

Die Bedeutung zirkulierender Tumorzellen im Blut bei Patientinnen mit Brustkrebs: Verändert der CTC-Test Prognosen und Therapien?

Professor Dr. med. Andreas Schneeweiss, Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Sektionsleiter Gynäkologische Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum, Heidelberg

Bei Patientinnen mit Brustkrebs streuen Tumorzellen frühzeitig über das Blut und bilden Metastasen. Das von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zugelassene CellSearch™ System erlaubt den standardisierten und automatisierten, immunzytochemischen Nachweis dieser zirkulierenden Tumorzellen im Blut (circulating tumor cells, CTC) bei Patientinnen mit Brustkrebs (Riethdorf 2007). Dieser Nachweis von CTC erlangt eine zunehmende Bedeutung sowohl zur Abschätzung der Prognose bei der Erstdiagnose von Brustkrebs und in der metastasierten Situation als auch zum Therapiemonitoring und bei der Suche nach neuen Therapien.

Obwohl in ersten Untersuchungen der Nachweis von CTC bei Patientinnen mit Erstdiagnose eines Brustkrebses mit einem schlechteren Überleben einherging (Rack 2010), gibt es bisher keine Bestätigung dieser Untersuchungsergebnisse, so dass aus dem Nachweis von CTC bei Ersterkrankung derzeit keine therapeutischen Konsequenzen gezogen werden können. Diese Frage wird aber gegenwärtig in der SUCCESS-C Studie (Studienleiter: Prof. Wolfgang Janni, Ulm) und in der 2013 startenden TREAT CTC-Studie (Studienleiterin: Frau PD Dr. Brigitte Rack, München) untersucht.

Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs aber wurde wiederholt gezeigt, dass der Nachweis von ≥ 5 CTC pro 7,5ml Blut gemessen mit CellSearch™ vor Beginn einer medikamentösen Behandlung bzw. nach einem Therapiezyklus mit einer kürzeren Zeit bis zum Voranschreiten der Erkrankung und einem schlechteren Gesamtüberleben einhergeht (Christofanilli 2004, Wallwiener 2013a). Da auch die Persistenz von CTC nach nur einem Therapiezyklus mit einem schlechteren Ergebnis wie z.B. einem fehlenden Ansprechen auf die laufende Therapie assoziiert ist, könnten wiederholte CTC Messungen helfen, ein frühzeitiges Therapieversagen zu erkennen (Christofanilli 2004, Wallwiener 2013b). Eine amerikanische Studie überprüft derzeit, ob ein schon frühzeitiger Therapiewechsel bei Persistenz von ≥ 5 CTC pro 7,5ml Blut im Vergleich zum Therapiewechsel erst bei später erfassbarem Progress in der Bildgebung das Überleben verlängert. Dieses Vorgehen könnte Patientinnen unwirksame Therapien ersparen.

Auch bei der Identifikation von Zielstrukturen für die Indikation zielgerichteter Therapien bieten die CTC neue Möglichkeiten. Beim Brustkrebs können sich Therapie-relevante Zielstrukturen wie die Hormonrezeptoren oder der HER2-Rezeptor von der Ersterkrankung bis zur Metastasierung ändern (Amir 2012). Da die CTC das Aussehen der aggressiven weil metastasierenden Zellen widerspiegeln, kann möglicherweise durch die genaue Charakterisierung der CTC eine Therapieoptimierung erfolgen (Aktas 2012). Bei metastasierten Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor und Nachweis von HER2-positiven CTC konnte durch die Behandlung mit dem anti-HER2-Antikörper Trastuzumab eine Tumorremission erzielt werden (Meng 2004). Um diese Vorhersagekraft des Nachweises von HER2 auf CTC abschließend zu testen, läuft in Deutschland die DETECT III Studie, eine klinische Studie zum Einsatz des HER1/2 Tyrosinkinase-Hemmers Lapatinib, also einer anti-HER2 Therapie, bei Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor aber HER2-positiven CTC (Studienleiterin: Frau Prof. Tanja Fehm, Düsseldorf).

Zudem ist einer Arbeitsgruppe aus dem DKFZ weltweit erstmals der funktionelle Nachweis gelungen, dass eine bestimmte Untergruppe der CTC tatsächlich zur Metastasenbildung fähig ist (metastases initiating cells, MIC) und damit wahrscheinlich die entscheidende Zellpopulation für das Voranschreiten des Brustkrebses darstellt (Baccelli 2013). Die genaue Charakterisierung dieser MIC könnte ganz neue Therapieansätze und ein verbessertes Therapiemonitoring ermöglichen.

Zusammenfassend sprechen die Studien und Forschungsergebnisse für eine hohe klinische und wissenschaftliche Relevanz des Nachweises von CTC im Blut von Patientinnen mit Brustkrebs. Aufgrund der bisherigen Daten könnte die CTC-Messung mit dem CellSearch™ Systems schon jetzt zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung in bestimmten Einzelfällen in der metastasierten Situation sinnvoll sein. Der Einsatz anderer Nachweisverfahren ist derzeit außerhalb kontrollierter Studien nicht gerechtfertigt.

München, 27. Juni 2013 - Es gilt das gesprochene Wort.

Referenzen

Aktas, B, Müller, V, Tewes et al.: Comparison of estrogen and progesterone receptor status of circulating tumor cells and the primary tumor in metastatic breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 122:356-60, 2011

Amir E, Miller N, Geddie W et al.: Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 30:587-92, 2012

Baccelli I, Schneeweiss A, Riethdorf S et al.: Identification of a population of blood circulating tumor cells from breast cancer patients that initiates metastasis in a xenograft assay. *Nat Biotechnol*. 2013 Apr 21. doi: 10.1038/nbt.2576. [Epub ahead of print]

Cristofanilli, M, Budd, G T, Ellis et al.: Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 351: 781-791, 2004.

Meng, S, Tripathy, D, Shete, S et al.: HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 9393-9398, 2004.

Rack, B K, Schindlbeck, C, Andergassen, U et al.: 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.

Riethdorf, S, Fritsche, H, Müller, V et al.: 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.

Wallwiener M, Hartkopf AD, Baccelli I et al.: The prognostic impact of circulating tumor cells in subtypes of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 137:503-10, 2013.

Wallwiener M, Hartkopf AD, Baccelli I et al.: Changes in circulating tumor cells (CTC) have prognostic impact in metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 11012).