

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Wertigkeit von Cytokeratin

18-positiven Zellen im Knochenmark beim lokalisierten Prostatakarzinom

Weckermann D, Harzmann R, Haude KH

Wawroschek F

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 1999; 6 (4) (Ausgabe

für Österreich), 6-18

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



WERTIGKEIT VON CYTOKERATIN 18-POSITIVEN ZELLEN IM KNOCHENMARK BEIM LOKALISIERTEN PROSTATAKARZINOM

Summary

The detection of cytokeratin no. 18 positive cells in bone marrow correlates with conventional risk factors or a relapse in many epithelial tumors. We examined whether this was also valid for localized or lymphatically spread prostate cancer.

In 287 patients bone marrow aspirates from both sides of the iliac crest were taken immediately prior to radical prostatectomy. The detection of cells containing cytokeratin no. 18 was interpreted as micro-metastasis.

In patients with negative lymph nodes (n = 219) the conventional

risk factors (grading, T-stage, preoperative PSA) did not correlate with the preoperative findings of cells containing cytokeratin no. 18. There was also no correlation with lymphatic metastasis (lymph-angiosis carcinomatosa, N-stage).

A standardized follow up in patients with organ confined carcinoma (pT1-2, pN0, G1-3, n = 169) showed that after median 32 months (minimal 10, maximal 72 months) patients with positive preoperative bone marrow findings did not have a poorer prognosis, ie, a higher biochemical relapse rate (PSA > = 0,5 ng/ml) than patients with negative preoperative findings.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei zahlreichen epithelialen Tumoren korreliert der Nachweis Cytokeratin (CK) 18-positiver Zellen im Knochenmark mit konventionellen Risikofaktoren bzw. einem Rezidiv. Wir untersuchten, ob dies auch für das lokoregionäre bzw. lymphogen metastasierte Prostatakarzinom gilt.

Bei 287 Patienten wurde unmittelbar vor der radikalen Prostatektomie ein Knochenmarkaspirat aus beiden Beckenkämmen entnommen. Der Nachweis CK 18-positiver Zellen wurde als Mikrometastasierung gewertet.

Bei den Lymphknoten-negativen Patienten (n = 219) korrelierten die konventionellen Risikofaktoren (Grading, T-Stadium, prä-

operatives PSA) nicht mit dem präoperativen CK-Befund. Eben-sowenig ließ sich eine Korrelation zur lymphogenen Metastasierung (Lymphangiosis carcinomatosa, N-Stadium) nachweisen.

Standardisierte Nachuntersuchungen von Patienten mit streng organbegrenztem Karzinom (pT1-2 pN0 G1-3, n = 169) zeigten, daß nach median 32 Monaten (10 bis 72 Monate) Männer mit präoperativ positivem Knochenmark keine schlechtere Prognose, d. h. keine höhere biochemische Rezidivrate (PSA > = 0,5 ng/ml) haben als Männer mit präoperativ negativem KM-Befund.

EINLEITUNG

Disseminierte Mikrometastasen zum Zeitpunkt der Operation des

Primärtumors stellen derzeit das größte Hindernis für eine kurative Therapie dar. Insbesondere bei den gastrointestinalen Tumoren und beim Mammakarzinom besiegelt die frühe Disseminierung der Tumorzellen oft das Schicksal der Patienten. Da auch neuere bildgebende Diagnoseverfahren im frühen Stadium der Tumor-Dissemination versagen, wurden in den letzten Jahren immunzytochemische und immunhistochemische Verfahren eingesetzt, um disseminierte Tumorzellen in Organen fern vom Primärtumor zu identifizieren.

Da Cytokeratin (CK)-haltige Zellen normalerweise nicht im Knochenmark (KM) vorkommen, wird ihr Nachweis bei klinisch gesichertem Malignom als Mikrometastasierung gewertet. Bei zahlreichen epithelialen Tumoren wurden prätherapeutisch epitheliale KM-Zellen nachgewiesen, wobei – abhängig vom Primärtumor – die Inzidenz dieser Zellen mit den konventionellen Risikofaktoren korrelierte bzw. die Mikrometastasierung selbst ein Prognosefaktor war. Wir untersuchten, ob dies auch für das lokoregionäre bzw. lymphogen metastasierte Prostatakarzinom zutrifft.

