

Brustkrebs-Überwachung nach Ende der Hormontherapie: Bieten zirkulierende epitheliale Tumorzellen eine Entscheidungshilfe?

Katharina Pachmann und Stefan Schuster



dass auch unter einer wirksamen Therapie mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren immer noch Tumorzellen im Körper der Patientinnen verbleiben können, die nach Ende der Therapie wieder aktiv werden und lokal oder als Fernmetastasen zu erneutem Tumorwachstum führen können. Aufgrund der Nebenwirkungen ist bereits bei einer fünfjährigen Hormonblockertherapie die Therapietreue ein Problem, die oft motivierende Gespräche erfordert und es ist nicht klar welche Frauen im Detail von einer längerfristigen Hormontherapie profitieren.

Brustkrebspatientinnen stehen derzeit vor der Frage inwiefern eine weiter geführte Hormontherapie, nach Ablauf von 5 Jahren für sie sinnvoll ist. Statistisch konnte die Frage mittlerweile dahingehend positiv beantwortet werden, dass eine Hormontherapie über 10 Jahre einen Überlebensvorteil von 15 % gegenüber einer Hormontherapie von 5 Jahren bringt. Individuell für die einzelne Patientin ist allerdings noch nicht geklärt wann sich die Weiterführung lohnt. Dieses Problem wurde in der vorliegenden Studie an 36 Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem primärem Brustkrebs untersucht, deren Erstdiagnose im Median sieben Jahre zurücklag. Während der Hormontherapie und im weiteren Verlauf wurde die Zahl der zirkulierenden epithelialen Tumorzellen (CETC) bei jeder Patientin mehrfach bestimmt. Dabei kam es bei zwölf Patientinnen nach Ende der Hormontherapie zu einem Anstieg der CETCs, von denen acht ein Rezidiv erlitten. Bei 24 Patientinnen blieb die

Zellzahl auch nach Ende der Hormontherapie gleich oder sie ging zurück, in dieser Gruppe kam es zu zwei Rezidiven. Der Nodalstatus und die Tumorgroße waren für das Langzeitüberleben nach Ende der Hormontherapie prognostisch nicht relevant. Statistisch am aussagekräftigsten war die Dynamik der CETCs. Der Beobachtungszeitraum nach Ende der Hormontherapie betrug im Median 608 Tage (von 14 bis 2159 Tage).

Auch nach fünf Jahren endokriner Therapie mit Tamoxifen besteht immer noch die Gefahr eines Spätrezidivs für Frauen mit östrogenrezeptorpositiven Tumoren. Die im Jahr 2013 erschienene ATLAS Studie war in ihrem Ergebnis eindeutig: Die zehnjährige Gabe von Tamoxifen ist der fünfjährigen überlegen [1]. Eine längerfristige Gabe des selektiven Östrogenrezeptormodulators bringt einen eindeutigen Überlebensvorteil für Brustkrebspatientinnen. Diese Daten wurden jetzt von der aTTom-Studie [2] bestätigt. Das bedeutet,

Was passiert im Anschluss an die Therapie? Wer profitiert von einer weiterführenden Therapie und für wen ist sie überflüssig? Die Verlaufsmessung zirkulierender epithelialer Tumorzellen (CETC) im Anschluss der Therapie sollte Antworten auf diese Fragen finden.

maintrac® ist eine hochsensitive Methode zur Bestimmung epithelialer Zellen im Blut [3]. Es ist seit langem bekannt, dass aus malignen Tumoren Zellen in das Blut ausgeschwemmt werden können, die zur Fernmetastasierung beitragen [4]. Karzinome sind epithelialen Ursprungs, dementsprechend weisen Zellen, die aus einem Karzinom stammen, epitheliale Oberflächenstrukturen auf, die detektiert werden können. Epitheliale Zellen können aber auch durch verschiedene andere Ereignisse in den Blutkreislauf gelangen. Neben Verletzungen und Verbrennungen können auch inflammatorische Erkrankungen und Operationen hierfür verantwortlich sein. Im Gegensatz zu die-

