

Zirkulierende und disseminierte Tumorzellen beim Mammakarzinom

Bericht von der Konsensuskonferenz Tumorzell-dissemination im Rahmen der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Berlin, 14.06.2018

Circulating and Disseminated Tumour Cells in Breast Carcinoma

Report from the Consensus Conference on Tumour Cell Dissemination during the 38th Annual Meeting of the German Society of Senology, Berlin, 14 June 2018



Autoren

Malgorzata Banys-Paluchowski¹, Andreas Hartkopf², Franziska Meier-Stiegen³, Wolfgang Janni⁴, Erich-Franz Solomayer⁵, Tanja Fehm³

Institute

- 1 Frauenklinik, Asklepios-Klinik Barmbek, Hamburg
- 2 Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
- 3 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf
- 4 Frauenklinik, Universitätsklinikum Ulm, Ulm
- 5 Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Schlüsselwörter

Tumorzell-dissemination, zirkulierende Tumorzellen, disseminierte Tumorzellen, Mammakarzinom

Key words

tumour cell dissemination, circulating tumour cells, disseminated tumour cells, breast carcinoma

eingereicht 22.9.2018

akzeptiert 4.10.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0753-7331>

Online-publiziert 14. 1. 2019 | Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 177–183 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

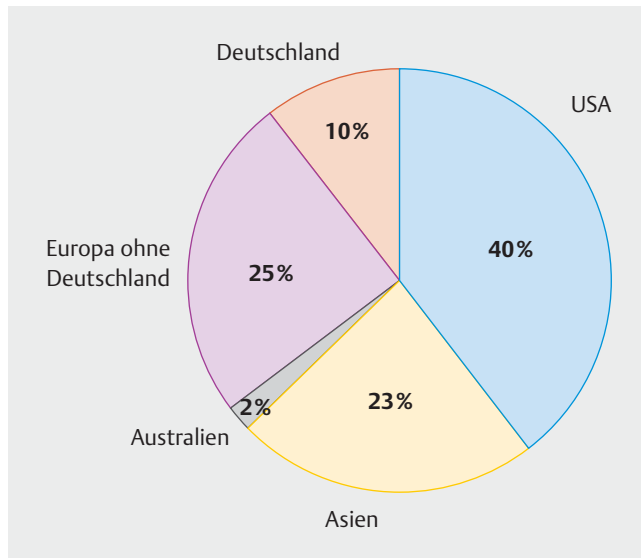
Dr. med. M. Banys-Paluchowski
Frauenklinik, Asklepios-Klinik Barmbek
Rübenkamp 220, 22307 Hamburg
banys.malgorzata@yahoo.com

ZUSAMMENFASSUNG

Hämatogene Dissemination von Tumorzellen bei Mammakarzinom gehört zu den am intensivsten erforschten Gebieten der translationalen Onkologie. Große Metaanalysen haben die prognostische Relevanz der disseminierten Tumorzellen im Knochenmark und der zirkulierenden Tumorzellen im peripheren Blut sowohl in der Adjuvant als auch im metastasierten Setting gezeigt. Im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Berlin wurde der aktuelle Stand der Forschung intensiv diskutiert. Der folgende Kongressbericht gibt einen Überblick über die klinische Studienlandschaft und die neuen methodischen Entwicklungen zur Verbesserung der Detektion und der Phänotypisierung der zirkulierenden und disseminierten Tumorzellen.

ABSTRACT

Haematogenic dissemination of tumour cells in breast carcinoma is among the most intensively researched areas in translational oncology. Large meta-analyses have shown the prognostic relevance of the disseminated tumour cells in the bone marrow and circulating tumour cells in the peripheral blood in the adjuvant as well as metastatic setting. The current status of the research was discussed in detail during the annual meeting of the German Society of Senology in Berlin. The following conference report gives an overview of the clinical study landscape and the new methodological developments for improving the detection and phenotyping of the circulating and disseminated tumour cells.



► **Abb. 1** CTCs und DTCs – aktuelle Studienlandschaft.

Einleitung

Hämatogene Tumorzellstreuung bei soliden Tumoren gehört aktuell zu den am intensivsten erforschten Gebieten der translationalen Onkologie. Insbesondere das Mammakarzinom steht hier aufgrund der Vielzahl der Studienprojekte im Fokus. Große internationale Metaanalysen haben bereits die prognostische Relevanz der disseminierten Tumorzellen (disseminated tumor cells = DTCs) im Knochenmark und der zirkulierenden Tumorzellen (circulating tumor cells = CTCs) im peripheren Blut sowohl in der Adjuvanz als auch im metastasierten Setting bestätigt [1–4]. Derzeit wird nun untersucht, inwiefern der Nachweis bzw. die Eigenschaften dieser Tumorzellen zur weiteren Individualisierung der Therapie beitragen können. Aktuell sind 53 klinische Studien in den Registern ClinicalTrials.gov und EudraCT angemeldet, die entweder bereits rekrutieren oder demnächst initiiert werden. Die überwiegende Mehrheit (47 Studien) nimmt die zirkulierenden Tumorzellen im Blut in den Fokus; nur 6 Studien befassen sich mit den DTCs im Knochenmark. Weltweit sind die USA mit 40% der Studien am stärksten vertreten, 35% der Studien werden in Europa initiiert, jede 10. in Deutschland (► **Abb. 1**). Insbesondere im Bereich der Studien, die bald Einzug in den klinischen Alltag finden könnten, nimmt Deutschland eine führende Position ein: 2 von 5 registrierten Phase-III-Studien werden hierzulande durchgeführt – beide im Rahmen des DETECT-Studienprogramms.