PATIENTEN UND METHODIK

Bei 287 Patienten wurden zwischen Oktober 1992 und Dezember 1997 unmittelbar präoperativ (radikale Prostatektomie) Knochenmarkaspirate aus beiden Beckenkämmen entnommen. Das Patientenalter lag median bei 66 Jahren (48 bis 78 Jahre). 239

Patienten hatten ein Prostatakarzinom im Stadium pT1-3 pN0 M0 G1-3, 48 weitere pelvine Lymphknotenmetastasen. Pro Patient wurden durchschnittlich 1×10^6 mononukleäre Zellen pro Knochenmarkspirat ausgewertet.

Kontrollen erfolgten minimal 10 und maximal 72 Monate postoperativ (median 32 Monate). Das Nachsorgeprogramm umfaßte neben der rektalen Untersuchung regelmäßige Laborkontrollen inkl. PSA. Zusätzlich wurden ein transrektaler Ultraschall und – abhängig vom PSA – ein Unterbauch-CT oder MRT (fakultativ) und ein Knochen-Szintigramm (obligat) durchgeführt.

Untersucht wurde die Korrelation zwischen einem präoperativ CK-positiven Knochenmark und den konventionellen Risikofaktoren Grading, T- und N-Stadium, Lymphangiosis und präoperatives PSA. Geprüft wurde darüber hinaus, ob CK-positive Patienten eine schlechtere Prognose, d. h. eine höhere biochemische Rezidivrate (PSA $\geq 0,5$ ng/ml)* haben. Patienten mit PSA-Persistenz wurden ebenfalls in die Auswertung miteinbezogen.

Knochenmark-Aspiration und Immunzytochemie

Die Knochenmark-Aspiration wurde unmittelbar vor Operationsbeginn in Narkose so durchgeführt, daß aus der beidseitigen Beckenkammpunktion jeweils 6 bis 8 ml Knochenmark resultierten. Pro Seite wurden durchschnittlich 1×10^6 mononukleäre Zellen ausgewer-

*Der Cut-off wurde bei 0,5 festgelegt, da auch auswärtige PSA-Werte in die Auswertung miteinbezogen wurden.

tet. Für die Immunzytochemie wurde der monoklonale Antikörper gegen Cytokeratin Nr. 18 verwandt (Klon CK 2, Böhringer Mannheim, Mannheim, Deutschland). Die Färbung erfolgte nach der APAAP-Technik [1]. Details der Knochenmark-Aufbereitung und Färbetechnik finden sich andernorts [2].

Negativ-Kontrolle der Methode

Als Negativ-Kontrolle diente zunächst Knochenmark von Patienten mit histologisch gesicherter (TUR-P) benigner Prostatahyperplasie (BPH) (n = 21). Das Alter der Patienten lag zwischen 45 und 84 Jahren (median 69 Jahre), der PSA-Wert konstant unter 4 ng/ml.

Als weitere Negativ-Kontrolle dienten zehn Patienten mit Urolithiasis (n = 9) bzw. Harnblasenentleerungsstörung (n = 1). Untersucht wurden vier Frauen und sechs Männer im Alter von 27 bis 46 Jahren (median 34 Jahre).

Positiv-Kontrolle der Methode

Als Positiv-Kontrolle diente das Knochenmark von Patienten mit

ossär metastasiertem Prostatakarzinom (n = 43) (Abb. 1a).

Statistik

Die Korrelation zwischen präoperativem Knochenmarkbefund und Grading, T-Stadium, Lymphangiosis carcinomatosa und N-Stadium wurde mit Hilfe des χ^2 - bzw. des Fisher's Exact-Tests ausgewertet. Der Zusammenhang zwischen Knochenmarkbefund und präoperativem PSA wurde mit dem Mann-Whitney-Test ermittelt. Das Signifikanz-Niveau lag bei 5 %.

Die Häufigkeit „biochemischer Rezidive“ bei Männern mit präoperativ positivem und negativem Knochenmarkpunktat (KMP) wurde über die Life-Table-Analyse mit Gehan-Test (verallgemeinerter Wilcoxon-Test) ermittelt. Das Signifikanz-Niveau lag bei 5 %.

