



Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Für die Kommission: Volkmar Müller, Wolfgang Janni, Tanja Fehm

Hintergrund

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom kommt es bereits früh im Krankheitsverlauf zu einer hämatogenen Streuung von Tumorzellen. Eine solche in der Metastasierungskaskade frühe Tumorzell dissemination kann mit Hilfe sensitiver Nachweisverfahren im Blut und Knochenmark erfasst werden. Der immunzytochemische Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark ist bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom vielfach als ein unabhängiger Prognosefaktor beschrieben worden (1, 2). Eine entsprechende Konsensempfehlung zum Einsatz von disseminierten Tumorzellen wurde von der AG Tumorzell dissemination der Deutschen Gesellschaft für Senologie verfasst (3). Trotzdem hat sich die Erhebung des Knochenmarkstatus in der Routinediagnostik nur bedingt etabliert. Disseminierte Tumorzellen lassen sich auch im Blut nachweisen und werden als zirkulierende Tumorzellen (ZTZ) bezeichnet. Der Tumorzellnachweis im Blut ist für die Patientinnen weniger belastend und erlaubt auch wiederholte Bestimmungen. Vor dem Hintergrund des teilweise sehr offensiv durch kommerzielle Anbieter propagierten breiten Einsatzes verschiedener Testverfahren für die klinische Routine sollten folgende Aspekte bedacht werden.

Der Nachweis von ZTZ ist aufgrund der geringen Anzahl von Tumorzellen pro ml Blut technisch schwieriger als der von Tumorzellen im Knochenmark. Die Verwendung von Ficoll-Dichtegradienten scheint keine hinreichende Anreicherung der Zellen zu ermöglichen. Erst mit der jüngsten Entwicklung neuer Anreicherungs- und Detektionsverfahren stehen Techniken zur Verfügung, die einen validen Nachweis von ZTZ ermöglichen. Eine unseres Erachtens entscheidende Anforderung an ein solches System ist die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen in einem klinischen Multicenter-Setting, das auch den Versand von Proben und die Bestimmung in mehreren Zentren beinhaltet. Ein wichtiger Fortschritt konnte mit der Entwicklung eines Systems (CellSearch™) zur standardisierten und weitgehend automatisierten Anreicherung mit immunzytochemischem Nachweis von ZTZ erzielt werden (4, 5). Dieses System wird derzeit in mehreren Zentren in Deutschland im Rahmen von klinischen Studien - u.a. Ringversuche - eingesetzt, deren Ergebnisse teilweise publiziert sind (6-8). CellSearch ist derzeit von der FDA als einziges Testverfahren zum Nachweis von ZTZ bei metastasierten Mammakarzinompatientinnen z.B. im Rahmen des Therapiemonitorings zugelassen. Im Nachfolgenden wird die Bedeutung von ZTZ in der klinischen Anwendung kurz zusammengefasst.



Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Bedeutung des Nachweises von ZTZ in der metastasierten Situation

1. ZTZ als prognostischer Faktor

In der palliativen Therapiesituation ist die Identifikation von metastasierten Patientinnen mit ungünstiger Prognose hinsichtlich der weiteren Therapiewahl von klinischer Relevanz. Cristofanilli et al. beschrieben im Rahmen einer prospektiven Studie, dass der Nachweis von mehr als 5 Tumorzellen im Blut mit einem signifikant kürzeren Überleben bei metastasierten Patientinnen assoziiert ist (4). Dies konnte mittlerweile durch eine Vielzahl von Studien bestätigt werden. Die prognostische Relevanz gilt somit als gesichert unter Verwendung von Cell Search und des Cut-off levels von 5 ZTZ/7,5ml Blut.

2. ZTZ im Rahmen des Therapiemonitorings

Das frühe Erkennen einer Progression unter Therapie ist eine weitere relevante Fragestellung. Hier konnten ebenfalls Christofanilli und Mitarbeiter zeigen, dass die Tumorzellpersistenz unter laufender first-line Therapie mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert ist (4, 9). Derzeit soll in der amerikanischen Studie SWOG (Southwest Oncology Group) S0500 überprüft werden, ob ein frühzeitiger Therapiewechsel bei Tumorzellpersistenz (≥ 5 Tumorzellen) im Vergleich zum Therapiewechsel erst bei bildgebend sichtbarem Progress mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. Bis Ergebnisse aus dieser Studie vorliegen, ist der Nutzen einer frühen Erkennung einer Progression mit der Konsequenz einer Therapieumstellung jedoch unklar.