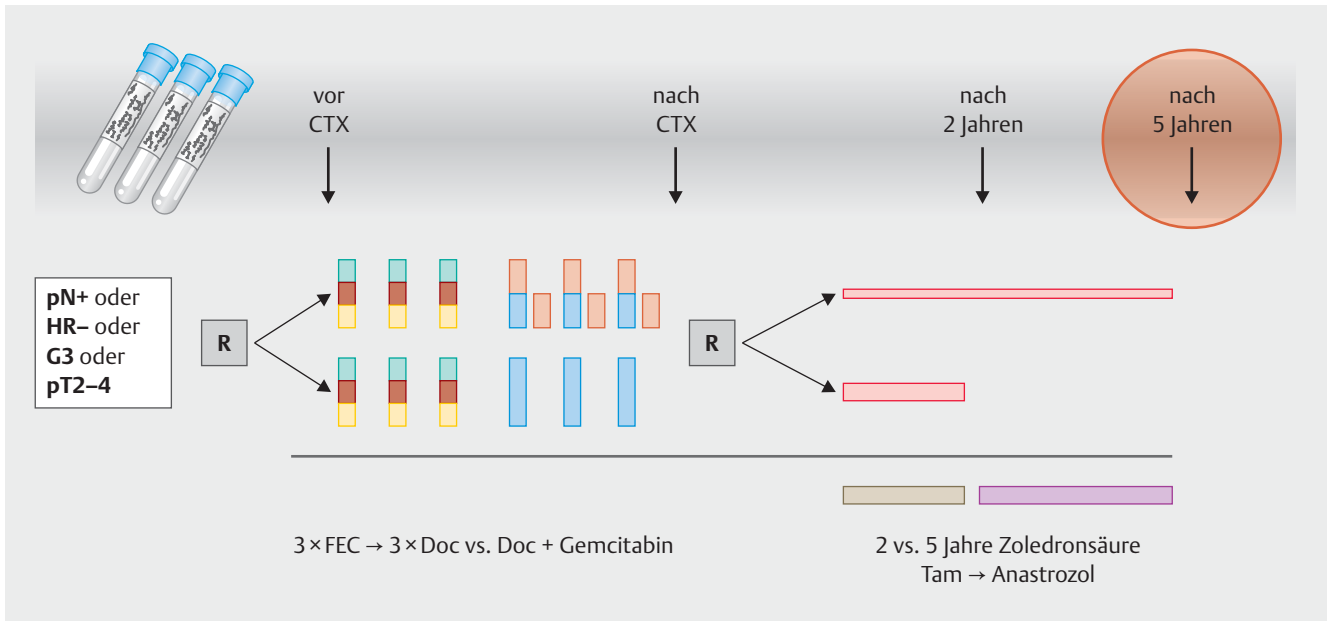
Spannende Ergebnisse der translationalen Studien zur Tumorzellstreuung wurden kürzlich auf den internationalen Kongressen (ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium und EBCC) vorgestellt. Im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Berlin wurde der aktuelle Stand der Forschung intensiv diskutiert. Im Folgenden möchten wir Ihnen einen Überblick über die klinische Studienlandschaft und die neuen methodischen Entwicklungen zur Verbesserung der Detektion und der Phänotypisierung der CTCs/DTCs geben.

Methoden zur Detektion von zirkulierenden und disseminierten Tumorzellen

Der Nachweis und die anschließende molekulare Charakterisierung von CTCs sind gekennzeichnet durch 2 große Herausforderungen. Zum einen liegt die Konzentration dieser Zellen im Bereich zwischen 1 und 10^7 Zellen pro Liter Blut und beträgt damit nur einen Bruchteil der Konzentrationen anderer im Blut befindlichen Zellen. Bei der Isolation nach physikalischen Kriterien wie z. B. Größe oder Dichte hingegen zeigen sich weitestgehend Überlappungen zu den übrigen Zellpopulationen. Eine weitere Herausforderung ergibt sich aus der Heterogenität der CTCs. Nachdem bei bisherigen Detektionsmethoden der reproduzierbare sensitive Nachweis der CTCs im Vordergrund stand, gewinnt die Frage nach der Charakterisierung der Zellen und damit nach der prädiktiven Relevanz immer mehr an Bedeutung.