ERGEBNISSE

Im Gesamtkollektiv (n = 287) waren 7,3 % der Befunde (n = 21) nicht auswertbar. Von den auswertbaren Punktaten waren 76,3

Abbildung 1a: Knochenmarkbefund eines Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Es zeigen sich cytokeratinpositive Zellverbände.

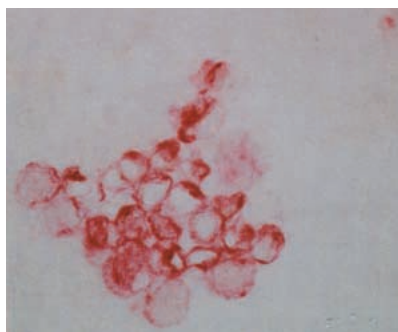


Abbildung 1b: Knochenmarkbefund eines Patienten mit lokoregionärem Prostatakarzinom. Es zeigt sich eine Cytokeratin 18-positive Zelle.



% CK 18-negativ und 23,7 % positiv. Limitiert auf die Lymphknoten-negativen Patienten (n = 219) waren 75,8 % der präoperativen Knochenmarkpunkate CK 18-negativ und 24,2 % positiv. Die Anzahl der CK 18-positiven Zellen lag mehrheitlich bei 1 bis 2 Zellen/ 1 bis 2 x 10⁶ Knochenmarkzellen (Abb. 1b). Selten waren mehr als 2 Zellen oder Zellverbände nachweisbar.

Lymphknoten-negative Patienten (n = 219) zeigten keine Korrelation zwischen Grading und präoperativem CK-Befund. G1-Karzinome waren in 32,6 % CK 18-positiv, G2-Karzinome nur in 19,4 % und G3-Karzinome in 25,7 % (Abb. 2).

Auch das T-Stadium korrelierte nicht mit dem Nachweis CK 18-positiver Zellen: pT1-Patienten (n = 14) hatten in 21,4 % CK 18-positiv, pT2-Patienten (n = 148) in 26,4 % und pT3-Stadien (n = 57) in 19,3 % (Abb. 3).

11,4 % der Lymphknoten-negativen Patienten hatten eine Lymphangiosis carcinomatosa. Davon waren nur 20 % CK 18-positiv. Die Lymphangiosis carcinomatosa korrelierte demnach nicht mit einem positiven Knochenmarkbefund.

47 der auswertbaren Patienten hatten pelvine Lymphknotenmetastasen. Ein Zusammenhang zwischen der lymphogenen Metastasierung und dem Nachweis CK 18-positiver Zellen bestand nicht (Abb. 4).

Auch der präoperative PSA-Wert zeigte keinen Zusammenhang mit dem CK-Befund. In beiden Patientengruppen (positiver und

negativer Knochenmarkbefund) waren die PSA-Werte gleich verteilt.

Um den Bezug zwischen Mikrometastasierung und PSA-Persistenz bzw. biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (PSA >= 0,5 ng/ml) erfassen zu können, wurden Patienten mit streng organ-

begrenztem Karzinom (pT1-2 pN0 G1-3, n = 169) minimal 10 und maximal 72 Monate kontrolliert. Dabei hatten 15 Männer technisch nicht verwertbare Befunde. Vom Restkollektiv (n = 154) waren 115 (74,7 %) CK 18-negativ und 39 (25,3 %) CK 18-positiv. Die Latenz bis zum biochemischen Rezidiv betrug in der KMP-negativen Gruppe

Abbildung 2: Cytokeratin-positive und Cytokeratin-negative Knochenmarkpunkate (KMP) in Abhängigkeit vom Grading des Primärtumors.

