

Relevanz disseminierter einzelner Tumorzellen für die Diagnose und Prognose beim Mammakarzinom

Prof. Dr. med. Tanja Fehm, Universitäts-Frauenklinik 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. Dieses Phänomen bezeichnet man als Tumorzell dissemination und stellt den ersten wichtigen Schritt in der Metastasierungskaskade dar.

Für den Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark (KM) stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Zum einen gibt es molekularbiologische Methoden wie die RT-PCR (reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion) zur Amplifikation von tumorspezifischer (m)RNA. Zum anderen können disseminierte Tumorzellen mittels epithel-spezifischer Antikörper (z. B. Zytokeratin-AK) detektiert werden. Basierend auf den Konsensus der AG Tumorzell dissemination der Senologie gilt die immunzytologische Detektion derzeit als Goldstandard. Abbildung 1 zeigt den Nachweis disseminierter DTZ im Knochenmark von Mammakarzinompatientinnen. Durchschnittlich können bei 20–30 % aller Patientinnen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark detektiert werden.

Prognostische Relevanz des präoperativen KM-Status

Zahlreiche Untersuchungen liegen zur Bedeutung der disseminierten Tumorzellen im Knochenmark vor. Für die meisten Studien zeigte sich in den univariaten Überlebensanalysen, dass Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und positivem Knochenmarksbefund ein sowohl signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben als auch Gesamtüberleben im Gegensatz zu knochenmarksnegativen Patientinnen aufweisen. Die Frage, ob der Knochenmarksbefall ein unabhängiger prognostischer Marker darstellt, wurde durch die Daten der Pooled Analysis geklärt (Braun et al. NEJM 2005). Im Rahmen dieser Analyse wurden die Überlebensdaten von 4.703 Mammakarzinompatientinnen im Stadium I–III aus 9 verschiedenen Zentrum hinsichtlich des Knochenmarkstatus ausgewertet. Die Positivitätsrate im Knochenmark betrug insgesamt 31 %. Der positive Knochenmarksstatus war ein unabhängiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben sowie das Mammakarzinom-spezifische Überleben. Auf Grund der umfangreichen Datenlage gilt der KM-Status als prognostischer Marker mit Level of Evidence 1.

Prognostische Relevanz des KM-Status nach Abschluss der adjuvanten Therapie

Mittlerweile haben verschiedenen Studien gezeigt, dass nicht nur der präoperative Nachweis disseminierter Tumorzellen, sondern auch die Tumorzellpersistenz im Knochenmark nach Abschluss der adjuvanten Therapie

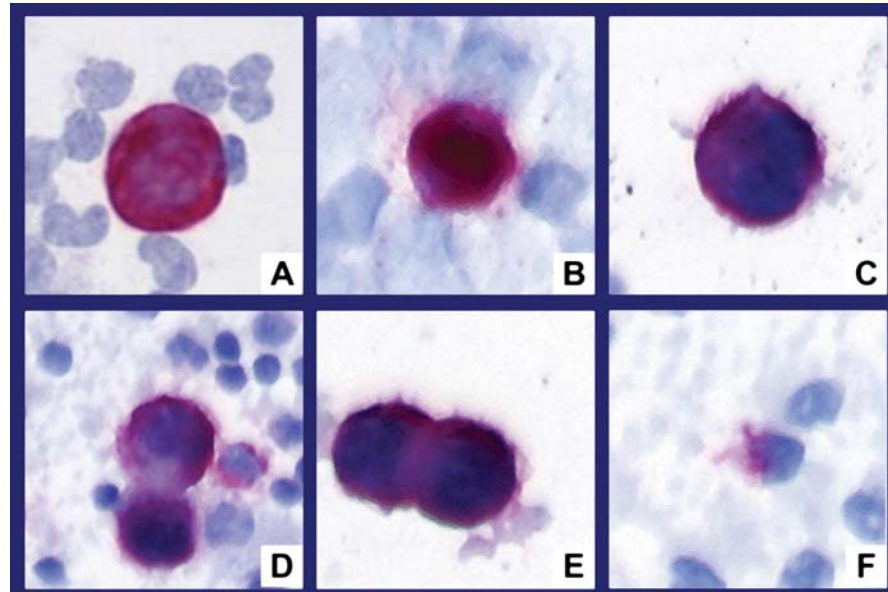


Abb. 1: Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark

mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Auch zu dieser Fragestellung liegt mittlerweile eine gemeinsame Analyse mehrerer europäischer Studien vor. Basierend auf der Hypothese, dass die persistierenden Tumorzellen Ausgangspunkt für eine beginnende Makrometastasierung sind, kann der Knochenmarkstatus nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie möglicherweise auch als Entscheidungsgrundlage für eine sekundäre adjuvante Therapie herangezogen werden.

Die persistierenden Tumorzellen sind in der Regel nicht proliferierend, aber häufig HER2-positiv trotz HER2-negativem Primärtumor. Daher erscheinen insbesondere therapeutische Ansätze viel versprechend, die zellzyklusunabhängig wirken, wie z. B. die Antikörpertherapie mit Trastuzumab sowie die Gabe von Bisphosphonaten.

