

Vorstellung der Konsensusempfehlungen

Methodische Aspekte und klinische Relevanz des Nachweises disseminierter Tumorzellen (DTZ) im Knochenmark (KM) von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom



PD Dr. Tanja Fehm, Tübingen

Ein internationales Expertenteam aus Deutschland, Österreich und der Schweiz legte einen Konsensus für den standardisierten Nachweis und die klinische Implementierung disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom fest.

Das Gebiet der Tumorzell dissemination beim Mammakarzinom hatte in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Durch den Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark wurde bewiesen, dass das Mammakarzinom auch in frühen Stadien als eine systemische Erkrankung gewertet werden kann. Die Daten der Pooled Analysis der Collaborative Bone Marrow Micrometastasis Group bestätigten den Tumorzellnachweis im Knochenmark als unabhängigen prognostischen Marker. Darüber hinaus ist die Prognose der Frauen mit Tumorzellpersistenz nach adjuvanter systemischer Therapie im Vergleich zu den Patientinnen ohne Tumorzellnachweis deutlich schlechter. In zukünftigen Studien müssen nun Therapieansätze evaluiert werden, die die Eliminierung disseminierter Tumorzellen zum Ziel haben. Eine entscheidende Voraussetzung für die Durchführung von solchen (Multicenter-)Studien ist, dass ein standardisiertes Vorgehen zum Nachweis von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark definiert wird. Im Rahmen der Dreiländertagung der Gesellschaften für Senologie traf sich daher ein internationales Expertenpanel aus Deutschland, der Schweiz und aus Österreich, um die bestehenden Methoden zum Tumorzellnachweis im Knochenmark zu evaluieren sowie einen Konsensus für den standardisierten Nachweis und die klinische Implementierung festzulegen. Die anschließende Erstellung eines Konsensuspapiers, basierend auf den Ergebnissen der Konsensuskonferenz, erfolgte durch ein Komitee, bestehend aus 9 Experten auf dem Gebiet der Tumorzell dissemination

(Prof. Braun, UFK Innsbruck; PD Fehm, UFK Tübingen; PD Gebauer, UFK Heidelberg; PD Janni, I. UFK München; Prof. Marth, UFK Innsbruck; PD Müller, UFK Hamburg; Prof. Pantel, UFK Hamburg; Dr. Schindelbeck, I. UFK München; PD Solomayer, UFK Tübingen). Insgesamt 7 Konsensusstatements konnten erarbeitet werden, die sowohl methodische (Statement I) als auch klinische Aspekte (Statement II-VI) beinhalteten.

Konsensusstatement I: Methodische Aspekte zum Nachweis von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark

Im Konsensusstatement I wurden mehrere Empfehlungen zur Knochenmarksentnahme, -aufbereitung und -analyse zusammengefasst. Im Nachfolgenden werden die einzelnen Aspekte vorgestellt.

Knochenmarksaspiration

Für den klinisch relevanten Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark ist die Entnahme von mindestens je 5 bis 10 ml Knochenmark aus beiden Beckenkämmen notwendig. Als Antikoagulans wird Heparin empfohlen. Das Knochenmark sollte innerhalb 24-48 Stunden aufgearbeitet werden, da die Tumorzellen möglicherweise absterben und nicht mehr nachweisbar sind. Bis zur Aufarbeitung sollten die Knochenmarksaspirate bei 4° C oder Raumtemperatur gelagert werden.

Knochenmarksaufarbeitung

Zum Nachweis disseminierter Tumorzellen wird eine Anreicherung der mononukleären Zellschicht mittels

Dichtegradientenzentrifugation durchgeführt. Um eine standardisierte Auswertung zu ermöglichen, sollte eine definierte Zahl von mononukleären Zellen auf den Objektträger aufgebracht werden. Zur Verbesserung der Zelladhäsion können Poly-Lysin-beschichtete Objektträger verwendet werden.