Der derzeitige Goldstandard zur Detektion von CTCs ist das CellSearch® System (Menarini Silicon Biosystems, Italien) [5]. Es beruht auf der immunmagnetischen Anreicherung EpCAM-positiven Zellen und ihrer Charakterisierung als CTCs durch den Nachweis von Cytokeratin und DAPI sowie den Ausschluss des Leukozytenmarkers CD45. Ein alternativer Ansatz zum CellSearch® ist das IsoFlux-System™, das auf der Kombination immunmagnetischer Separierung, beispielsweise EpCAM+ Zellen, innerhalb eines Microfluidics-System beruht [6]. EpCAM+ Zellen können ebenfalls mithilfe des GILUPI CellCollector® detektiert und angereichert werden [7]. Hierbei wird ein funktionalisierter Draht, der mit den gegen EpCAM gerichteten Antikörpern beschichtet ist, für eine gewisse Zeit in der peripheren Vene positioniert. Die gebundenen CTCs können am Draht mittels Immunfluoreszenz identifiziert und charakterisiert werden [8]. Markerunabhängig und damit dazu geeignet, EpCAM-Zellen zu identifizieren, die die epithelial-mesenchymale Transition durchlaufen und somit ihre epithelialen Antigene nicht exprimieren, ist beispielsweise das Parsortix™-System. Die Separierung der Zellen erfolgt aufgrund ihrer Größe und Deformierbarkeit in einem mikrofluidischen System, wobei der Flüssigkeitsstrom über Stufen verschiedener Höhe geleitet wird und dadurch die vergleichsweise größeren CTCs angereichert werden [9]. Neben eigenständigen Aufreinigungsmethoden besteht eine weitere Möglichkeit in der Ergänzung des CellSearch® und damit in der Etablierung von Workflows zur umfassenderen Analyse der CTCs auf Einzelzellebene.

Mit Ausnahme des GILUPI CellCollector® beruhen die bisher dargestellten Alternativen bzw. Ergänzungen zum CellSearch® System alle auf der Analyse weniger Milliliter peripheren Bluts. Daraus resultieren vor allem in der primären Situation eine geringe Positivitätsrate beim Nachweis der seltenen CTCs und daraus eine niedrige Möglichkeit, in dieser Situation den Phänotyp der CTCs als Grundlage von Therapieentscheidungen hinzuzuziehen. Die Entwicklung der diagnostischen Leukapherese (DLA) ermöglicht die Analyse größerer Blutvolumina (medianes prozessiertes Volumen 2,6 Liter) und dadurch eine höhere Zahl zu charakterisierenden CTCs. Die DLA erfolgt analog zur therapeutischen Leukapherese mit dem Unterschied, dass die Mobilisierung von Stammzellen durch die Gabe von Wachstumsfaktoren nicht erforderlich ist. Bei 72% der untersuchten Leukapherese-Proben von Patienten



► **Abb. 2** Im Rahmen des translationalen Forschungsprogramms der SUCCESS-A-Studie wurden CTCs zu unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt.

mit Karzinomen verschiedener Entitäten waren CTCs nachweisbar; in korrespondierenden Blutproben betrug die Positivitätsrate nur 28% [10].

Tumorzell dissemination beim nicht metastasierten Mammakarzinom

Der Nachweis von Tumorzellen im Blut bzw. Knochenmark bei Erstdiagnose wurde in großen Metaanalysen als unabhängiger Prädiktor eines schlechteren klinischen Outcomes bestätigt [1, 3]. Patientinnen, die nach Abschluss der (neo)adjuvanten Chemotherapie persistierende CTCs/DTCs aufweisen, haben ebenfalls ein erhöhtes Rezidivrisiko [11, 12]. Bisher gibt es allerdings keine verlässlichen Marker, um im Verlauf der Nachsorge das individuelle Risiko eines Krankheitsrezidivs (und damit indirekt auch die Effektivität der adjuvanten endokrinen Systemtherapie) zu überwachen. Daher wird nach zirkulierenden Markern im peripheren Blut (sog. „Liquid Biopsy“) gesucht, welche das Wiederauftreten der Erkrankung frühzeitig vorhersagen können. Hier wurden kürzlich 2 Studien vorgestellt, welche prospektiv untersucht haben, inwieweit der CTC-Nachweis in der Nachsorge die Prognose beeinflusst.

Sparano et al. präsentierten auf dem SABCS 2017 Daten aus der ECOG-ACRIN-Studie E5103 [13, 14]. Im Rahmen dieser Studie erhielten HER2-negative Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium II–III eine adjuvante Therapie mit AC, gefolgt von Docetaxel ± Bevacizumab. Etwa 5 Jahre (4,5–7,5 Jahre, Median: 5,2 Jahre) nach der Primärdiagnose wurden CTCs im Blut mittels CellSearch bestimmt. Von 546 Patientinnen hatten 4,8% mindestens eine CTC/7,5 ml Blut. Bei den hormonrezeptornegativen Patientinnen waren es 4,3% der Patientinnen und bei den hormonrezeptorpositiven 5,1%. Nach einer mittleren Follow-up-Dauer von 1,6 Jahren war

der CTC-Nachweis mit einem 18-fach erhöhten Risiko für ein Rezidiv assoziiert ($p = 0,01$). Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs bei CTC-Positivität betrug 2,8 Jahre. In der multivariaten Analyse war der CTC-Status der stärkste Prädiktor für ein Krankheitsrezidiv.

Rack et al. konnten im Rahmen des umfangreichen Biomarker-Programms der deutschen SUCCESS-A bereits zeigen, dass sowohl der CTC-Status vor als auch nach einer Chemotherapie von prognostischer Relevanz ist (► **Abb. 2**) [11]. Auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung wurden nun die Daten zur prognostischen Relevanz einer CTC-Bestimmung 5 Jahre nach abgeschlossener Primärbehandlung vorgestellt [15]. Bei 206 Patientinnen wurde nach einer mittleren Dauer von 62 Monaten eine Blutprobe mittels CellSearch untersucht. Mindestens eine CTC/7,5 ml Blut war bei 7,8% der Patientinnen nachweisbar. Nach einem mittleren Follow-up von 360 Tagen traten 13 Rezidive auf. In der hormonrezeptorpositiven Subgruppe war der CTC-Status signifikant mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben vergesellschaftet (Hazard Ratio 5,95, 95%-Konfidenzintervall: 1,14–31,16, $p = 0,035$).

Sowohl die Daten der E5103- als auch die der SUCCESS-Studie zeigten, dass mittels CTC-Detektion das Rezidivrisiko überwacht werden kann. Nun müssen weitere Studien zeigen, ob aus dieser Erkenntnis effektive therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können.

CTCs als Grundlage der Therapieentscheidung beim frühen Mammakarzinom

Die adjuvante Systemtherapie orientiert sich derzeit noch an den Eigenschaften des Primärtumors. Untersucht man jedoch den Hormonrezeptor- und HER2-Status von Metastasen, findet sich häufig ein anderer Rezeptorstatus. Diese Thematik wurde in 2 kürzlich vorgestellten Studien erforscht:

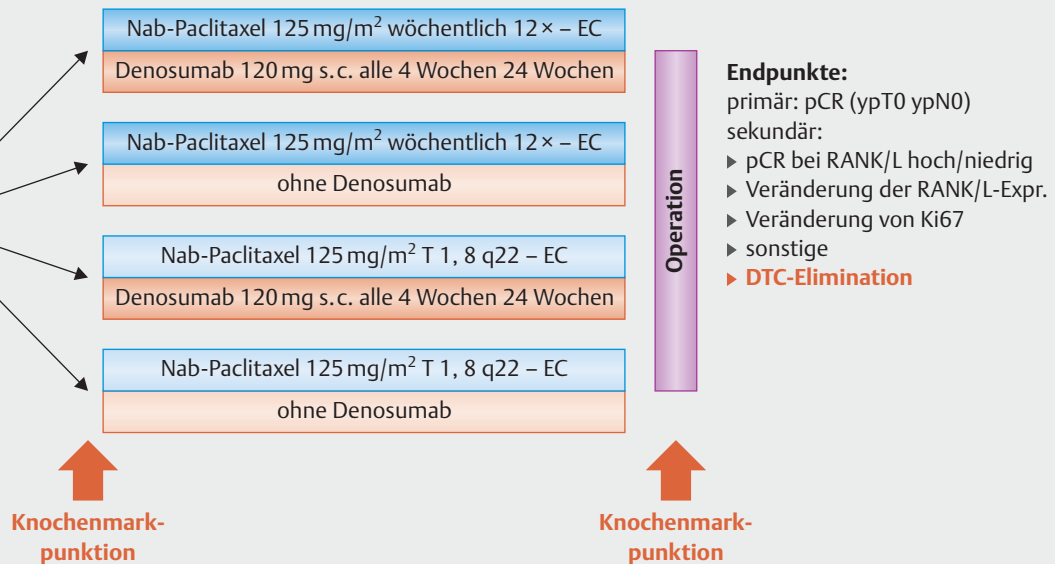
GeparX: Beurteilung von Denosumab als Ergänzung zur neoadjuvanten Behandlung des RANK/L-positiven oder RANK/L-negativen primären Mammakarzinoms mit 2 verschiedenen nab-Paclitaxel-Therapieregimen; 2 × 2-faktorielles Design

n = 778 Patienten

Stratifizierung

- ▶ LPBC ja vs. nein
- ▶ HER2-/HR+ vs. TNBC vs. HER2+
- ▶ EC q2 vs. q3

R



▶ **Abb. 3** Studiendesign der GeparX-Studie unter Berücksichtigung der DTC-Substudie.

Aktas et al. präsentierten auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2017 eine Untersuchung der Expressionsprofile von Primärtumor, Lymphknotenmetastasen und zirkulierenden Tumorzellen (detektiert mittels AdnaTest BreastCancer) [16]. Anhand von 76 Fällen konnten die Autoren zeigen, dass sich der Rezeptorstatus der zirkulierenden Tumorzellen deutlich von Primärtumor (Konkordanzraten für ER/PR/HER2: 16/25/71%) und LK-Metastasen (Konkordanzraten für ER/PR/HER2: 14/25/70%) unterscheidet. Zukünftig sollte prospektiv randomisiert untersucht werden, inwieweit zirkulierende Tumorzellen eine Entscheidung bezüglich zielgerichteter Therapieoptionen (z. B. Hormontherapie, HER2-zielgerichtete Therapie) ermöglichen.

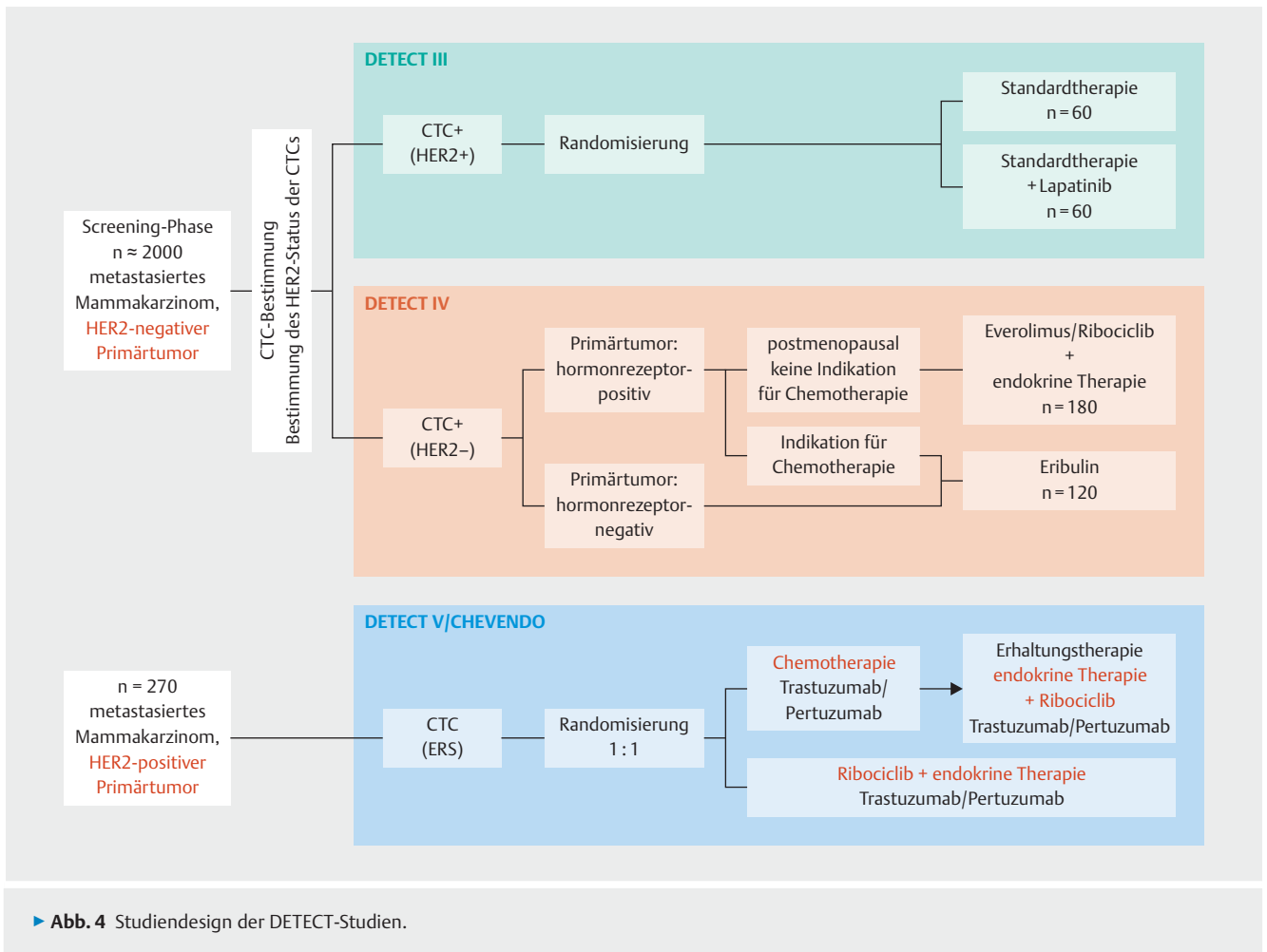
Auf der European Breast Cancer Conference in Barcelona im März 2018 wurden die lange erwarteten Ergebnisse der europäischen TREAT CTC-Studie vorgestellt, die untersuchen sollte, ob die HER2-zielgerichtete Therapie persistierende CTCs bei Patientinnen mit HER2-negativen Primärtumoren eliminieren kann [17]. Im Rahmen dieser randomisierten Phase-II-Studie wurden 1317 Patientinnen nach Abschluss der (neo)adjuvanten Chemotherapie gescreent. Bei 7,2% konnte mindestens eine CTC mittels CellSearch®-System nachgewiesen werden. 31 Patientinnen im Interventionsarm erhielten 6 Gaben von Trastuzumab alle 3 Wochen, 32 Patientinnen befanden sich im Kontrollarm. Die CTC-Positivitätsrate nach 18 Wochen war ähnlich in beiden Armen (17,2% im Trastuzumab-Arm, 13,8% im Kontrollarm), auch im invasiven krankheitsfreien Überleben konnte kein Unterschied festgestellt werden, sodass die Rekrutierung der Studie nach der Zwischenauswertung nicht fortgesetzt wurde. Eine mögliche Erklärung für dieses negative Ergebnis könnte die fehlende Phänotypisierung der Tumorzellen sein. Der HER2-Status der CTCs wurden im Rah-

men der Studie bestimmt, spielte aber beim Studieneinschluss keine Rolle; 76% der rekrutierten Patientinnen wiesen ausschließlich HER2-negative CTCs bei der Screening-Blutentnahme auf.

Die klinische Bedeutung der DTCs im Knochenmark beim frühen Mammakarzinom

Der Nachweis von DTCs im Knochenmark ist ein unabhängiger prognostischer Marker bei Frauen mit primärem Mammakarzinom. Diese Mikrometastasen, die sich als DTCs im Knochenmark nachweisen lassen, können bereits in den allerfrühesten Stadien der Brustkrebserkrankungen entstehen [18]. Klinische Hinweise für diese Hypothese finden sich unter anderem in einer großen Analyse des amerikanischen SEER-Registers, die zeigen konnte, dass von über 100 000 Patienten mit reinem DCIS ca. 500 Patienten an metastasiertem Brustkrebs verstorben sind, ohne vorher an einem invasiven Lokalrezidiv zu erkranken [19]. Walter et al. präsentierten auf dem SABCS 2017 eine Analyse des DTC-Status von 672 Patientinnen, die an reinem DCIS erkrankt sind. Bei 72 Patientinnen (11%) konnten DTCs nachgewiesen werden [20]. Der Nachweis von mind. 2 DTCs/ 2×10^6 mononukleären Knochenmarkszellen war signifikant mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko vergesellschaftet ($p = 0,033$). Auch in Bezug auf das fernrezidivfreie und das gesamte Überleben zeigte sich ein Trend, welcher in Hinblick auf die wenigen Ereignisse allerdings nicht statistisch signifikant war. Nun müssen molekulargenetische Untersuchungen auf Einzelzellebene zeigen, ob die gefundenen DTCs tatsächlich der präinvasiven Läsion entspringen oder ob ggf. kleinste, bereits invasive Anteile für die Tumorzell dissemination verantwortlich sind.

Eine der wenigen aktuell rekrutierenden Studien, die ihren Fokus auf die Tumorzell dissemination ins Knochenmark setzen, ist



das translationale Begleitprogramm der randomisierten GeparX-Studie (NCT02682693, EudraCT 2015-001755-72). Die bisphosphonatbasierten Studien konnten bereits zeigen, dass Zoledronsäure DTCs aus dem Knochenmark sehr effektiv eliminieren kann [21]. Die gemeinsam von den Studiengruppen AGO-B und German Breast Group durchgeführte GeparX-Studie will klären, ob der RANKL-Inhibitor Denosumab eine ähnliche Aktivität aufweist. In dieser Phase-IIb-Studie wird untersucht, ob die Hinzunahme von Denosumab zur neoadjuvanten Chemotherapie die Rate an Komplettremissionen verbessern kann. Gleichzeitig wird in der DTC-Substudie der Knochenmarkstatus evaluiert, um zu prüfen, ob Denosumab die Persistenz von disseminierten Tumorzellen verhindern kann (► **Abb. 3**).

Tumorzelldissemination beim metastasierten Mammakarzinom

Im metastasierten Setting wurden CTCs in mehreren Analysen als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt [2]. Zudem zeigt der CTC-Status unter einer palliativen Chemotherapie das Therapieansprechen frühzeitig an [22]. Der Fokus der aktuellen Studien liegt auf den CTC-basierten Therapieinterventionen [23]. Zwei spannende

Studienprogramme evaluieren derzeit das Potenzial von CTCs in diesem Kontext: Das französische Projekt wird vom Institut Curie in Paris koordiniert, das deutsche von der DETECT-Studiengruppe.

In der CirCe T-DM1-Studie wurde der Einsatz von Trastuzumab-DM1 bei Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom untersucht. Anders als in der TREAT CTC-Studie konnten nur Frauen mit HER2-amplifizierten CTCs an der Studie teilnehmen. 155 zum Teil schwer vorbehandelte Patientinnen wurden gescreent; bei 9,2% wurde mindestens eine HER2-positive CTC detektiert [24]. Von 11 mit T-DM1 behandelten Patientinnen erreichte nur eine von ihnen eine partielle Remission, sodass die Autoren schlussfolgerten, dass der geprüfte therapeutische Ansatz nicht erfolgversprechend ist. Als mögliche Erklärung wurde die sehr niedrige Prävalenz der HER2-amplifizierten CTCs diskutiert: im Median wiesen nur 1,6% der detektierten CTCs einen positiven HER2-Status auf.

