



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Campus Innenstadt

Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

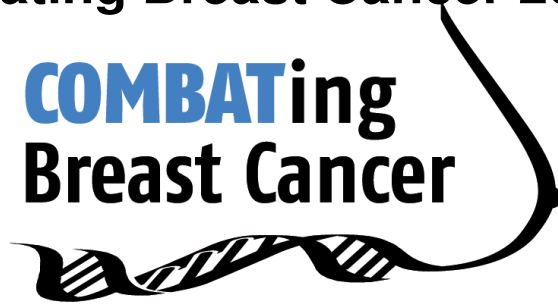


Targeting circulating tumor cells

Warum, wie, wann, wie lange?

Combating Breast Cancer 2009

COMBATing
Breast Cancer



Brigitte Rack

Universitätsfrauenklinik der LMU

Direktor: Prof. Friese





Campus Innenstadt

Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Mögliche therapeutische Implikationen von Minimal Residual Disease in der Klinik

- Selektion von Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko
- Therapiemonitoring zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung
- Möglichkeit der Phänotypisierung
- MRD als therapeutisches Target

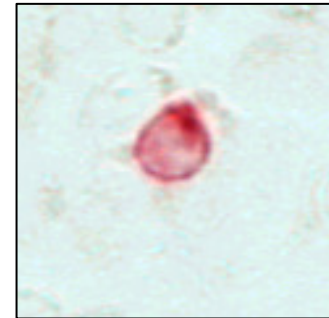


KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Campus Innenstadt
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Targeting Minimal Residual Disease



- Warum? Prognostische Relevanz isolierter Tumorzellen
- Wann? Optimaler Zeitpunkt einer MRD-basierten Intervention
- Wie? Therapeutische Interventionsmöglichkeiten



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Campus Innenstadt
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Wo alles begann: Isolierte Tumorzellen im Knochenmark





KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Campus Innenstadt

Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer

Stephan Braun, M.D., Florian D. Vogl, M.D., Bjørn Naume, M.D.,
Wolfgang Janni, M.D., Michael P. Osborne, M.D., R. Charles Coombes, M.D.,
Günter Schlimok, M.D., Ingo J. Diel, M.D., Bernd Gerber, M.D.,
Gerhard Gebauer, M.D., Jean-Yves Pierga, M.D., Christian Marth, M.D.,
Daniel Oruzio, M.D., Gro Wiedswang, M.D., Erich-Franz Solomayer, M.D.,
Günther Kundt, M.D., Barbara Strobl, M.D., Tanja Fehm, M.D.,
George Y.C. Wong, Ph.D., Judith Bliss, M.Sc., Anne Vincent-Salomon, M.D.,
and Klaus Pantel, M.D.*