Patientenpopulation	
Patientenzahl	36
Rezidive	10
Beobachtungszeitraum nach Hormontherapie	Median 608 Tage
Beobachtungszeitraum nach Erstdiagnose	Median 2281 Tage
CETCs	
Anstieg	12
Abfall/Gleichbleibend	24
Tumorgroße	
T1	20
T2>	15
unbekannt	1
Nodalstatus	
N0	24
N1-2	12

Tab. 1: Charakteristika des Patientenkollektivs

sen epithelialen Zellen, die meist rasch wieder aus der Zirkulation entfernt werden, können epitheliale Tumorzellen lange Zeit im Gewebe überdauern [5] und im Blut rezirkulieren [6]. Allerdings handelt es sich bei den im Blut zirkulierenden epithelialen Zellen im Vergleich zu normalen Blutzellen um sehr selten vorkommende Zellen.

Die Methode erlaubt die quantitative Detektion lebender epithelialer Tumorzellen zur Therapieüberwachung bei bereits diagnostizierten Krebspatienten. Entscheidend ist nicht die einmalige Messung, sondern der Verlauf der Zellzahl. Dabei deutet ein Anstieg in der Regel auf eine erhöhte Tumoraktivität hin und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Ein Rückgang der Zellzahl spricht für den Erfolg einer Therapie und eine bessere Prognose. Mittlerweile wurden Studien mit über 600 Patienten publiziert [3, 7–10].

Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurde wiederholt während und nach Abschluss der Hormontherapie die Zahl der im Blut zirkulierenden tumorverdächtigen Zellen gemessen. Eine Zellzahlerhöhung bzw. ein Zellzah-

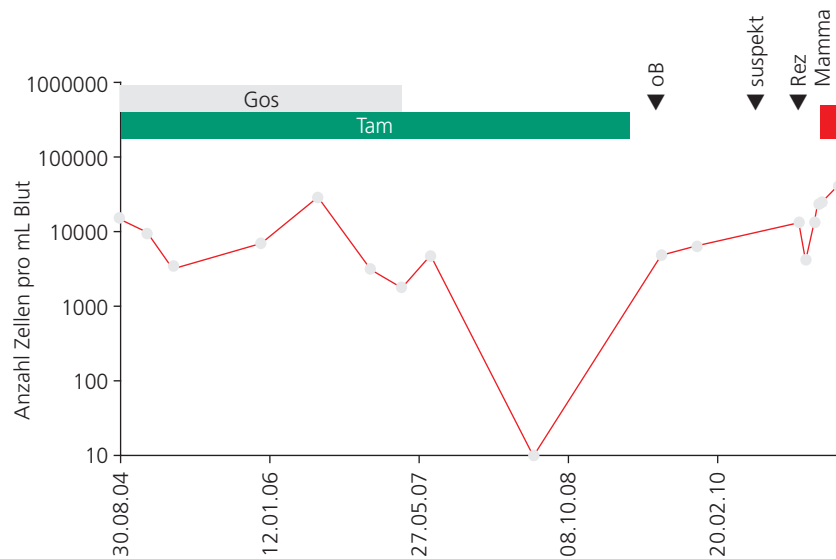


Abb. 1: Verlauf der CETCs bei einer Patientin mit einem invasiv lobulären Karzinom, das neoadjuvant behandelt worden war (ypT1a(m)pN1aM0). Unter kombinierter Goserelin (grau unterlegt) und Tamoxifen (grün) kommt es initial zu einem Rückgang der CETCs, jedoch während der weiteren Kombinationstherapie zu einem Wiederanstieg. Nach Ende der Kombinationstherapie, unter der Monotherapie mit Tamoxifen kommt es zu einem kontinuierlichen Rückgang der CETCs. Erst nach Ende der endokrinen Therapie findet ein Wiederanstieg der CETCs statt. Klinisch ist die Patientin zunächst ohne Befund (oB). Zehn Monate später werden suspekt Änderungen festgestellt, die sich als Rezidiv manifestieren.