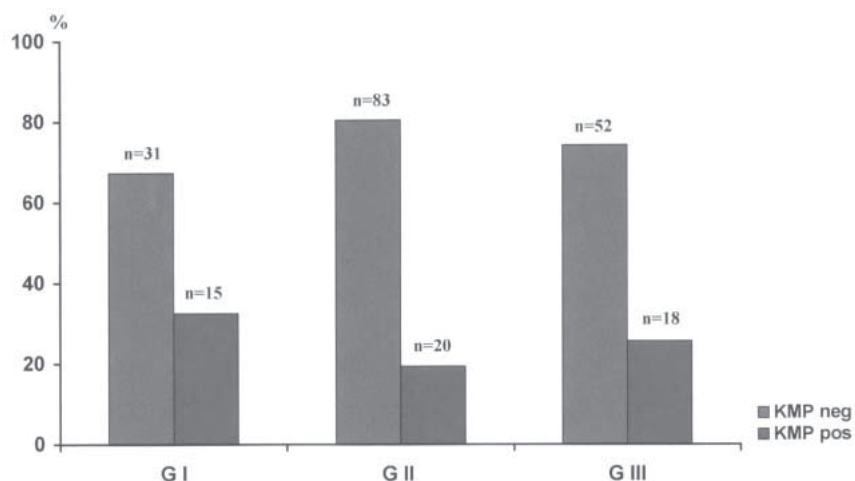
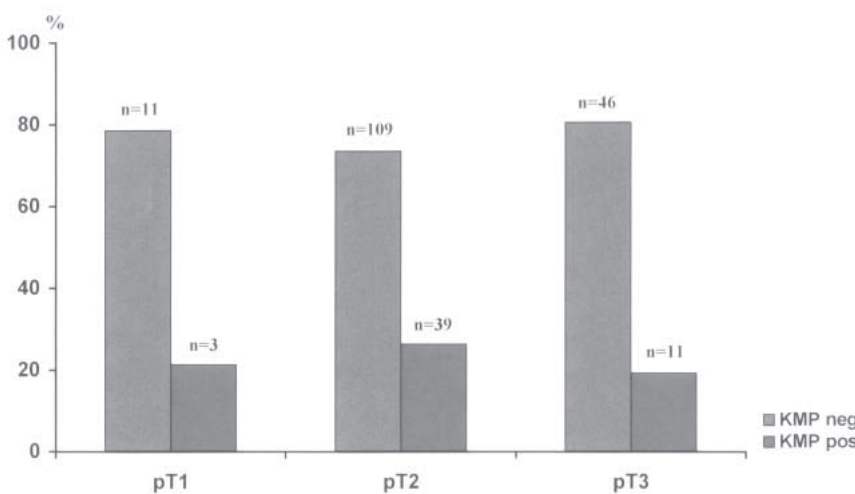


Abbildung 3: Cytokeratin-positive und Cytokeratin-negative Knochenmarkpunkate (KMP) in Abhängigkeit vom T-Stadium.



median 1.481 Tage (ca. 4 Jahre), in der KMP-positiven Gruppe 1.106 Tage (ca. 3 Jahre) (Abb. 5). Diese Differenz war statistisch nicht signifikant.

In der Kontrollgruppe mit BPH (n = 21) waren 15 Punktate CK 18-negativ, 4 Punktate CK-positiv und 2 Punktate nicht auswertbar.

In den positiven Knochenmarkspunktaten waren bei durchschnittlich 1 bis 2×10^6 ausgewerteten Knochenmarkszellen dreimal eine und einmal zwei CK-positive Zellen nachweisbar.

Im Kontroll-Kollektiv mit Urolithiasis bzw. Harnblasenentleerungsstörung (n = 10)

waren 8 Punktate CK 18-negativ und eines positiv (eine Zelle/ 1×10^6 mononukleäre Zellen). Ein Punktat war nicht auswertbar.

55 % aller Patienten mit Knochenmetastasen (22 von 40 auswertbaren Punktaten) hatten CK 18-positive Befunde mit partiell sehr hohen Zellzahlen (1 bis 1000 Zellen/ $1 \text{ bis } 2 \times 10^6$ mononukleäre Zellen).

Abbildung 4: Cytokeratin-positive und Cytokeratin-negative Knochenmarkspunktate (KMP) bei Patienten ohne und mit Lymphknotenmetastasen.

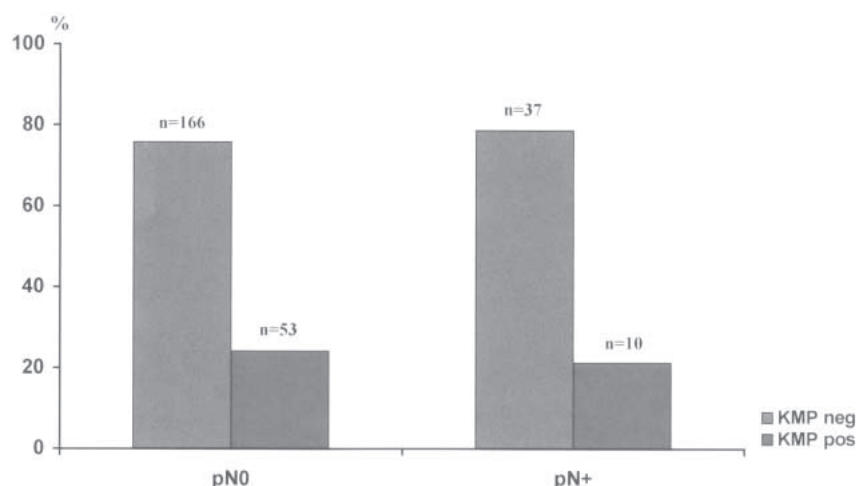
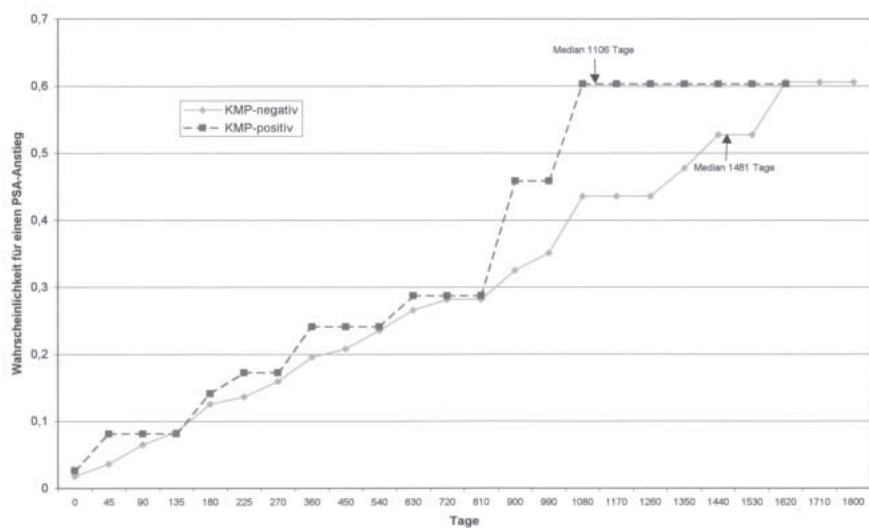


Abbildung 5: Life-Table-Analyse für Patienten mit organbegrenztem Prostatakarzinom (pT1-2, pN0 G1-3) mit präoperativ positivem und negativem Knochenmarkspunktat (KMP).



DISKUSSION

Eine zum Zeitpunkt der Operation nachweisbare disseminierte Mikrometastasierung stellt eine Therapie mit kurativer Zielsetzung in Frage. Seit 1980 Sloane et al. [3] der immunzytochemische Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Mammakarzinom-Patientinnen gelang, haben sich zahlreiche Studien angeschlossen, die den Nachweis epithelialer Zellen im Knochenmark mit konventionellen Risikofaktoren und/oder Follow up-Daten korrelierten und dabei zu der Aussage kamen, daß diese Zellen bei einer Reihe von Tumortypen prognostische Bedeutung haben [4–8]. Mehrheitlich zielen diese Studien auf das Mammakarzinom, dessen Prävalenz von KM-Mikrometastasen bei median 35 % liegt. Weitere Studien beziehen sich auf kolorektale Tumoren, Lungen-, Kopf- und Hals-, Magen-, Pankreas- und Ösophaguskarzinome. Die mediane Prävalenz von KM-Mikrometastasen liegt hier bei 38,5 % [9]. Für das lokoregionäre Prostatakarzinom liegen diesbezüglich bisher nur relativ kleine