ABSTRACT

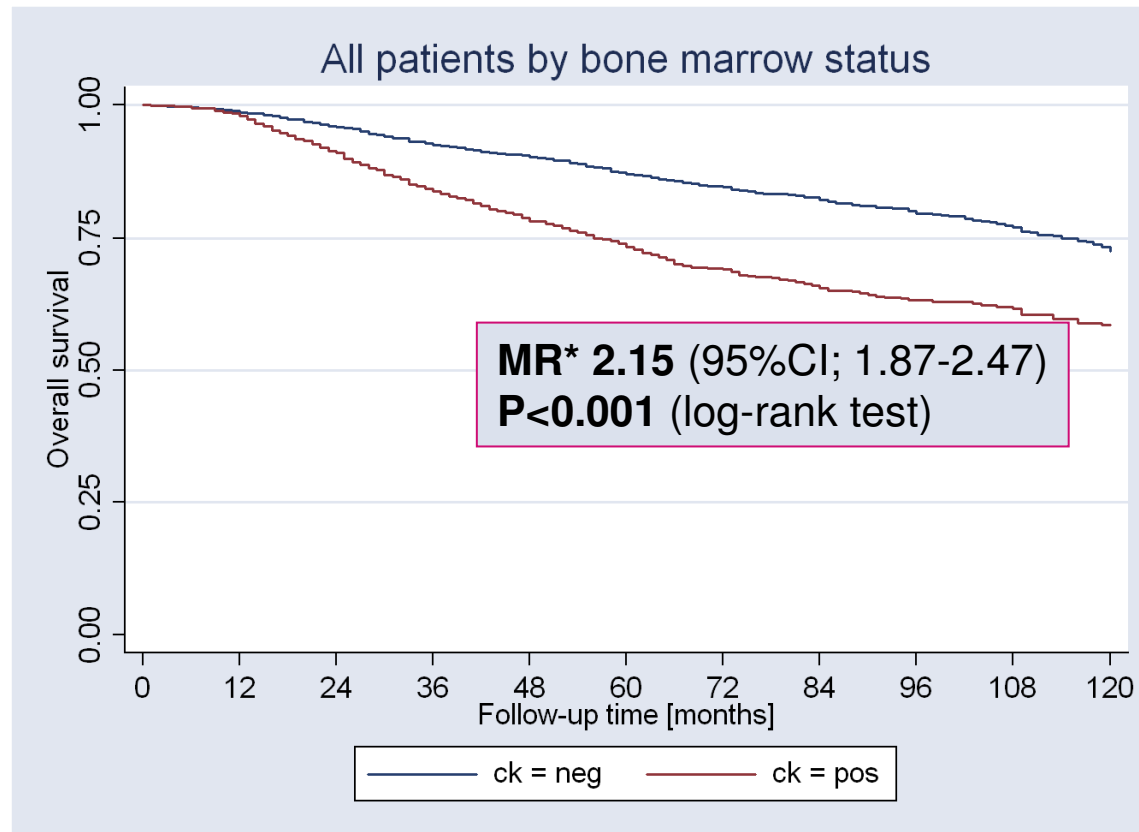
BACKGROUND

We assessed the prognostic significance of the presence of micrometastasis in the bone marrow at the time of diagnosis of breast cancer by means of a pooled analysis.

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria (S.B., C.M.); Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital, Merano, Italy (F.D.V.); Department of Oncology, Norwegian Radium Hospital, Oslo (B.N.); Department of Obstetrics and Gynecology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany (W.J., B.S.); Department of Surgery, New York Presbyterian Hospi-

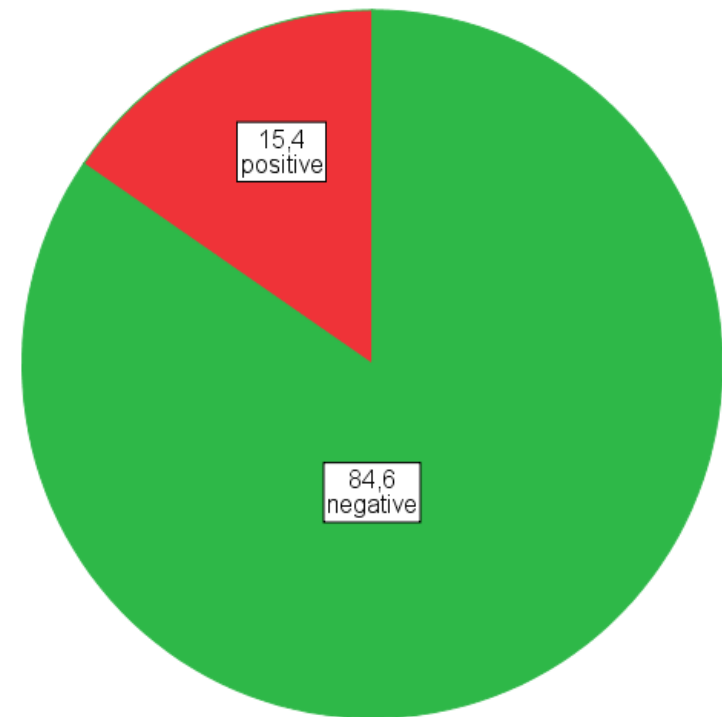


Gepoolte Analyse der Knochenmarkspunktionen bei Primärdiagnose aus 9 Zentren (n=4.703)



