

# Zirkulierende Tumorzellen beim Mammakarzinom – Was bedeuten sie für den klinischen Alltag?

PD Dr. Tanja Fehm, Tübingen



Mammakarzinom – eine systemische Erkrankung: Das Mammakarzinom gilt mittlerweile als systemische Erkrankung. Trotz lokalen Tumorgeschehens werden bereits in Frühstadien der Erkrankung Tumorzellen in die Blutzirkulation abgegeben. Bei ca. 30–50% aller Mammakarzinompatientinnen lässt sich eine Tumorzell dissemination im Knochenmark und Blut detektieren.

## Wie können disseminierte Tumorzellen (DTZ) nachgewiesen werden?

In den letzten Jahren wurde bei Primärdiagnose vor allem der Nachweis von DTZ im Knochenmark durchgeführt. Die Gründe bestehen hauptsächlich darin, dass im Blut die Zahl der zu detektierenden epithelialen Zellen im Vergleich zum Knochenmark kleiner ist und somit der Nachweis deutlich erschwert.

Mittlerweile gibt es jedoch immunomagnetische Separationsverfahren, die es erlauben, mit einer hohen Sensitivität epitheliale Zellen aus dem Blut auch zum Zeitpunkt der Primärdiagnose zu isolieren. Ein wichtiger Fortschritt konnte kürzlich mit der Entwicklung eines Systems (CellSearch™) zur automatisierten Anreicherung und zum immunzytochemischen Nachweis von CTC erzielt werden (Abb. 1).

Dieses System wird derzeit in zwei Zentren in Deutschland (UKE Hamburg, LMU München – Innenstadt) im Rahmen von klinischen Studien (z.B. SUCCESS-Studie, GeparQuattro) eingesetzt. Im Nachfolgenden soll die (mögliche) klinische Bedeutung zirkulierender Tumorzellen im Blut für die Diagnostik und Therapie des metastasierten und primären Mammakarzinoms zusammengefasst werden.

## Welche prognostische Bedeutung haben zirkulierende Tumorzellen bei Mammakarzinompatientinnen?

Der Nachweis einer Tumorzell dissemination im Knochenmark hat in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen, nachdem durch die Daten der Pooled Analysis der Collaborative Bone Marrow Micrometastasis Group die unabhängige prognostische Relevanz dieses Parameters aufgezeigt werden konnte. Hingegen wird die prognostische Bedeutung von zirkulierenden Tumorzellen bei Patientinnen mit primärem

Tab. 1:

Klinische Bedeutung zirkulierender Tumorzellen (Blut)
Prognostischer Marker (bei M <sub>1</sub> )
Therapiemonitoring (Mo/M <sub>1</sub> ) <sup>1</sup>
Selektionskriterium für frühzeitige Therapieumstellung in der First-line-Therapie (M <sub>1</sub> ) <sup>1</sup>
Optimierung der palliativen Therapie durch Charakterisierung zirkulierender Tumorzellen <sup>1</sup>

<sup>1</sup> unter Evaluation

Mammakarzinom noch uneinheitlich bewertet.

Im Rahmen der deutschen SUCCESS-Studie wird derzeit die prognostische Relevanz von zirkulierenden Tumorzellen in der adjuvanten Situation untersucht. Zu diesem Zweck werden Blutproben präoperativ sowie im weiteren Follow-up abgenommen (Abb. 2). Erste Ergebnisse hinsichtlich der prognostischen Relevanz werden Ende 2009 erwartet.

Beim metastasierten Mammakarzinom ist die Datenlage eindeutiger. Cristofanilli et al. konnte im Rahmen einer großen prospektiven Studie zeigen, dass der Nachweis von mehr als fünf Tumorzellen im Blut mit einem signifikant kürzeren Überleben sowie einem progressionsfreien Intervall bei metastasierten Patientinnen assoziiert ist. Allerdings ist der optimale Grenzwert für die Zahl an klinisch relevanten CTC bis dato nicht eindeutig definiert.

## Können zirkulierende Tumorzellen zur Reevaluierung therapierelevanter Marker eingesetzt werden?

Tumoren verändern die Expression ihrer therapierelevanten Marker im Rahmen der Progression. So weisen ca. 15% der Metastasen HER2-Überexpression auf trotz HER2 neu negativen Primärtumor. Eine Reevaluierung therapierelevanter Marker erscheint somit sinnvoll. Jedoch werden Metastasen nicht routinemäßig biopsiert. Möglicherweise können zirkulierende Tumorzellen zur

Reevaluierung therapierelevanter Marker (z.B. HER2) verwendet werden, da in der metastasierten Situation der Phänotyp der zirkulierenden Tumorzellen den Phänotyp der Metastase reflektiert. In der Studie von Uhr et al. hatten metastasierte Mammakarzinompatientinnen mit HER2-negativen Primärtumoren HER2-positive zirkulierende Tumorzellen. Diese erhielten unter Studienbedingungen Herceptin und zeigten ein gutes Therapieansprechen an. In einer Studie von Fehm et al. wurde bei 21 Patientinnen mittels zirkulierender Tumorzellen der HER2-Status reevaluiert. Acht Patientinnen hatten HER2-positive Zellen trotz HER2-negativen oder unbekanntem Primärtumor.