In der 2. französischen Studie, STIC CTC (NCT01710605), basiert die Therapiewahl nicht auf den Eigenschaften der CTCs, sondern auf der Zellzahl. Das Ziel ist die Rekrutierung von 994 Patientinnen mit neu diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom, hormonrezeptorpositiv, HER2-negativ, die ihre Erstlinientherapie beginnen sollen. Bei allen Patientinnen wird eine Blutprobe auf CTCs mittels CellSearch®-System vor Therapiebeginn untersucht. Frauen im Kontrollarm erhalten die von ihrem Onkolo-

► **Tab. 1** Tumorzelldissemination bei Mammakarzinom: der aktuelle Wissensstand.

	frühes Mammakarzinom	metastasiertes Mammakarzinom
prognostische Relevanz	ja (Level-I-Evidenz) Sowohl DTCs als auch CTCs sind ein unabhängiger Prognosefaktor für krankheitsfreies und Gesamtüberleben [1, 3]. CTCs vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie korrelieren nicht mit dem Ansprechen [4].	ja (Level-I-Evidenz) Hohe CTC-Zahlen korrelieren mit einem verkürzten progressionsfreien und Gesamtüberleben; anders als beim frühen Mammakarzinom wird hier der Cutoff-Wert von 5 CTCs/7,5 ml Blut verwendet [2].
Therapiemonitoring	potenziell relevant Nachweis von CTCs nach Abschluss der Neoadjuvanz ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert [4]. Bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom korreliert die CTC-Detektion in der Nachsorge 2 und 5 Jahre nach Diagnose mit Prognose [14, 15].	potenziell relevant Erhöhte CTC-Zahlen unter Therapie sagen ein ungünstiges Ansprechen voraus, aber Patientinnen profitierten in den bisherigen Studien nicht von einer frühzeitiger Umstellung auf eine andere Therapie [22].
Therapiewahl basierend auf CTCs/DTCs	unklar kein Benefit der Trastuzumab-Therapie in Patientinnen mit persistierenden CTCs in der TREAT CTC-Studie (allerdings ohne Berücksichtigung des HER2-Status der CTCs) [17]	potenziell relevant kein Benefit der T-DM1-Gabe in Patientinnen mit histologisch HER2-negativer Erkrankung, aber HER2-positiven CTCs [24] Ergebnisse weiterer Studien ausstehend (insb. DETECT-Studienprogramm) [25]

gen empfohlene Therapie (Chemotherapie oder endokrine Therapie). Im Interventionsarm wird die Behandlung durch den CTC-Status bestimmt: Frauen mit ≥ 5 CTCs/7,5 ml Blut erhalten eine Chemotherapie, diejenigen mit < 5 CTCs eine endokrine Therapie. Eine Zwischenanalyse nach Einschluss von 530 Patientinnen ergab, dass der CTC-basierte Ansatz zur Therapieänderung in 38% der Fälle führt. Die Studie rekrutiert nicht mehr, die Überlebensdaten sind ausstehend. Durch die Einführung der CDK4/6-Inhibitoren bleibt allerdings unklar, wie die möglichen Ergebnisse in die klinische Praxis einbezogen werden könnten.

Das weltweit größte Studienprogramm zur Therapieintervention auf der Grundlage von CTCs ist das deutsche DETECT-Projekt, das 2 Phase-III- und 1 Phase-II-Studie umfasst [25] (► **Abb. 4**). Derzeit richtet sich die Systemtherapie im metastasierten Setting nur nach den Eigenschaften des Primärtumors bzw. der Metastase. Im Falle einer Diskrepanz zwischen dem Tumor und den CTCs bleibt der Status der im Blut detektierten Zellen („Liquid Biopsy“) unberücksichtigt. In der DETECT III-Studie wird daher untersucht, ob Frauen mit HER2-negativer, metastasierter Erkrankung, aber mit Nachweis von HER2-positiven CTCs von der Hinzunahme von Lapatinib zur Standardtherapie profitieren. Patientinnen mit ausschließlich HER2-negativen CTCs können im Rahmen der DETECT IV-Studie mit Eribulin bzw. endokriner Therapie mit Ribociclib oder Everolimus behandelt werden.

Die randomisierte DETECT V-Studie richtet sich an Patientinnen mit HER2-positiver, hormonrezeptorpositiver Erkrankung im metastasierten Stadium. Patientinnen erhalten die duale Antikörperblockade in Kombination mit Chemotherapie oder endokriner Therapie. Die Therapieoptionen werden in Kürze um den CDK4/6-Inhibitor Ribociclib erweitert. Die Studie soll klären, ob der CTC-Status diejenigen Patientinnen identifizieren kann, bei denen auf eine Chemotherapie sicher verzichtet werden kann.

Ausblick

Nach aktueller Datenlage besitzen zirkulierende Tumorzellen das Potenzial für einen breiten Einsatz im klinischen Alltag (► **Tab. 1**). Zwei kürzlich veröffentlichte Studien – eine wurde in Deutschland, die andere vorwiegend in den USA durchgeführt – konnten zeigen, dass der Nachweis von CTCs in der Nachsorge nach hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom Patientinnen mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein Spätrezidiv identifizieren kann. In diesem Setting könnte die CTC-Detektion möglicherweise die Entscheidung für oder gegen eine erweiterte endokrine Therapie über das 5. Jahr hinaus erleichtern und zusätzlich das mögliche Erfordernis für eine längere Nachsorge besser einschätzen lassen. Dies muss in künftigen Studien evaluiert werden.

Auch in der metastasierten Situation wird das Potenzial der CTC-basierten Diagnostik deutlich. Der Zusammenhang zwischen dem Nachweis von CTCs unter palliativer Chemotherapie und einem schlechteren Ansprechen wurde bereits mit sehr guter Evidenz belegt. Unklar bleibt jedoch die mögliche therapeutische Konsequenz, die aus der Untersuchung der „liquid biopsy“ abgeleitet werden sollte. Können wir den Phänotyp der CTCs als Grundlage der Therapiewahl nutzen? Benötigen Patientinnen mit hohen CTC-Zahlen eine intensivere Behandlung? Diese Fragen werden derzeit in den deutschen DETECT-Studien geklärt, dem weltweit größten Studienprojekt zu CTC-basierten Therapieinterventionen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Braun S, Vogl FD, Naume B et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 793–802
- [2] Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15: 406–414
- [3] Janni WJ, Rack B, Terstappen LW et al. Pooled Analysis of the Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Primary Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2583–2593
- [4] Bidard FC, Michiels S, Riethdorf S et al. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients Treated by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 560–567
- [5] Park Y, Kitahara T, Urita T et al. Expected clinical applications of circulating tumor cells in breast cancer. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 303–310
- [6] Harb W, Fan A, Tran T et al. Mutational Analysis of Circulating Tumor Cells Using a Novel Microfluidic Collection Device and qPCR Assay. *Transl Oncol* 2013; 6: 528–538
- [7] Saucedo-Zeni N, Mewes S, Niestroj R et al. A novel method for the in vivo isolation of circulating tumor cells from peripheral blood of cancer patients using a functionalized and structured medical wire. *Int J Oncol* 2012; 41: 1241–1250
- [8] Gorges TM, Penkalla N, Schalk T et al. Enumeration and Molecular Characterization of Tumor Cells in Lung Cancer Patients Using a Novel In Vivo Device for Capturing Circulating Tumor Cells. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2197–2206
- [9] Hvichia GE, Parveen Z, Wagner C et al. A novel microfluidic platform for size and deformability based separation and the subsequent molecular characterization of viable circulating tumor cells. *Int J Cancer* 2016; 138: 2894–2904
- [10] Fischer JC, Niederacher D, Topp SA et al. Diagnostic leukapheresis enables reliable detection of circulating tumor cells of nonmetastatic cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 16580–16585
- [11] Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014. doi:10.1093/jnci/dju066
- [12] Janni W, Vogl FD, Wiedswang G et al. Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse—a European pooled analysis. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2967–2976
- [13] Sparano JA, O'Neill A, Alpaugh K et al. Circulating tumor cells (CTCs) five years after diagnosis are prognostic for late recurrence in operable stage II–III breast cancer. *SABCS 2017*; Abstr. GS6-03
- [14] Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K et al. Association of Circulating Tumor Cells With Late Recurrence of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2574
- [15] Janni W, Rack B, Fasching P et al. Persistence of circulating tumor cells in high risk early breast cancer patients five years after adjuvant chemotherapy and late recurrence: Results from the adjuvant SUCCESS A trial. *J Clin Oncol* 2018. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.515
- [16] Aktas B, Weydandt L, Westerwick D et al. Comparison of HER2, estrogen and progesterone receptor expression profiles of primary tumor, synchronous axillary lymph node metastases and circulating tumor cells in early breast cancer patients. *Cancer Res* 2018; 78 (4 Suppl.): PD3-02-PD3-02
- [17] Ignatiadis M, Litieri S, Rothe F et al. Trastuzumab versus observation for HER2 non amplified early breast cancer with Circulating Tumor Cells (EORTC90091-10093, BIG 1-12, Treat CTC): A randomized phase 2 trial. *Ann Oncol* 2018. doi:10.1093/annonc/mdy211
- [18] Hosseini H, Obradovic MM, Hoffmann M et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature* 2016. doi:10.1038/nature20785
- [19] Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015; 1: 888–896
- [20] Walter VP, Taran FA, Wallwiener M et al. Detection of disseminated tumor cells in DCIS patients impacts local recurrence. *SABCS 2017*; Abstr. P1-01–16
- [21] Banys M, Solomayer EF, Gebauer G et al. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in bone marrow and survival: results of a prospective clinical trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 480
- [22] Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3483–3489
- [23] Banys-Paluchowski M, Krawczyk N, Meier-Stiegen F et al. Circulating tumor cells in breast cancer—current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97: 22–29
- [24] Bidard F-C, Cottu P, Dubot C et al. Anti-HER2 therapy efficacy in HER2-negative metastatic breast cancer with HER2-amplified circulating tumor cells: results of the CirCe T-DM1 trial (117P). *Ann Oncol* 2017; 28: v22–v42
- [25] Schramm A, Friedl TW, Schochter F et al. Therapeutic intervention based on circulating tumor cell phenotype in metastatic breast cancer: concept of the DETECT study program. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 271–281