Patientenzahlen vor. Die Prävalenz von KM-Mikrometastasen streut dabei – abhängig vom verwendeten Antikörper – zwischen 13 und 54,5 % [10–14]. Uneinheitliche Daten gibt es auch zur Korrelation zwischen etablierten Risikofaktoren und Knochenmarkbefall. Pantel et al. [14] wiesen bei 24 von 44 auswertbaren Patienten zwischen 1 und 38 CK-positiven Zellen pro 2×10^6 Knochenmarkzellen nach. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Knochenmarkbefund und etablierten Risikofaktoren (Tumorzellen, Grading, PSA) fand sich nicht. Andere Autoren beschrieben demgegenüber – auch bei urologischen Tumoren – eine Korrelation zwischen immunologischem Tumorzellnachweis und histopathologischem Tumorstadium [11, 13]. In der eigenen Untersuchung (n = 287) war keine Korrelation zwischen den Risikofaktoren Grading, T-Stadium, Lymphangiitis carcinomatosa, N-Stadium und präoperativem PSA und dem präoperativen Nachweis CK 18-positiver KM-Zellen nachweisbar. Ergänzend dazu ergaben Nachuntersuchungen von 169 Männern mit streng organbegrenztem Tumor (pT1-2 pN0 G1-3), daß nach median 32 Monaten Patienten mit präoperativ positivem Knochenmark keine höhere biochemische Rezidivrate haben als solche mit präoperativ negativem Knochenmark.

Angesichts der Ergebnisse anderer Autoren, die den Nachweis disseminierter cytokeratinhaltiger KM-Zellen in den Rang eines (unabhängigen) Prognosefaktors heben [9], überraschen die eigenen Daten, die bisher nicht

dafür sprechen, daß zwischen CK 18-positiven KM-Zellen vor radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress ein Zusammenhang besteht. Diese Daten sollten allerdings zurückhaltend interpretiert werden, da die mediane Beobachtungszeit mit bisher 32 Monaten möglicherweise zu kurz und das Patientenkollektiv mit einem organbegrenztem Prostatakarzinom (n = 169) relativ klein ist. Zu hinterfragen ist auch die hohe Rate biochemischer Rezidive bei KMP-positiven und KMP-negativen Patienten, was möglicherweise damit zusammenhängt, daß in früheren Jahren eine restriktivere Lymphadenektomie durchgeführt wurde, die sich auf die Entfernung der Obturatorius- und Iliaca-Externa-Lymphknoten beschränkte. Außerdem wurden die Lymphknoten nicht immunhistochemisch nachuntersucht (Understaging).

Auf die Spezifität des immunzytologischen Nachweises cytokeratinpositiver KM-Zellen zielt u.a. eine Untersuchung eines großen Patientenkollektivs. Dabei hatten nur 6 von 215 Patienten (2,8 %) ohne nachweisbares Malignom eine CK 18-positiv KM-Zelle [7]. Demgegenüber zeigten in der eigenen – sehr kleinen – Kontrollgruppe (BPH-Patienten) 4 von 19 auswertbaren Knochenmarkpunkaten CK-positiv Zellen (21 %). Vergleicht man diese Positivitätsrate mit dem PC-Kollektiv (23,7 % positive Befunde), ergeben sich kritische Fragen zur Spezifität und damit klinischen Wertigkeit dieses Untersuchungsverfahrens. Dem ist entgegenzuhalten, daß es sich bei den BPH-Patienten um ein sehr kleines Patientenkollektiv

handelt, das mediane Alter mit 69 Jahren hoch ist und lediglich die Histologie des transurethralen Prostataresektats vorliegt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß ein Prostatakarzinom in der Prostata-Peripherie vorliegt. Auch könnte bei dem relativ hohen Alter der Patienten ein anderer Primärtumor zu einem positiven Knochenmarkbefund geführt haben. Hier sollten weitere Untersuchungen erfolgen, mit dem Ziel, diese „KM-Zellen“ näher zu charakterisieren.

In dem zweiten Kontrollkollektiv (Urolithiasis, Harnblasenentleerungsstörung, niedrigeres Patientenalter) war – überraschend – 1 von 9 auswertbaren Knochenmarkpunkaten positiv. Auch hier ist aufgrund der niedrigen Patientenzahl die Aussagefähigkeit deutlich eingeschränkt.

Zur Sensitivität des immunzytologischen Nachweises cytokeratinpositiver Zellen beim Prostatakarzinom gibt es bisher keine Untersuchungen an einem ausreichend großen Patientenkollektiv. Empfohlen wird, mindestens 2×10^6 Knochenmarkzellen auszuwerten [2]. Trotzdem ist – bei niedriger Zellzahl – die Sensitivität dieser Nachweismethode als eher gering einzuschätzen, da es schwierig ist, in einem Pool von 1 bis 2 Mio. Zellen eine cytokeratinpositive Zelle wiederzufinden. Eine weitere Ursache falsch-negativer Resultate ist die Down-Regulation von CK 18 in Knochenmark-Mikrometastasen [2].