Detektion der disseminierten Tumorzellen

Der Goldstandard zur Detektion von disseminierten Tumorzellen im Knochenmark und Blut von Mammakarzinopatientinnen ist derzeit der immunzytochemische Nachweis unter Verwendung der APAAP-Technik (Abb. 1 a). In den meisten Studien werden zum Tumorzellnachweis Anti-Zytokeratin-Antikörper, wie z. B. A45-B/B3 oder AE1/AE3, eingesetzt. Allerdings lässt die derzeitige Datenlage noch keinen Schluss zu, welcher Zytokeratin-Antikörper für den Tumorzellnachweis im Knochenmark standardmäßig verwendet werden soll. Mammakarzinom-Zelllinien (z. B. MCF-7 oder SKBR3) sowie Leukozyten gesunder Blutspender sollten als Positiv- bzw. Negativkontrollen verwendet werden. Zusätzlich sollten isotypen gematchte Kontrollen (IgG) als Negativkontrollen bei immunzytochemischen Färbungen mitgeführt werden.

Auswertung der Knochenmarksaspirate

Die Auswertung der Objektträger muss in der Regel geblindet und durch zwei unabhängige, zytologisch erfahrene Ärzte (alternativ Zytologieassistentin/Arzt) erfolgen. Insgesamt sollten 2x10⁶ Zellen pro Patientin (entspricht

zwei bis vier Zytopspins, je nach aufgebracht Zellenzahl) ausgewertet werden (Abb. 1 b). Neben der immunhistochemischen Anfärbung müssen zusätzlich zytomorphologische Kriterien mit einbezogen werden, die den malignen Charakter der detektierten Zellen bestätigen. Die „International Society for Cellular Therapy (ISCT)“ hat zu diesem Zweck Empfehlungen zur zytomorphologischen und immunhistochemischen Identifikation von disseminierten Tumorzellen herausgegeben (Abb. 1 c).

Konsensusstatements II/III: Dokumentation der Knochenmarksanalyse

Es wurde eine Klassifikation der immunzytochemisch positiven Ereignisse als immunzytochemisch positive Zellen mit Morphologie entsprechend einer disseminierten Tumorzelle und immunzytochemisch-positive Zellen, jedoch zytomorphologisch nicht tumorzellartig (z. B. hämatopoetische Zelle, squamöse [epidermale] Zellen) festgelegt (Statement II). Der Knochenmarkstatus soll als positiv oder negativ dokumentiert werden (Statement III). Zusätzlich ist die Anzahl der Tumorzellen anzugeben.

Konsensusstatements IV/V: Bedeutung des Knochenmarkstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

Der Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Mammakarzinopatientinnen kann auf Grund der Datenlage als unabhängiger prognostischer Marker mit Level of Evidence I gewertet werden (Statement IV). Die prognostische Relevanz wurde sowohl in mehreren unizentrischen Studien als auch durch die Daten der Pooled Analysis belegt. Im Rahmen der Pooled Analysis wurden die Überlebensdaten von 4.703 Mammakarzinopatientinnen im Stadium I-III aus neun verschiedenen Zentren hinsichtlich des Knochenmarkstatus ausgewertet. Die Positivitätsrate im Knochenmark betrug insgesamt 31 %. Der positive Knochenmarkstatus war ein unabhängiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben sowie das Mammakarzinom-spezifische Überleben. Der Knochenmarkstatus sollte jedoch als Parameter für therapeutische Entscheidungen vorerst *nur* im Rahmen von prospektiven klinischen Studien eingesetzt werden (Statement V).

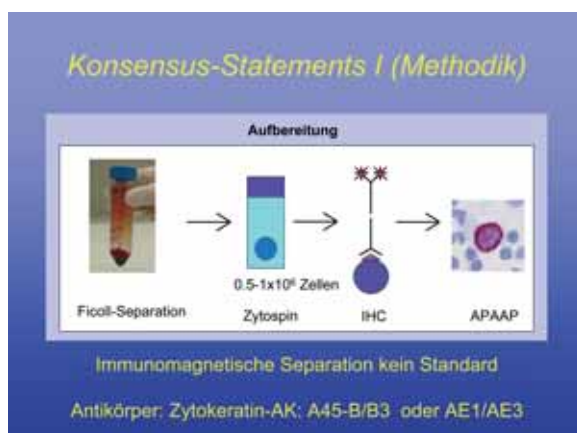


Abb 1 a
Immunzytochemischer Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark

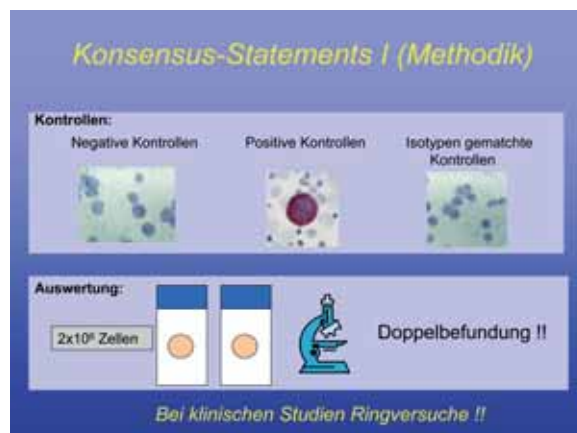


Abb 1 b
Standardisierte Auswertung von Knochenmarkspräparaten

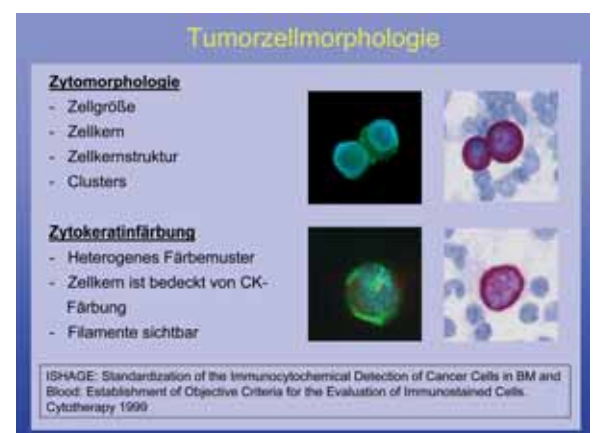


Abb 1 c
Identifikation von disseminierten Tumorzellen mittels Zytomorphologie

Konsensusstatements VI/VII: Reevaluierung des Knochen- markstatus nach Abschluss der adjuvanten (Chemo-)Therapie

Mittlerweile haben verschiedene Studien gezeigt, dass nicht nur der präoperative Nachweis disseminierter Tumorzellen, sondern auch die Tumorzellpersistenz im Knochenmark nach Abschluss der adjuvanten Therapie mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Level of evidence III) (Statement VI). In der Studie von Braun et al. erhielten High-Risk Patientinnen eine taxan- oder anthrazyklinhaltige Chemotherapie. Der Nachweis disseminierter Tumorzellen nach abgeschlossener Therapie war mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Zwei neuere Studien untersuchten die prognostische Relevanz persistierender Tumorzellen im KM von Mammakarzinompatientinnen zwei bis drei Jahre nach Primärdiagnose und bestätigten die Ergebnisse. Therapeutische Konsequenzen sollten jedoch nicht außerhalb klinischer prospektiver Studien bei rezidivfreien Patientinnen mit Nachweis persistierender Tumorzellen erfolgen (Statement VII).

Zusammenfassung

Mit diesem Konsensus ist es gelungen, Standards für den Tumorzellnachweis im Knochenmark zu definieren. Dies ist die Grundvoraussetzung, um den Tumorzellnachweis im Knochenmark als Stratifizierungsparameter in klinischen (Therapie-)Studien aufnehmen zu können. Eine Übersicht der derzeitigen klinischen Studien wird auf der diesjährigen Senologietagung in der Sitzung „3. Internationale Konsensuskonferenz Tumorzell dissemination“ erfolgen. Die detaillierten Konsensusempfehlungen werden demnächst in dem Journal „Cancer“ vorgestellt.