Nachweis der Tumorzellpersistenz bei Patientinnen in der rezidivfreien Nachsorge

- 726 Patientinnen aus 3 akademischen Zentren
- Nachweis von gestreuten Tumorzellen in 15,4% der Fälle 32 Monate nach Erstdiagnose
- Keine Korrelation positiver Nachpunktionsbefunde mit primärer Tumorgroße, Nodalstatus, Grading und HR-Status
- Mediane Nachbeobachtungszeit 54.5 Monate (std 25,1 Monate)

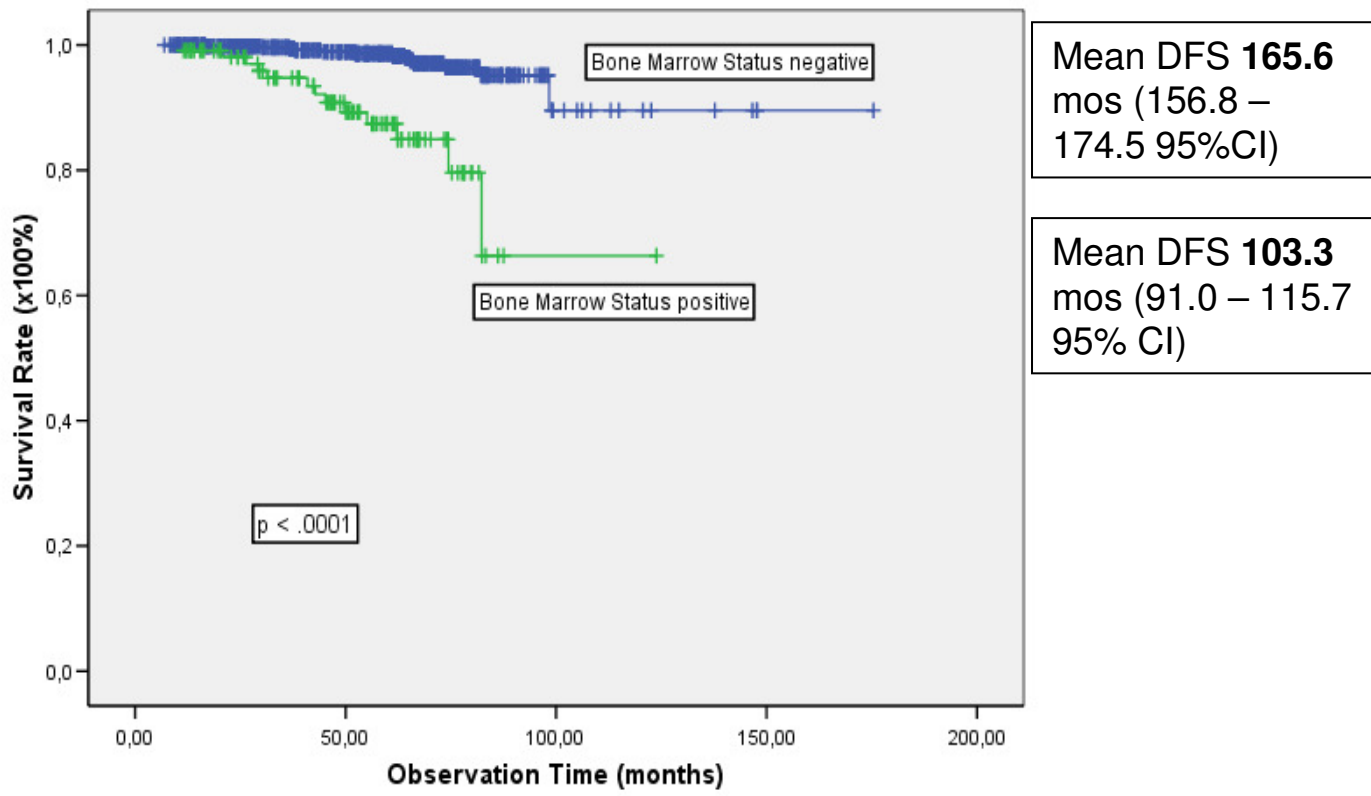


B
f



Gepoolte Analyse der Knochenmarkspunktionen in der rezidivfreien Nachsorge (n=726)