Diese Studien zeigen, dass die Charakterisierung zirkulierender Tumorzellen zum Zeitpunkt der Metastasierung eine Reevaluation des Phänotyps und somit zur Therapieoptimierung beitragen kann. Die Datenlage für die prognostische und prädiktive Relevanz des Nachweises von HER-2/neu auf CTC ist insgesamt allerdings noch nicht als gesichert anzusehen. Hierfür sind weitere Studien notwendig. Eine gemeinsame Studie (DETECT) von Arbeitsgruppen aus Deutschland zur Expression von HER-2/neu in DTC und CTC wird im Sommer dieses Jahres starten.

## Ist ein Therapiemonitoring mittels CTC möglich?

Der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen im Blut ist für die Patientin nicht belastend und kann jederzeit wie-

derholt werden. Aus diesem Grund eignet sich der Tumorzellnachweis im Blut für serielle Untersuchungen im Rahmen des Therapiemonitorings oder Nachsorge. Im Rahmen der adjuvanten Studie „SUCCESS“ werden in einem begleitenden translationalen Forschungsprojekt CTC vor Beginn der adjuvanten Therapie sowie zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Therapie untersucht. Hierbei soll evaluiert werden, ob der Nachweis von CTC als „Erfolgskontrolle“ unmittelbar nach oder im längeren zeitlichen Intervall nach adjuvanter Chemotherapie dienen kann. Möglicherweise können somit Patientinnen identifiziert werden, die eine weitere (nicht kreuzresistente) Chemotherapie benötigen oder die von neuen Therapieansätzen wie Bisphosphonaten, Antikörpern oder Tyrosinkinasehemmern profitieren.

In der neoadjuvanten Therapiestudie „GeparQUATTRO“ werden Blutproben ebenfalls mit dem CellSearch™-System vor Beginn und nach Ende der Chemotherapie untersucht. Im Rahmen dieses primär-systemischen Ansatzes ist das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie messbar und kann mit dem Nachweis zirkulierender Tumorzellen korreliert werden.

Auch in der metastasierten Situation wird die Wertigkeit zirkulierender Tumorzellen zum Therapiemonitoring untersucht. Derzeit soll in einer amerikanischen Studie der SWOG (Southwest Oncology Group) S0500 überprüft werden, ob ein frühzeitiger Therapiewechsel bei Tumorzellpersistenz (≥ 5 Tumorzellen) im Vergleich zum Therapiewechsel bei klinisch manifesten Progress einen Überlebensvorteil bringt (Abb. 3).

## Fazit

Der Nachweis von CTC kann zu einer wichtigen Säule in der Therapieoptimierung des primären und metastasierten Mammakarzinoms (Tab. 1) werden. Zum einen sind persistierende CTC möglicherweise geeignete Surrogatmarker für Therapieresistenz in der adjuvanten und metastasierten Situation und könnten somit als Indikator für eine sekundäre adjuvante Therapie bzw. zur Umstellung der palliativen Therapie eingesetzt werden. Die Charakterisierung von CTC kann darüber hinaus zur Selektion geeigneter zielgerichteter Therapien (z.B. Herceptin, endokrine Therapie) beitragen. Die prognostische Relevanz ist bis dato vor allem für das metastasierte Mammakarzinom gezeigt worden. Die derzeit noch ausstehenden Ergebnisse der prospektiven Studien von SUCCESS, Geparquattro, SWOG und DETECT werden den Stellenwert der CTC im klinischen Alltag weiterklären.

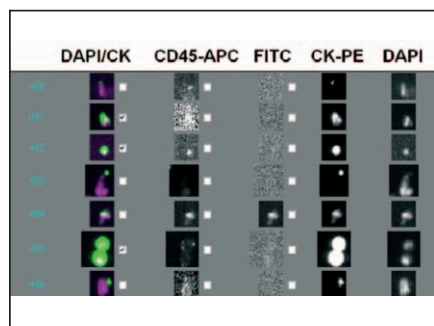


Abb. 1 Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut mittels Fluoreszenz markierter Antikörper (Cell Search®)

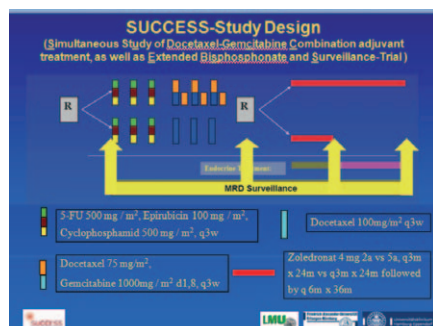


Abb. 2 SUCCESS-Study Design mit MRD-Surveillance präoperativ sowie im weiteren Follow-up

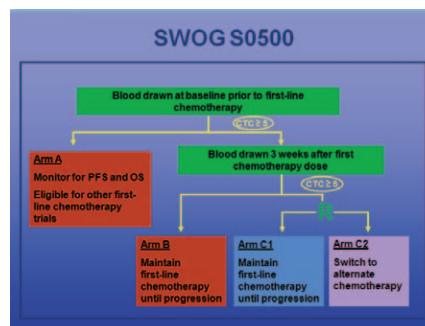


Abb. 3 Studiendesign SWOG S0500

**PROGRAMM**

**Samstag, 23. Juni 2007**  
09.00–11.00 Uhr, R – Raum Lübeck

**4. Internationale Konsensuskonferenz: Tumorzell dissemination beim Mammakarzinom**  
Vorsitz: T. Fehm (Tübingen)  
J. W. Janni (München)  
E.-F. Solomayer (Tübingen)