Zusammenfassend sind die Aussagen, die bislang zum immunzytologischen Nachweis cyto-

keratinhaltiger Knochenmarkzellen beim Prostatakarzinom vorliegen, kontrovers und nicht miteinander vergleichbar, da sie aus Studien mit heterogenen Patienten-Kollektiven, unterschiedlichen Studienbedingungen und differierenden Nachbeobachtungszeiten resultieren. Es gilt aktuell daher lediglich als gesichert, daß beim lokoregionären Prostatakarzinom in 24,2 % (eigene Daten) bis 54,5 % CK 18-positive KM-Zellen nachweisbar sind, dieser Befund reproduzierbar ist und – wie Doppelmarkierungen gezeigt haben – die cytokeratinhaltigen Zellen zumindest anteilig aus der Prostata stammen [15] bzw. mit Befunden im Primärtumor korrelieren [16]. Auf der Basis von bisher median 32 Kontrollmonaten kann nur gesagt werden, daß der Nachweis CK 18-positiver Zellen keinen Einfluß auf die Prognose der Erkrankung hat. Diese Feststellung macht weitere Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen erforderlich. Ihr Ziel sollte sein, den Nachweis dafür zu liefern, daß es sich bei den cytokeratinhaltigen Zellen um vitale, aus der Prostata stammende Zellen handelt, aus denen sich später manifeste Metastasen entwickeln könnten.

Eingelangt am: 21. 12. 98;
angenommen nach Review am:
20. 05. 99



Dr. Dorothea Weckermann

Von 1978 bis 1984 Studium an der Med. Fakultät der Universität Heidelberg. 1984 Approbation und Promotion. Von 1984 bis 1986 Assistenzärztin der Urologischen Klinik der Universität Tübingen. Von 1986 bis 1987 Assistenzärztin der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen.

Von 1987 bis 1989 Assistenzärztin der Urologischen Klinik des Zentralklinikums Augsburg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München). 1989 Facharztanerkennung. 1990 bis 1991 Oberärztin der Urologischen Klinik des Zentralklinikums Augsburg; seit 1991 Leitende Oberärztin ebenda.

Klinische Schwerpunkte: Harnableitung, Prostatakarzinom. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom (Korrelation zum klinischen Verlauf), Mikrometastasierung im Knochenmark.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. med. Dorothea Weckermann
Urologische Klinik, Zentralklinikum Augsburg
D-86156 Augsburg, Stenglinstraße 1

Literatur:

1. Cordell JL, Falini B, Erber WN, Ghosh AK, Abdulaziz Z, Mac Donald S, Pulford K, Stein H, Mason D. Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal antialkaline phosphatase (APAAP complexes). *J Histochem Cytochem* 1984; 32: 219–29.
2. Pantel K, Schlimok G, Angstwurm M, Weckermann D, Schmaus W, Gath H, Passlick B, Izbicki JR, Riethmüller G. Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumor cells in bone marrow. *J Hematol* 1994; 3: 165–73.
3. Sloane JP, Ormerod MG, Neville AM. Potential pathological application of immunocytochemical methods to the detection of micrometastases. *Cancer Res* 1980; 40: 3079–82.
4. Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R, Costa SD, Kaul S, Bastert G. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: A prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1534–9.
5. Lindemann F, Schlimok G, Dirschedl P, Witte J, Riethmüller G. Prognostic significance of micrometastatic tumor cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 1992; 340: 685–9.
6. O'Sullivan GC, Collins JK, Kelly J, Morgan J, Madden M, Shanahan F. Micrometastases: marker of metastatic potential or evidence of residual disease? *Gut* 1997; 40: 512–5.
7. Pantel K, Izbicki JR, Passlick B, Angstwurm M, Häussinger K, Thetter O, Riethmüller G. Frequency and prognostic significance of isolated tumor cells in bone marrow of patients with non-small cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347: 649–53.
8. Schlimok G, Funke I, Bock B, Schweiberer B, Witte J, Riethmüller G. Epithelial tumor cells in bone marrow of patients with colorectal cancer: Immunocytochemical detection, phenotypic characterization and prognostic significance. *J Clin Oncol* 1990; 8: 831–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)