Passen epidemiologische Daten zur frühen Disseminierung von Tumorzellen?

Prof. Dr. Dieter Hölzel, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Die Antwort ist allen bekannt: Ja, positive Lymphknoten und Metastasierungen (MET) bei Diagnosestellung belegen für alle Karzinome, dass vorher Tumorzellen (TZ) disseminiert wurden. Interessant ist eigentlich die komplementäre Frage: Gibt es auch nicht-frühe Disseminierungen?

Der Zeitbezug kann bei dieser Frage nur die Primärbehandlung sein und führt zur Präzisierung: Können TZ durch die Primärbehandlung oder danach disseminiert werden? Für ein Zeitpunkt-bezogenes Risiko durch die Operation oder eine Punktion gibt es keine Evidenz. Können vielleicht TZ nach einer R0-Resektion disseminiert werden? Diese Frage erscheint spontan unlogisch: Trotzdem bestimmt die Bejahung noch heute das therapeutische Handeln. Denn Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Lymphknotendissektion mit der zweistufigen Ausbreitung von TZ begründet: TZ migrieren zunächst bis zur Barriere „Lymphknoten“, die sie später überwinden können, um dann Metastasen zu bilden. Bei einigen Patienten kann dies durch die radikale LK-Dissektion verhindert, sie können geheilt werden. Mittlerweile ist diese Hypothese für viele Karzinome, insbesondere für Brustkrebs, durch randomisierte Studien widerlegt, wenngleich bisher ohne Einfluss aufs Handeln.

Auch das kann aus epidemiologischen Daten ohne Experimente abgelesen werden. Cox-Modelle zum Überleben ab Primärdiagnose und ab MET zeigen: Die bekannten Prognosefaktoren wie pT, pN, Grading usw. haben ab MET nur einen geringen Einfluss. Die Hazard Ratios (HR) sind alle kleiner als 2, die HR ab Primärdiagnose übersteigen diese zum Teil um das Fünffache. Daraus folgt, dass die Variation des Überlebens ab MET und deshalb auch ab Initiierung der MET nicht sehr groß ist. Mit dieser Annahme gering variierender Zeit ab Initiierung der MET zeigen zum einen alle Überlebenskurven ab Diagnose, dass es kein MET-Risiko durch die Operation gibt. Zum anderen zeigt die Konformität von Überlebenskurven für die Untergruppen pN0, pN+ und pNX, dass auch positive Lymphknoten kein MET-Risiko darstellen.

Daraus folgt, dass es Disseminierung von Tumorzellen nur vor der Primärbehandlung gibt. Auch die Frage nach dem Wann kann leicht beantwortet werden. Es besteht ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser und der tumorspezifischen 10-Jahres-Sterberate und zwar im Intervall von 5 bis 50 Millimeter in der Form {10-Jahres-Sterberate} = –2,4 + 1,21 * {Durchmesser in mm}. Für 7,5 mm (pT1b) ergibt sich 6,6 %, für 15 mm (pT1c) 15,8 % und für 30 mm (pT2) 34 %. Zusammen mit der bekannten Tumorvolumenverdopplungszeit von ca. 160 Tagen (für Patientinnen im Alter von 60–70 Jahren) folgt daraus, dass bei etwa 1,2 % der Patientinnen MET initiiert werden, wenn ein 30 mm großer Tumor 3 Wochen unbehandelt bleibt. Ein 10 mm großer Tumor muss dafür ca. 4 Monate weiter wachsen. Da bereits bei pT1-Tumoren 1,6 % der Patientinnen primär M1-Befunde aufweisen, müssen diese MET durch sehr frühe Disseminierung initiiert worden sein.

