



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

**Für die Kommission Mamma: Prof. Dr. Volkmar Müller, Prof. Dr. Wolfgang Janni
Für die Kommission Translationale Forschung: PD. Dr. Brigitte Rack, Prof. Dr. Tanja Fehm
Unter Mitarbeit von Prof. Dr. Klaus Pantel**

Hintergrund

Bei einem Teil der Patientinnen mit Mammakarzinom kommt es bereits früh im Krankheitsverlauf zu einer hämatogenen Streuung von Tumorzellen. Der immunzytochemische Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark ist bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom vielfach als ein unabhängiger Prognosefaktor beschrieben worden (1-3). Disseminierte Tumorzellen lassen sich auch im Blut nachweisen und werden als zirkulierende Tumorzellen (CTC) bezeichnet. Der Tumorzellnachweis im Blut ist für die Patientinnen weniger belastend und erlaubt einfach durchführbare wiederholte Bestimmungen. Eine unseres Erachtens entscheidende Anforderung an ein in der klinischen Praxis anwendbares System zum Nachweis von CTC 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 CTC erzielt werden (4, 5). Dieses System wird derzeit in mehreren Zentren in Deutschland vor allem im Rahmen von klinischen Studien einschließlich Ringversuchen eingesetzt, deren Ergebnisse teilweise publiziert sind (6-8). CellSearch ist derzeit von der FDA als einziges Testverfahren zum Nachweis von CTC bei metastasierten Mammakarzinompatientinnen z.B. im Rahmen des Therapiemonitorings zugelassen. Im Nachfolgenden wird die Bedeutung von CTC in der klinischen Anwendung kurz zusammengefasst. Vor dem Hintergrund neuer Studienergebnisse wird die Stellungnahme der AGO Kommission Mamma gemeinsam mit der AGO Kommission Translationale Forschung aktualisiert.

Bedeutung des Nachweises von CTC in der metastasierten Situation

1. CTC als prognostischer Faktor beim metastasierten Mammakarzinom

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



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

konnte mittlerweile durch eine Vielzahl von Studien bestätigt werden. Die prognostische Relevanz gilt somit als gesichert unter Verwendung von CellSearch und des Cut-off levels von 5 CTC/7,5ml Blut. Andere, kommerziell erhältliche Verfahren konnten in einem direkten Vergleich in der deutschen Multicenter-Studie DETECT im Gegensatz zu CellSeach keine prognostische Wertigkeit demonstrieren (9).

2. CTC 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, 10). 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 nicht abschließend geklärt.

Eine Testung mit einem standardisierten Verfahren kann jedoch in bestimmten klinischen Situationen sinnvoll sein und wird gegenwärtig von den Empfehlungen der AGO Kommission Mamma als mögliche Option mit der Empfehlung „+/-“ bewertet. Solche Therapiesituationen sind beispielsweise schlechte Verträglichkeit einer laufenden Therapie mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Toxizität oder eine Risikoabschätzung vor dem Hintergrund einer Entscheidung über die Aggressivität einer Therapie in der metastasierten Situation.

3. CTC 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 Zellen mit dem Potential der hämatogenen Metastasierung widerspiegeln, kann möglicherweise durch die Charakterisierung von CTC eine Therapieoptimierung erfolgen (11). Meng et al. konnten bei metastasierten Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor HER2-positive CTC nachweisen. Diese Patientinnen wurden mit Trastuzumab (Herceptin™) behandelt und zeigten hierauf



Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Stellungnahme der Kommissionen Mamma und Translationale Forschung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

eine Tumorremission (12). Die Datenlage für die prognostische und prädiktive Relevanz des Nachweises von HER2 auf CTC wird insgesamt allerdings als noch nicht als gesichert bewertet (13). Hierfür sind weitere Studien notwendig. Eine methodische Studie der DETECT-Studiengruppe der AG Tumorzelldissemination der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur Expression von HER2 auf CTC ist abgeschlossen (7), eine klinische Studie zum Einsatz einer Therapie mit Lapatinib bei Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor und HER2-positiven CTC läuft gegenwärtig (DETECT III). Somit ist die Indikationsstellung für den Einsatz einer zielgerichteten Therapie gegen HER2 auf Basis des HER2-Status zirkulierender Tumorzellen noch 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 CTC bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom zeigen (8, 14-16), 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 und in der 2013 startenden Studie „TREAT CTC“ untersucht (17). Derzeit sollte folglich die Detektion von CTC beim primären Mammakarzinom außerhalb von Studien aufgrund der noch jungen Datenlage und der fraglichen klinischen Konsequenz nur in begründeten Einzelfällen, wie der Mangel anderer konklusiver Therapieentscheidungsgrundlagen eingesetzt werden.

Schlussfolgerung

Die aktuell vorgestellten Studien sprechen für eine klinische Relevanz des Nachweises von CTC im Blut – vor allem in der metastasierten Situation. Eine Metaanalyse unterstreicht die prognostische Relevanz (18). Aufgrund der sich verfestigenden Daten halten wir den Einsatz des FDA-zertifizierten CellSearch Systems zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung in bestimmten Einzelfällen für sinnvoll, insbesondere in der metastasierten Situation. Einen kommerziellen Einsatz anderer propagierter Nachweisverfahren halten wir vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten derzeit für nicht gerechtfertigt.



**Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut bei Patientinnen mit Mammakarzinom.
Stellungnahme der Kommissionen Mamma und Translationale Forschung 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., Lattrich, K., Löhberg, C., Solomayer, E., Rack, B., Riethdorf, S., Klein, C., Schindlbeck, C., Brocker, 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 Can Res Treat*, **124**: 403-412, 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. Müller, V., Riethdorf, S., Rack, B., Janni, W., Fasching, P., Solomayer, E., Aktas, B., Kasimir-Bauer, S., Pantel, K., and Fehm, T. Prognostic impact of circulating tumor cells assessed with the CellSearch AssayTM and AdnaTest BreastTM in metastatic breast cancer patients: the DETECT study. *Breast Cancer Res*, **14**: R118, 2012.
10. 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.
11. Aktas, B., Müller, V., Tewes, M., Zeitz, J., Kasimir-Bauer, S., Loehberg, C. R., Rack, B., Schneeweiss, A., and Fehm, T. Comparison of estrogen and progesterone receptor status of circulating tumor cells and the primary tumor in metastatic breast cancer patients. *Gyn Oncology, Online ahead of print May 21st*, 2011.



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

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Lucci, A., Hall, C. S., Lodhi, A. K., Bhattacharyya, A., Anderson, A. E., Xiao, L., Bedrosian, I., Kuerer, H. M., and Krishnamurthy, S. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*, 13: 688-695, 2012.
17. Georgoulas, V., Bozionelou, V., Agelaki, S., Perraki, M., Apostolaki, S., Kallergi, G., Kalbakis, K., Xyrafas, A., and Mavroudis, D. Trastuzumab decreases the incidence of clinical relapses in patients with early breast cancer presenting chemotherapy-resistant CK-19mRNA-positive circulating tumor cells: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol*, 23: 1744-1750, 2012.
18. Zhang, L., Riethdorf, S., Wu, G., Wang, T., Yang, K., Peng, G., Liu, J., and Pantel, K. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 18(20):5701-10, 2012.