Eine Testung in Einzelfällen (z.B. bei schlechter Verträglichkeit einer Therapie) mit einem standardisierten Verfahren wird von den Empfehlungen der AGO Kommission Mamma als mögliche Option mit der Empfehlung „+/-“ („kann in Einzelfällen erwogen werden“) bewertet, wenn andere Alternativen des Therapiemonitorings in der individuellen Situation weniger verlässlich sind (z.B. Bildgebung, Tumormarker).

3. ZTZ zur Optimierung der Therapie durch Identifikation von „Targets“ für therapeutische Ansätze

Falls eine Metastasierung auftritt, wird - auch von der AGO Mamma - die Re-Evaluierung therapierelevanter Marker empfohlen z.B. HER2, ER, und PR. Da die zirkulierenden Tumorzellen den Phänotyp der Metastasen widerspiegeln, kann möglicherweise durch die Charakterisierung von zirkulierenden Tumorzellen eine Therapieoptimierung erfolgen. So konnten Meng et al. bei metastasierten Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor HER2-positive ZTZ nachweisen. Diese



Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Patientinnen wurden mit Trastuzumab (Herceptin™) behandelt und zeigten hierauf eine Tumorremission (10). Die Datenlage für die prognostische und prädiktive Relevanz des Nachweises von HER2 auf ZTZ wird insgesamt allerdings als noch nicht als gesichert bewertet (11). Hierfür sind weitere Studien notwendig. Eine methodische Studie der DETECT-Studiengruppe der AG Tumorzell dissemination der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur Expression von HER2 auf ZTZ ist abgeschlossen (7), eine klinische Studie zum Einsatz einer Therapie mit Lapatinib bei Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor und HER2-positiven ZTZ befindet sich in Vorbereitung (DETECT 3). Somit ist die Indikationsstellung für den Einsatz einer zielgerichteten Therapie gegen HER2 auf Basis des HER2-Status zirkulierender Tumorzellen nicht als klinischer Standard anzusehen.

Adjuvante Therapie

Prognosefaktoren im Stadium der nicht metastasierten Primärerkrankung sollen beispielsweise Patientinnen identifizieren, die von einer Chemotherapie profitieren. Einzelne Studien konnten eine prognostische Relevanz des Nachweises von ZTZ bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom zeigen (8, 12, 13), allerdings gibt es keine Bestätigung, dass aus diesen vorläufigen Ergebnissen therapeutische Konsequenzen zum Vorteil für die Patientinnen gezogen werden können. Diese Fragestellung wird unter anderem gegenwärtig in der SUCCESS-C Studie untersucht.

Schlussfolgerung

Die jüngst vorgestellten Studien sprechen für eine klinische Relevanz des Nachweises von ZTZ im Blut – vor allem in der metastasierten Situation. Allerdings lassen die bislang vorliegenden Daten unseres Erachtens außerhalb von Studien im Regelfall noch keine klinischen Konsequenzen zu. Dies betrifft insbesondere den Einsatz bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. Einen kommerziellen Einsatz der gegenwärtig propagierten Nachweisverfahren halten wir vor diesem Hintergrund derzeit für nicht gerechtfertigt.

**Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut bei Patientinnen mit Mammakarzinom.
Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)**

Literatur

1. Diel, I. J., Kaufmann, M., Costa, S. D., Holle, R., von Minckwitz, G., Solomayer, E. F., Kaul, S., and Bastert, G. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst*, *88*: 1652-1658, 1996.
2. Braun, S., Vogl, F. D., Naume, B., Janni, W., Osborne, M., Coombes, R. C., Schlimok, G., Diel, I., Gerber, B., Gebauer, G., Pierga, J. Y., Marth, C., Oruzio, D., Wiedswang, G., Solomayer, E., Kundt, G., Strobl, B., Fehm, T., Wong, G. Y., Bliss, J., Vincent-Salomon, A., and Pantel, K. International Pooled Analysis of Prognostic Significance of Bone Marrow Micrometastasis in Patients with Stage I, II, or III Breast Cancer. *N Engl J Med*, *353*: 793-802, 2005.
3. Fehm, T., Braun, S., Müller, V., Janni, W., Marth, C., Pantel, K., Schindlbeck, C., and Solomayer, E. A concept for the standardized detection of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer and its clinical implementation. *Cancer*, *107*: 885-892, 2006.
4. Cristofanilli, M., Budd, G. T., Ellis, M. J., Stopeck, A., Matera, J., Miller, M. C., Reuben, J. M., Doyle, G. V., Allard, W. J., Terstappen, L. W., and Hayes, D. F. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, *351*: 781-791, 2004.
5. Riethdorf, S., Fritsche, H., Müller, V., Rau, T., Schindlbeck, C., Rack, B., Janni, W., Coith, C., Beck, K., Janicke, F., Jackson, S., Gornet, T., Cristofanilli, M., and Pantel, K. Detection of Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood of Patients with Metastatic Breast Cancer: A Validation Study of the CellSearch System. *Clin Cancer Res*, *13*: 920-928, 2007.
6. Riethdorf, S., Müller, V., Zhang, L., Rau, T., Loibl, S., Komor, M., Roller, M., Huober, J., Fehm, T., Schrader, I., Hilfrich, J., Holms, F., Tesch, H., Eidtmann, H., Untch, M., von Minckwitz, G., and Pantel, K. Detection and HER2 expression of circulating tumor cells: prospective monitoring in breast cancer patients treated in the neoadjuvant GeparQuattro trial. *Clin Cancer Res*, *16*: 2634-2645, 2010.
7. Fehm, T., Müller, V., Aktas, B., Janni, W., Schneeweiss, A., Stickeler, E., Latrich, K., Löhberg, C., Solomayer, E., Rack, B., Riethdorf, S., Klein, C., Schindlbeck, C., Bocker, K., Kasimir-Bauer, S., Wallwiener, D., and Pantel, K. HER2 status of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: a prospective, multicenter trial. *Breast Cancer Res Treat*, *124*: 403-12, 2010.
8. Rack, B. K., Schindlbeck, C., Andergassen, U., Schneeweiss, A., Zwingers, T., Lichtenegger, W., Beckmann, M., Sommer, H. L., Pantel, K., and Janni, W. Use of circulating tumor cells (CTC) in peripheral blood of breast cancer patients before and after adjuvant chemotherapy to predict risk for relapse: The SUCCESS trial. *J Clin Oncol*, *28*: abstract 1003, 2010.
9. Cristofanilli, M., Hayes, D. F., Budd, G. T., Ellis, M. J., Stopeck, A., Reuben, J. M., Doyle, G. V., Matera, J., Allard, W. J., Miller, M. C., Fritsche, H. A., Hortobagyi, G. N., and Terstappen, L. W. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, *23*: 1420-1430, 2005.
10. Meng, S., Tripathy, D., Shete, S., Ashfaq, R., Haley, B., Perkins, S., Beitsch, P., Khan, A., Euhus, D., Osborne, C., Frenkel, E., Hoover, S., Leitch, M., Clifford, E., Vitetta, E., Morrison, L., Herlyn, D., Terstappen, L. W., Fleming, T., Fehm, T., Tucker, T., Lane, N., Wang, J., and Uhr, J. HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*: 9393-9398, 2004.
11. Müller, V., Alix-Panabieres, C., and Pantel, K. Insights into minimal residual disease in cancer patients: implications for anti-cancer therapies. *Eur J Cancer*, *46*: 1189-1197, 2010.
12. Pachmann, K., Camara, O., Kavallaris, A., Krauspe, S., Malarski, N., Gajda, M., Kroll, T., Jorke, C., Hammer, U., Altendorf-Hofmann, A., Rabenstein, C., Pachmann, U., Runnebaum, I., and Hoffken, K. Monitoring the response of circulating epithelial tumor cells to adjuvant chemotherapy in breast cancer allows detection of patients at risk of early relapse. *J Clin Oncol*, *26*: 1208-1215, 2008.
13. Pierga, J. Y., Bidard, F. C., Mathiot, C., Brain, E., Delaloge, S., Giachetti, S., de Cremoux, P., Salmon, R., Vincent-Salomon, A., and Marty, M. Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial. *Clin Cancer Res*, *14*: 7004-7010, 2008.