Auch die Zeitdauer lässt sich aus epidemiologischen Daten ablesen. Dazu erstellt man die Verteilung der Überlebenszeiten aller metastasierten Patientinnen mit pT1-Befunden. Die kumulierte Verteilung steigt nahezu linear an, ca. 80 % der metastasierten Patienten sind nach 10 Jahren verstorben. Wegen der gleichen Wachstumsdauer spiegeln frühe und späte MET nicht eine unterschiedliche Aggressivität des Tumors wider. Richtig ist, dass frühe MET lange vor der Primärbehandlung und späte MET kurz vorher initiiert worden sind. Aus der obigen Schätzung von 10 Jahren für die Zeitdauer von MET-Initiierung bis zum Tod lässt sich eine weitere Aussage zur frühen Disseminierung ableiten. Das mediane Überleben ab Nachweis der MET beträgt ca. 2 Jahre. Damit bleiben ca. 8 Jahre für das subklinische Wachstum der MET. Also ist eine primäre MET ca. 8 Jahre vorher initiiert worden. Primärtumor und MET sind als autonome Prozesse mit eigenen Volumenverdopplungszeiten zu betrachten. Ein Primärtumor von 10 mm Durchmesser hat nach 30 Volumenverdopplungen etwa eine Milliarde Zellen und hat bei 160 Tagen pro Verdopplung dafür 13 Jahren gebraucht. Da MET 8 Jahre früher initiiert werden können, dürfte in solchen Fällen der Primärtumor zum Zeitpunkt der Disseminierung erst 12 Verdopplungen oder einige tausend Zellen erreicht haben.

So lassen sich aus Experimenten und epidemiologischen Daten Aussagen – für manche gewagte Hypothesen – über den sehr früh beginnenden MET-Prozess ableiten. Die Annahme, dass MET-fähige TZ kurzfristig zum Zielorgan gelangen und ohne langes Schlafen neue Tumormasse bilden, ist im Tiermodell gesichert. Deshalb könnten die Analyse von Tumorzellen im Blut oder Knochenmark und auch das Korrelieren der Prognose bzw. der MET mit den Eigenschaften des Primärtumors der Suche nach dem verlorenen Schlüsselbund nur im Lichtkegel einer Laterne vergleichbar sein.

Diese einfachen Zusammenhänge können viele Beobachtungen erklären. Das Mammographie-Screening ist wirksam, wenn es Tumoren im Durchschnitt bei 13 mm anstatt bei 23 mm entdeckt, mit einer Mortalitätsreduktion von fast 50 % aufgrund des linearen Zusammenhangs. Je größer der Tumor, desto schneller sollte wegen des MET-Risikos operiert werden. Indizierte adjuvante Therapien sind systematisch umzusetzen. Axilladissektionen dürften bald Vergangenheit sein, auch die nach vorgeschalteter Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Ein Nutzen der aufwändigen Nachsorge kann nicht nachgewiesen werden. Wenn die MET so früh initiiert werden und auch durch die adjuvante Therapie nicht gestoppt werden, nutzt eine spätere frühe Erkennung nichts, trotz aller Appelle der Nachsorgelobby. Durch Bildung von Organzentren wird kein besseres Überleben belegt werden können. Denn R0-Resektion und Umsetzung der indizierten adjuvanten Therapien führen notwendigerweise zum gleichen Ergebnis. DMP- und BQS-Brustkrebs sind bei der heutigen Versorgungsqualität in Deutschland und aufgrund der frühen Tumorzelldissemination teure, für Patienten evidenzbasiert nutzlose Bürokratie.

Die frühe Tumorzelldissemination erfordert eine mutige Aufklärung. Von Patientinnen mit einem Tumor von 7,5 bzw. 15 mm Durchmesser leben nach 10 Jahren noch 94 % bzw. 84 %. Von allen Patientinnen werden bald 80 % die ersten 10 Jahre überleben. Wer zu den Geheilten zählen wird, kann die Medizin nur sehr ungenau sagen. Sie sollte alles tun, um die Prognose zu präzisieren. Denn dadurch könnten Übertherapie, Überdiagnostik, Superbürokratie und die Angst vor der Zukunft für die Vielen abgebaut und die therapeutischen Möglichkeiten auf die Wenigen konzentriert werden. Prognoseforschung ist der stärkste Beitrag zu hoher Lebensqualität für Brustkrebspatientinnen.