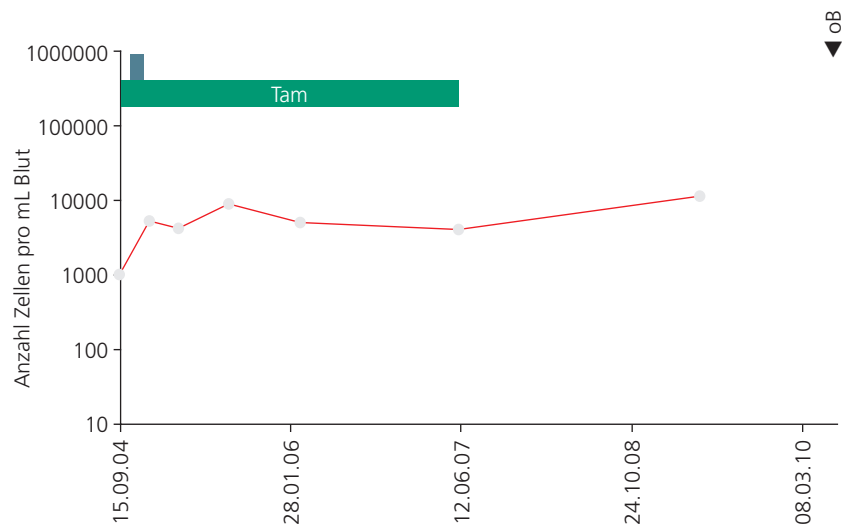


Abb. 2: Verlauf der CETCs bei einer Patientin mit einem invasiv duktalem Karzinom (pT1bpN2aM0). Initial lässt sich ein Anstieg der Zellzahl unter der Radiotherapie (grau unterlegt) beobachten. Anschließend bleibt die Zellzahl unter der weiteren Tamoxifen (grün) weitgehend konstant. In der Nachsorge verblieb die Patientin in kompletter Remission (oB).

labfall war gegeben sobald die Zellzahl sich mindestens um den Faktor fünf veränderte. Die Patientenpopulation bestand aus 36 Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem primärem Brustkrebs, die als Hormon-

blockertherapie Tamoxifen oder einen Aromataseinhibitor erhielten. Die Erstdiagnose lag im Median sieben Jahre zurück. Der Beobachtungszeitraum nach Ende der Hormontherapie betrug im Median 608

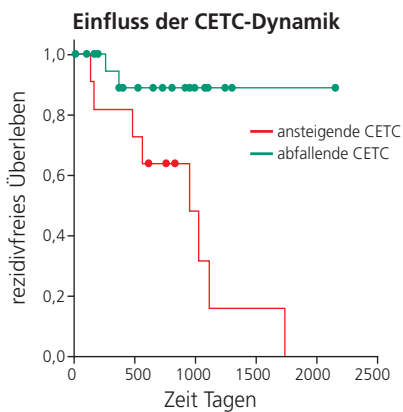


Abb. 3: Kaplan Meier Überlebenskurven von Patientinnen mit ansteigenden (rote Linie) und abfallenden (grüne Linie) CETCs ($p=0,006$).

Tage (von 14 bis 2159 Tage). Weitere Charakteristika des Patientenkollektivs sind in ► Tabelle 1 dargestellt.

Fallbeispiel: steigende CETC-Zahlen

Exemplarisch ist jeweils ein Fall mit ansteigenden und stabilen Zellzahlen nach Ende der endokrinen Therapie aufgeführt. Bei der ersten Patientin, die neoadjuvant vorbehandelt und bestrahlt worden war, zeigten sich unter der fünfjährigen Therapie mit Tamoxifen erhebliche Schwankungen der CETCs (► Abb. 1). Zusätzlich zu Tamoxifen erhielt die Patientin in den ersten beiden Jahren halbjährlich eine Depotgabe mit dem GnRH-Analogen Goserelin. Anschließend kam es unter der alleinigen Tamoxifentherapie zu einer vollkommenen Elimination dieser Zellen aus der Zirkulation. Jedoch bereits vier Monate nach Ende der endokrinen Therapie war die Zellzahl wieder sehr stark angestiegen, obgleich sich bei der Kontrolluntersuchung zum gleichen Zeitpunkt keine verdächtigen Hinweise ergaben. Im Folgenden stiegen die Zahlen weiter an und nach zehn Monaten wurde das manifeste Rezidiv in der Mamma nachgewiesen, das mit Paclitaxel behandelt wurde.

Fallbeispiel: stabile CETC-Zahlen

Die zweite Patientin erhielt eine adjuvante Therapie (► Abb. 2). Unter

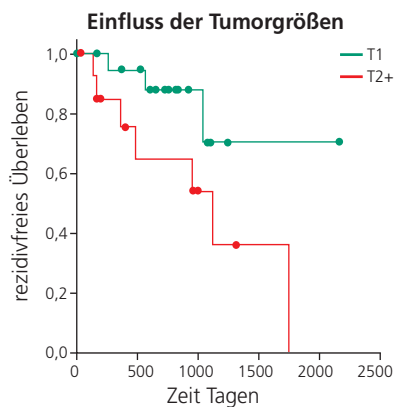


Abb. 4: Kaplan Meier Überlebenskurven von Patientinnen mit T2 und größer (rote Linie) und T1 Tumoren (grüne Linie) ($p=0,058$).

der Bestrahlung kam es zu einem leichten Anstieg der CETCs, insgesamt jedoch bewegte sich die Zellzahl während der dreijährigen Hormontherapie und auch nach deren Abschluss auf einem stabilen Niveau. Die letzte Zellzahlbestimmung fand zwei Jahre nach Ende der Hormontherapie statt. Dabei zeigte sich weiterhin, dass die CETC-Werte der Patientin stabil waren. Ein Jahr später befand sich die Patientin immer noch in kompletter Remission.

Ergebnisse

Das Verhalten der CETCs nach Ende der endokrinen Therapie war hochsignifikant mit dem Rezidivgeschehen verknüpft ($p = 0,006$). Bei zwölf Patientinnen kam es nach Ende der Hormontherapie zu einem Anstieg der CETCs, von denen acht ein Rezidiv erlitten. Bei 24 Patientinnen blieb die Zellzahl auch nach Ende der Hormontherapie gleich oder sie ging zurück. In dieser Gruppe kam es zu zwei Rezidiven. (► Abb. 3).

Anerkannte prognostische Faktoren wie der Nodalstatus und die Tumorgöße wurden miteingefasst. Interessanterweise war in diesem Patientenkollektiv keiner der beiden Werte aussagekräftig für die Prognose nach Ende der Hormontherapie. Während die Tumorgöße zumindest eine Tendenz ($P=0,058$) dahingehend erkennen ließ (► Abb. 4),

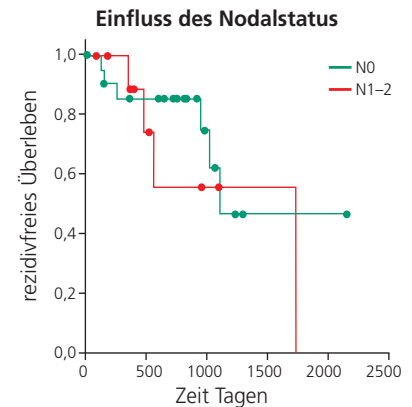


Abb. 5: Kaplan Meier Überlebenskurven von Patientinnen mit (rote Linie) und ohne Lymphknotenbefall (grüne Linie) ($p=0,493$).

dass Tumore größer T1 eine schlechtere Prognose aufwiesen, (wobei nur eine einzige Patientin einen Tumor größer T2 hatte), war der Nodalstatus für das rezidivfreie Überleben nach Hormontherapie in diesem kleinen Kollektiv nicht von Bedeutung (► Abb. 5).

Diskussion

Mit der hier vorgestellten Methode lassen sich bei einer diagnostizierten Krebserkrankung weitestgehend zu jedem Zeitpunkt CETCs nachweisen. Allerdings zeigt sich, dass eine einmalige Bestimmung der zirkulierenden Tumorzellen wenig prognostische Relevanz hat. Ein Teil der Zellen kann über lange Zeit inaktiv sein (Tumor Cell Dormancy). Dass Zellen noch lange nach der Therapie im Blutkreislauf gefunden werden können [11], ist mittlerweile auch von anderen Gruppen nachgewiesen worden [12]. Deshalb erscheint es wichtig, die Patientinnen individuell zu beobachten, insbesondere wenn die Entscheidung ansteht, die endokrine Therapie zu beenden. Eine engmaschige Untersuchung der Patientinnen daraufhin, ob die Zellzahlen nach Ende der Therapie die Tendenz zu einem Wiederanstieg aufweisen, könnte schon frühzeitig auf eine erhöhte Tumoraktivität hindeuten. Die Wiederaufnahme der Tamoxifentherapie kann dann möglicherweise ein Rezidiv verhindern.

Dass der Nodalstatus in dieser Gruppe keine statistische Bedeutung besitzt, überrascht zunächst. Dies könnte allerdings mit der langen Beobachtungszeit zusammenhängen. Nach der Erstdiagnose wurden die Patientinnen im Median ca. sieben Jahre beobachtet. Es ist bekannt, dass Patientinnen mit einem hohem Nodalstatus frühzeitig rezidivieren [13] und deshalb in dem hier untersuchten Patientenkollektiv unterrepräsentiert sind. Das Gleiche gilt höchstwahrscheinlich auch für die Tumorgöße, wobei hier eine Ten-

denz erkennbar ist, dass größere Tumore nach der Hormontherapie eher rezidivieren.

Die Therapie mit Tamoxifen hat sich in den letzten Jahren eindeutig als vorteilhaft für Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs erwiesen. Trotz bekannter Nebenwirkungen wie dem langfristig gesteigerten Risiko für ein Endometriumkarzinom, dem Thromboserisiko und den postmenopausalen Symptomen ist Tamoxifen der Goldstandard in der endokrinen Therapie.

Falls die Nebenwirkungen des Tamoxifens für die Patientinnen nicht mehr erträglich sind, gibt es mit den Aromataseinhibitoren mittlerweile eine weitere Option für die Therapie beim hormonrezeptorpositiven Brustkrebs.

Dabei bietet die CETC Bestimmung den Brustkrebspatientinnen die Möglichkeit durch eine Blutprobe den weiteren Verlauf der Krankheit zu überwachen. Interessanterweise konnten bei Patientinnen die unregelmäßig Tamoxifen einnahmen, Schwankungen in der Zellzahl fest-

Relevanz der CETCs während der Tamoxifen Therapie

Tamoxifen und Aromataseinhibitoren sind in der Therapie bei Brustkrebspatientinnen anerkannter Standard. Allerdings kommt es trotz nachgewiesenem positivem Hormonrezeptorstatus zu Rezidiven. Abhängig von der jeweiligen Literatur schwanken die Zahlen z.T. sehr stark. Gründe für die Tamoxifenresistenz können verschiedener Genese sein. Es existiert eine Vielzahl von Hypothesen und Theorien warum bei hormonrezeptorpositiven Brustkrebspatientinnen eine Tamoxifentherapie nicht erfolgreich verläuft [14]. So konnten verschiedene Mechanismen der Tumorzellen beobachtet werden, wie sie die hemmende Wirkung von Tamoxifen umgehen können. Das Spektrum reicht von Hypersensitivität gegenüber Östrogen über die Verlagerung weg vom östrogenabhängigen Signaltransduktionsweg bis hin zu verschiedenen Mutationen des Östrogenrezeptors. Diese Rezeptormutationen sind z.T. konstitutiv aktiv, d.h. sie brauchen keine Stimulation durch einen Liganden, sondern sind auch ohne ihn aktiv. Zusätzlich können tumorunabhängige Einflussfaktoren eine wichtige Rolle spielen, wie Modifikationen des CYP2D6-Gens, das für die Metabolisierung von Tamoxifen verantwortlich ist. Beispielsweise kann ein bestimmter Polymorphismus von CYP2D6 die Verstoffwechslung von Tamoxifen zu Endoxifen, der eigentlichen Wirkform, hemmen. Versuche die Tamoxifenresistenz vorherzusagen gibt es relativ viele, allerdings konzentrieren sich diese oftmals auf einzelne molekularbiologische/genetische Marker.

Bereits im Jahr 2010 wurde eine Studie publiziert die den Abfall oder Anstieg der zirkulierenden epithelialen während einer Tamoxifentherapie als prognostisch relevant für den Erfolg der Therapie beschrieb [9]. Die Patienten wurden mit Hilfe der hier beschriebenen maintrac® Methodik auf CETCs untersucht. Insgesamt wurden bei 175 Patienten mit primärem Brustkrebs unter adjuvanter Hormontherapie die CETCs gemessen und bis zu 5 Jahre nachverfolgt.

Für 147 Patienten konnte die Dynamik der CETCs zum klinischen Verlauf korreliert werden. Als signifikant angesehen wurde ein Anstieg bzw. Rückgang der Zellzahl um den Faktor 10. Dabei kam es in der Gruppe mit abfallenden Zellzahlen (66 Patienten) zu zwei Rezidiven, in der Gruppe mit geringfügigen Veränderungen (23 Patienten) zu drei Rezidiven und bei ansteigenden Zellzahlen (58 Patienten) zu 21 Rezidiven. Dieser Zusammenhang war hoch signifikant. Neben dem Anstieg der CETCs ($p = 0,0001$) war der Nodalstatus ($p = 0,005$) der einzige weitere Faktor der eine prognostische Relevanz bezogen auf die Rezidivrate besaß.

Verglich man die Rezidivrate der abfallenden und ansteigenden CETCs, dargestellt im Kaplan-Meier (► Abb. 6), Plot war der Unterschied zwischen den beiden Populationen ebenfalls hochsignifikant ($p = 0,001$).

Folgende Möglichkeiten können sich aus diesen Erkenntnissen ergeben: Ein Austausch von Tamoxifen durch Aromataseinhibitoren bei steigenden Zellzahlen wäre sinnvoll. Frühzeitig kann auf ein drohendes Rezidiv reagiert werden. Zusätzlich können die Patientinnen auf die Sinnhaftigkeit der endokrinen Therapie hingewiesen werden. Eine individuelle, auf den Patienten maßgeschneiderte Kontrolle der Therapie ist somit auch während der endokrinen Therapie möglich.

Patientenpopulation	
Patientenzahl	175
Durchschnittsalter	55
Tumorgroße	
T1	91
T2>	67
unbekannt	17
Nodalstatus	
N0	103
N1>	56
unbekannt	16
Hormonrezeptorstatus	
Negativ	9
Positiv	155
unbekannt	11

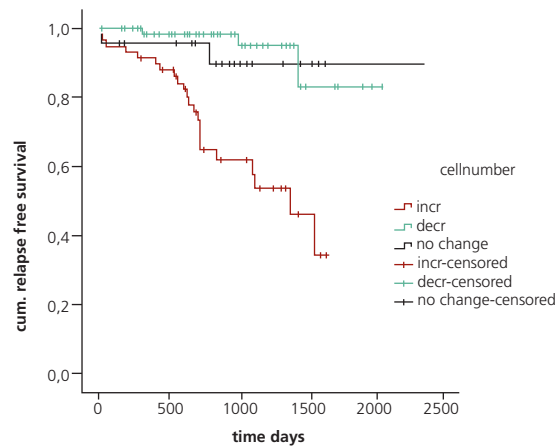


Abb. 6: Kaplan Meier Überlebenskurven von Patientinnen mit ansteigenden (rote Linie), gleichbleibenden (schwarze Linie) und abfallenden (grüne Linie) CETCs während der Tamoxifentherapie ($p=0,0001$).

gestellt werden. Dies ist ein mögliches Indiz dafür, dass eine Wiederaufnahme der Hormontherapie durchaus sinnvoll bei steigenden Zellzahlen sein könnte. Bei der Verwendung von der CETC-Messung in der Routine nach Beendigung der Hormontherapie, sollten ansteigende Zellzahlen zu weiteren diagnostischen Maßnahmen führen, um frühzeitig eine Intervention einleiten zu können. Weitere Studien sollten klären, ob eine Wiederaufnahme der Hormontherapie bei ansteigenden Zellzahlen einen Vorteil bringt. Die maintrac® Bestimmung bildet eine Grundlage mit deren Hilfe Patientinnen und Therapeuten eine individuelle Entscheidung treffen können, ob sie nach fünf Jahren Hormontherapie diese weiterführen wollen.

Literatur:

1. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9869):805–16.

- Gray RG. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:suppl; abstr 5.
- Pachmann K, Camara O, Kavallaris A, Krauspe S, Malarski N, Gajda M, et al. Monitoring the Response of Circulating Epithelial Tumor Cells to Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Allows Detection of Patients at Risk of Early Relapse. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1208–15.
- Fidler IJ. Timeline: The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jun;3(6):453–8.
- Chambers A, Naumov G, Vantuyghem S, Tuck A. Molecular biology of breast metastasis: Clinical implications of experimental studies on metastatic inefficiency. *Breast Cancer Res*. 2000 Jul 21;2(6):1–8.
- Pachmann K. Longtime Recirculating Tumor Cells in Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 1;11(15):5657–8.
- Camara O, Rengsberger M, Egbe A, Koch A, Gajda M, Hammer U, et al. The relevance of circulating epithelial tumor cells (CETC) for therapy monitoring during neoadjuvant (primary systemic) chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol*. 2007 Aug 13;18(9):1484–92.
- Lobodasch K, Fröhlich F, Rengsberger M, Schubert R, Dengler R, Pachmann U, et al. Quantification of circulating tumour cells for the monitoring of adjuvant therapy in breast cancer: An increase in cell number at completion of therapy is a predictor of early relapse. *The Breast*. 2007 Apr;16(2):211–8.

- Pachmann K, Camara O, Kohlhase A, Rabenstein C, Kroll T, Runnebaum IB, et al. Assessing the efficacy of targeted therapy using circulating epithelial tumor cells (CETC): the example of SERM therapy monitoring as a unique tool to individualize therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Aug 8;137(5):821–8.
- Pachmann K, Camara O, Kroll T, Gajda M, Gellner AK, Wotschadlo J, et al. Efficacy control of therapy using circulating epithelial tumor cells (CETC) as "Liquid Biopsy": trastuzumab in HER2/neu-positive breast carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Jul 8;137(9):1317–27.
- Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*. 1971 Feb 1;133(2):275–88.
- Meng S. Circulating Tumor Cells in Patients with Breast Cancer Dormancy. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 15;10(24):8152–62.
- Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 Nov 1;52(9):1551–7.
- Rastelli F, Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. *Tumori*. 2008 Jun;94(3):370–83.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Katharina Pachmann
Dr. rer. nat. Stefan Schuster
Labor Pachmann
Kurpromenade 2
95448 Bayreuth
Tel.: +49 (0)921/850 200

Dr. med.
Katharina Pachmann



Dr. rer. nat.
Stefan Schuster



BEQUEM UND EINFACH

Alle CME Artikel finden Sie online auf unserem neuen CME-Portal unter www.cme.mgo-fachverlage.de!