Bedeutung der Bisphosphonate zur Elimination von DTZ

Die Hauptindikation von Bisphosphonaten ist die Reduktion der skelettalen Komplikationen beim ossär metastasierten Mammakarzinom. Bisphosphonate unterdrücken in erster Linie die Aktivität der Osteoklasten, wodurch sie die Zerstörung von Knochen verhindern. Darüber hinaus vermindern Bisphosphonate die Tumorzelladhäsion, induzieren Apoptose und verändern das Tumormikroenvironment. Klinische Studien belegen die Bedeutung der Bisphosphonate nicht nur in der Therapie der ossären Metastasen, sondern auch in der primären Prophylaxe von Metastasen. Mittlerweile sind klinische Studien (u.a. ZOL-MRD 001) initiiert worden, die prospektiv untersuchen, ob durch

die adjuvante Bisphosphonatgabe disseminierte Tumorzellen aus dem Knochenmark eliminiert werden können. Erste Daten wurden am amerikanischen Krebskongress ASCO 2004 von Rack et al. präsentiert. Hierbei zeigte sich, dass keiner der mit Bisphosphonaten behandelten initial knochenmarkspositiven Patientinnen DTZ aufwies. Hingegen zeigten sich bei 4 Patientinnen ohne Therapie noch weiterhin Tumorzellen. In der Studie von Solomayer et al., die 2008 im Rahmen der San Antonio Breast Cancer Conference vorgestellt wurde, wurden insgesamt 98 knochenmarkspositive Patientinnen eingeschlossen. Die Patientinnen erhielten Standardtherapie basierend auf aktueller Leitlinie mit oder ohne Zoledronsäure alle 4 Wochen. Durch die Zoledronatgabe konnte signifikant der Anteil KM-positiver Patientinnen reduziert werden.

Die Daten mehrerer Studien weisen darauf hin, dass die Bisphosphonate ein wichtige Säule in der Elimination disseminierter DTZ sein könnten. Mittlerweile sind verschiedene adjuvante Therapiestudien initiiert worden, bei denen die Bisphosphonate einen integralen Bestandteil darstellen (z. B. SUCCESS-, NATAN- oder ICE-Studie).

Welchen Stellenwert hat die Antikörpertherapie?

Neben den Bisphosphonaten ist der Einsatz von Antikörpern eine weitere Strategie zur Elimination disseminierter Tumorzellen, die als Surrogatmarker für eine minimale Resterkrankung gelten. In Studien mit sehr kleinen Fallzahlen konnte bereits beispielhaft gezeigt werden, dass disseminierte Tumorzellen, die HER2 (Abb. 2) bzw. EpCAM expri-

mieren, durch die Immuntherapie mit Herceptin® bzw. Panorex® aus dem Blut oder Knochenmark eliminiert werden können. In einer Pilotstudie von Jüstock et al. (SABCS 2008) wurden 12 Patientinnen mit HER2-negativen Primärtumor, aber HER2-positiven DTZ mit Trastuzumab behandelt. Bei 7 Patientinnen konnten DTZ bei der Repunktion nicht mehr detektiert werden.

Fazit

Der Nachweis DTZ kann zu einer wich-

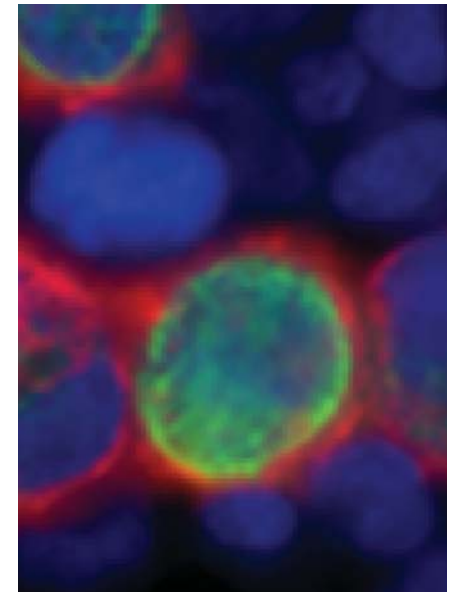


Abb. 2: HER2 positive disseminierte Tumorzelle

tigen Säule in der Therapieoptimierung des primären Mammakarzinoms werden. Zum einen sind persistierende DTZ geeignete Surrogatmarker für Therapieresistenz in der adjuvanten Situation und können somit als Indikator für eine sekundäre adjuvante Therapie eingesetzt werden. Die Charakterisierung von DTZ mit prädiktiven Markern erlaubt darüber hinaus die Selektion geeigneter zielgerichteter Therapien (z. B. Trastuzumab, endokrine Therapie) sowie die Entwicklung innovativer Therapiestrategien (z. B. Vakzinierung, Antikörper-basierende Strategien). Um die disseminierten Tumorzellen in der klinischen Routine zu etablieren, ist es von hoher Relevanz, Studienansätze zu konzipieren, die die disseminierten Tumorzellen als Stratifizierungsparameter berücksichtigen.

Literatur beim Verfasser

PROGRAMM

Freitag, 12. Juni 2009
08.45–10.15, Raum 15

Konsensus-Konferenz: Bisphosphonattherapie bei Mammakarzinompatienten – Benefit für die Patienten und Risiko von Kieferosteonekrosen

Relevanz disseminierter einzelner Tumorzellen für die Diagnose und Prognose bei Mammakarzinom
T. Fehm (Tübingen)