PROGRAMM

Samstag, 2. September 2006
10.30–12.00, Saal 5

3. Internationale Konsensuskonferenz:
Tumorzell dissemination
beim Mammakarzinom
Vorsitz: Tanja Fehm (Tübingen)
J. W. Janni (München)

Konsensuskonferenz zum Einsatz von Bisphosphonaten

Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer, Tübingen

Die antiosteolytische Therapie mit Bisphosphonaten gewinnt immer mehr an Bedeutung in der Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms. Sie schützen den intakten Knochen vor weiterer Zerstörung und können die Anzahl und die Ausprägung skelettaler Komplikationen deutlich reduzieren.

Das Skelettsystem ist eine der drei häufigsten Metastasenlokalisationen solider Tumoren. Patienten mit den meisten soliden Tumoren, wie Mamma-, Bronchial-, Prostatakarzinom, haben im Finalstadium ihrer Erkrankung häufig Knochenmetastasen. Die relativ gute Prognose der Frauen mit ossären Metastasen wird durch viele skelettalen Komplikationen (Schmerzen 60–80 %, pathologische Frakturen 10–30 %, hyperkalzämische Episoden 10–30 %, spinale Kompressionssyndrome < 10 % und Myelopathien < 10 %) überschattet.

Der komplexe Prozess der Knochenmetastasierung stellt einen Kampf zwischen disseminierten Tumorzellen und Organismus dar, der in mehreren Etappen abläuft. Das Knochenmark ist das entscheidende Milieu bei der Auseinandersetzung zwischen Tumor und Wirt. Sesshafte Tumorzellen induzieren mittels Zytokine die Produktion von Gefäßen und Bindegewebe und mittels osteoklasten-stimulierender Faktoren typische osteolytisch/osteoporotische und zum Teil auch osteosklerotische Reaktionen. Damit ist der Knochenstoffwechsel entscheidend für die Entstehung und den Verlauf der ossären Metastasen. Die Erforschung des Knochenstoffwechsels (einschließlich Biomarker und Tumorzell dissemination) sind unerlässlich für die Entwicklung neuer Therapiestrategien. Die Gründung von Assessmentcentern ist wichtig für die Etablierung bereits bekannter Methoden und Unterstützung innovativer Forschungsprojekte.

Die antiosteolytische Therapie mit Bisphosphonaten gewinnt immer mehr an Bedeutung in der Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms. Sie schützen den intakten Knochen vor weiterer Zerstörung (Osteoprotektion) und können die Anzahl und die Ausprägung skelettaler Komplikationen (Schmerzen, pathologische Frakturen, etc.) deutlich reduzieren. Die Lebensqualität der Frauen wird deutlich gebessert.

Die hyperkalzämischen Zustände treten in der Regel in der Endphase maligner Erkrankungen auf. Bisphosphonate sind die Therapie der Wahl bei hyperkalzämischen Zuständen. In der Therapie der tumorassoziierten Hyperkalzämie haben sich Clodronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat etabliert. In der weltweit größten Hyperkalzämie studie zeigte sich Zoledronat effektiver als Pamidronat. Die Bisphosphonattherapie sollte von einer Rehydrierung begleitet sein, und bei den meisten Patientinnen muss bei Wiederanstieg der Kalziumwerte die Bisphosphonatgabe wiederholt werden.

Patienten mit Knochenmetastasen zeigen im Gegensatz zu Frauen mit viszeralen Metastasen eine relativ gute Prognose. Knochenmetastasen gehen mit einer hohen Rate an Skelettkomplikationen einher. Durch die relativ gute Prognose haben diese Patienten mit ausschließlich Knochenmetastasen einen langen Leidensweg mit vielen skelettalen Komplikationen vor sich. Die Therapie ossärer Metastasen besteht aus einer lokalen und einer systemischen Therapie. Die lokale Therapie besteht aus Bestrahlung und operativer Therapie. Der systemische Therapieansatz beinhaltet neben der Hormon- und Chemotherapie auch das neue Konzept der antiosteolytischen Therapie mit Bisphosphonaten. Sie bilden somit die dritte Säule der systemischen Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms.