Wenige kennen diese Zusammenhänge, viele erahnen sie. Für beide lohnt es sich, die Kongresszeitung mitzunehmen, eigene Überlebenskurven und Ergebnisse aus dem Internet nachzuschauen und nachzurechnen und über die sehr einfachen epidemiologischen Zusammenhänge und deren Bedeutung für das ärztliche Handeln, für die Qualitätssicherung und für die klinische Forschung in Ruhe nachzudenken.

PROGRAMM

5. Internationale Konsensuskonferenz: Tumorzelldissemination beim Mammakarzinom
Freitag, 31. Oktober 2008
10.45–12.15, Raum: C 1.1.2

Passen epidemiologische Daten zur frühen Disseminierung von Tumorzellen?
D. Hölzel

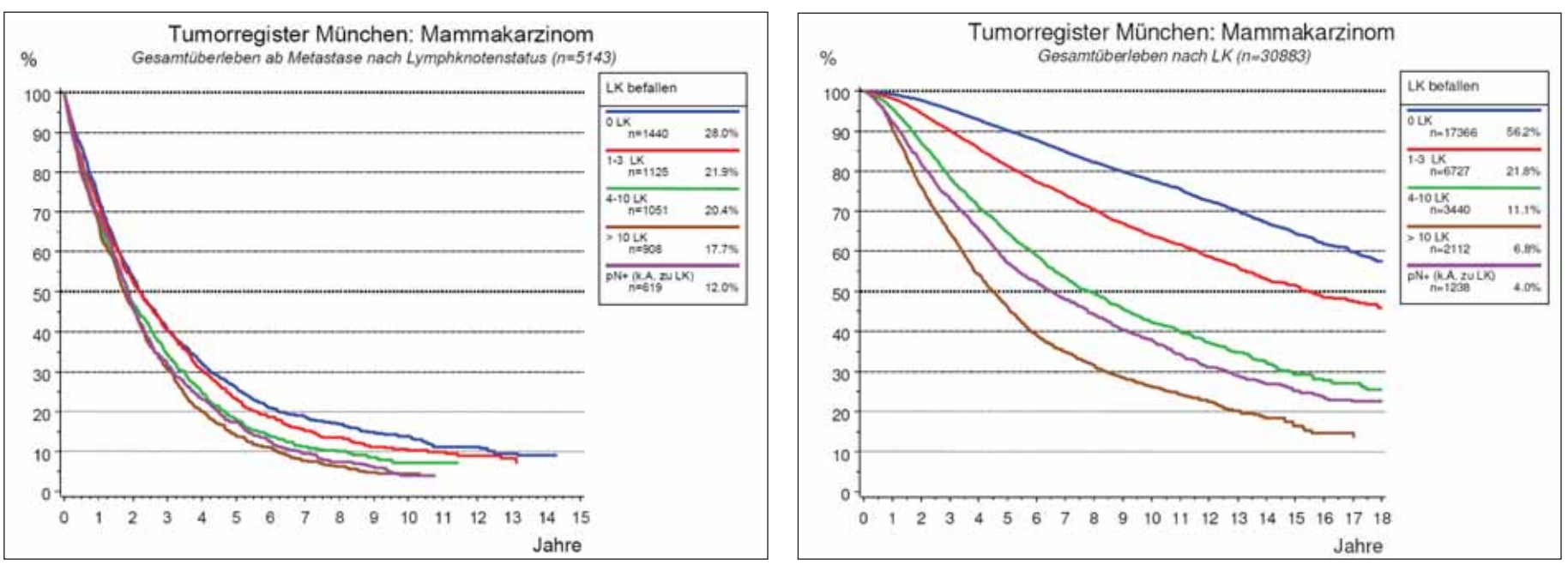

Abb. 1: *Mammakarzinom: Überleben ab Diagnose und ab Metastasierung in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknoten*