche Stromareaktion eine unabhängige prognostische Bedeutung (Relative Risk 5,4; 95%-CI 1,2-24,5; $p = 0,03$).

Diskussion

Während p53-Protein Expression als prognostischer Marker einiger Malignome gefunden wurde, z. B. Ösophagus-, Mamma-karzinom, ergab sich in unserer Untersuchung keine prognostische Wertigkeit für das Tumor-Suppressor-Gen p53. In der univariaten Analyse zeigte sich für die entzündliche Stromareaktion und Tumor-Gefäßinvasion eine signifikante prognostische Bedeutung. Dies wurde auch bereits von anderen Autoren nachgewiesen. Über die prognostische Wertigkeit nach Durchführung einer multivariaten Analyse mit etablierten Prognosemarkern liegen jedoch kaum Daten vor [4, 6]. Durch die erwartete hohe Korrelation mit dem etablierten Prognosekriterium der regionalen Lymphknotenmetastasen ergibt sich für die Gefäßinvasion keine unabhängige prognostische Bedeutung. Die entzündliche Stromareaktion als Ausdruck der Immunantwort des Organismus zeigt eine unabhängige prognostische Wertigkeit in Hinblick auf das Gesamtüberleben. Die lokalen Tumorcharakteristika, – Gefäßinvasion und entzündliche Stromareaktion, können vor allem bei Frühstadien des Zervixkarzinomes nach erster Abklärung durch Konisation eine wichtige prognostische Aussage geben, zu einem Zeitpunkt, da der Lymphknotenstatus nicht bekannt ist. Damit steht eine Entscheidungshilfe zum Festlegen des weiteren Prozederes zur Verfügung.

Tabelle 1. Prognostische Wertigkeit untersuchter Parameter beim radikal operierten Zervixkarzinom Stadium IB-IIIB

Rezidivfreies Intervall	Gesamtüberleben
-------------------------	-----------------

Literatur

- Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M: Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1987); 156: 988-996.
- Gitsch G, Kainz C, Joura E, Breitenacker G: Mutant p53 product in patients with stage III cervical cancer. *Anticancer Res.* (1992); 12: 2241-2242.
- Gitsch G, Kainz C, Kohlberger P et al.: Immunohistochemistry in stage FIGO III cervical cancer: prognostic value of tumor associated antigens and intermediate filaments. *Anti-cancer Res.* (1992); 12: 2017-2019.
- Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N et al.: Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer.* (1992); 69: 181-186.
- Noguchi H, Shiozawa I, Sakai Y, Yamazaki T, Fukuta T: Pelvic lymph node metastasis of uterine cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* (1987); 27: 150-158.
- Sano T, Ueki M: Stromal reactions to squamous cell carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1987); 156: 906-910.

Kainz/Kohlberger/Gitsch/Tempfer/Sliutz/ Ultrastrukturelle Marker beim Zervixkar-
Kölbl/Breitenecker/Reinhaller zinom Stadium IB bis IIB