Knochenschmerzen stellen mit 60–90 % die häufigste Komplikation von Skelettmetastasen dar. Bisphosphonate sind pharmakologisch keine Analgetika, erzielen aber eine Schmerzreduktion über unterschiedliche Mechanismen. Die meisten Studien untersuchten als Zielkriterien die Änderung der Schmerzintensität und die Reduktion der Analgetikaeinnahme.

Durch den Einsatz der Bisphosphonate wird eine Reduktion der Schmerzintensität erreicht. Die meisten Erfahrungen liegen mit Clodronat (600–900 mg i. v. alle 3–4 Wochen, 1600 mg Clodronat oral täglich) und Pamidronat (60–90 mg i. v. alle 3–4 Wochen) vor. Ibandronat steht sowohl als orale als auch parenterale Form zur Verfügung. Zoledronat (4 mg i. v.) ist Pamidronat (90 mg i. v.) bei der Schmerzreduktion überlegen. Bei der oralen Therapie muss mit einer Latenzzeit gerechnet werden und bei symptomatischen Knochenmetastasen sollte mit einer parenteralen Therapie begonnen werden.

Bisphosphonate können das Auftreten neuer pathologischer Frakturen reduzieren. Dieser Effekt wurde einheitlich bei den meisten (Clodronat, Pamidronat, Ibandronat, Zoledronat) Bisphosphonaten demonstriert. Dabei wird sowohl die Anzahl der pathologischen Frakturen pro Patient reduziert als auch die Anzahl der Frauen, die pathologische Frakturen erleiden. Das Intervall bis zum Auftreten der ersten pathologischen Fraktur wird durch Bisphosphonate ebenfalls verlängert.

Zoledronat ist das einzige Bisphosphonat, das Vorteile gegenüber einem anderen Bisphosphonat (Pamidronat) gezeigt hatte.

Wichtige Nebenwirkungen der modernen Bisphosphonate sind das Nierenversagen und die Kieferosteonekrose.

Bei regelrechter Applikation (Hydratation, Verdünnung, Kontrolle der Nierenfunktion) ist ein Nierenversagen sehr selten.

In den letzten Jahren haben Berichte über Kieferosteonekrose deutlich zugenommen. Nach den ersten Publikationen wurde auf diese Nebenwirkung mehr geachtet. Eine Kieferosteonekrose tritt bei Patienten mit malignen Erkrankungen 4-mal häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Der Entstehungsmechanismus ist derzeit noch nicht endgültig geklärt (multifaktorielles Geschehen). Bei bestimmter Risikokonstellation tritt es gehäuft auf, z. B. mechanische Schädigungen, lokale Infektionen, Chemotherapie, Cortisonbehandlung, Gabe von Bisphosphonaten. Vor einer Bisphosphonattherapie sollte, falls erforderlich, eine Sanierung des Zahnstatus erfolgen. Es ist eine extrem seltene Nebenwirkung, aber die Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden.

Bisphosphonate sind eine nebenwirkungsarme Substanzgruppe, die den intakten Knochen vor Zerstörung (Osteoprotektion) schützen können. Sie sind die Therapie der ersten Wahl bei hyperkalzämischen Zuständen. Bei ossär metastasiertem Mammakarzinom sollte die antiosteolytische Therapie mit Bisphosphonaten zusätzlich zu der Hormon- und/oder Chemotherapie verabreicht werden. Damit können die Anzahl und die Ausprägung skelettaler Komplikationen reduziert werden. Die Therapie sollte schon bei der Erstdiagnose der Knochenmetastase angefangen und die Therapie lebenslang fortgeführt werden (auch bei Progression fortsetzen).

Die aktuellen Empfehlungen werden bei der Konsensuskonferenz reevaluiert und die neuesten Erkenntnisse eingearbeitet.

PROGRAMM

Freitag, 1. September 2006
14.00–15.30, Konferenzraum 4/5

Konsensuskonferenz zum Einsatz
von Bisphosphonaten
Vorsitz: Tanja Fehm (Tübingen)
Petra Feyer (Berlin)
P. Hadji (Marburg)
E.-F. Solomayer (Tübingen)