Breast Cancer Specific Overall Survival





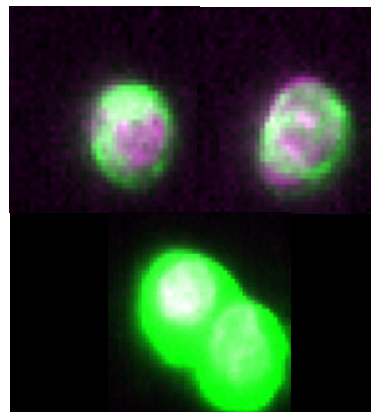
KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Campus Innenstadt
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Möglichkeit zur Risikoeinschätzung und zum Therapiemonitoring?

Isolierte Tumorzellen im Blut





Campus Innenstadt

Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Zirkulierende Tumorzellen im peripheren Blut beim metastasierten Mammakarzinom

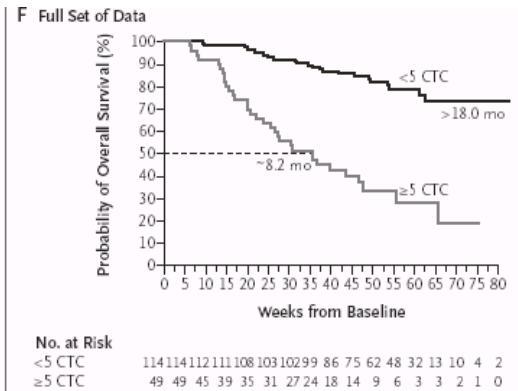
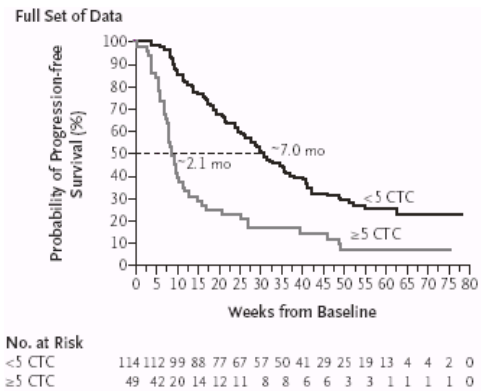
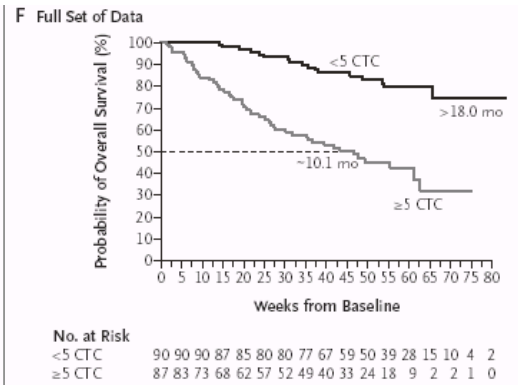
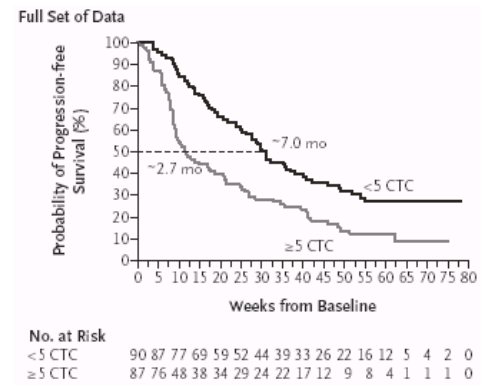
- Untersuchung von 177 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom
- Nachweis von CK-positiven CD45-negativen CTC im peripheren Blut mittels semiautomatisiertem System (Veridex)
- Untersuchung vor Therapiebeginn und nach 4,5 Wochen (Spanne 1,4 - 16,9)
- In der multivariaten Analyse Anzahl CTC als stärkster prognostischer Faktor

Cristofanilli, NEJM 2004. 351:781-791

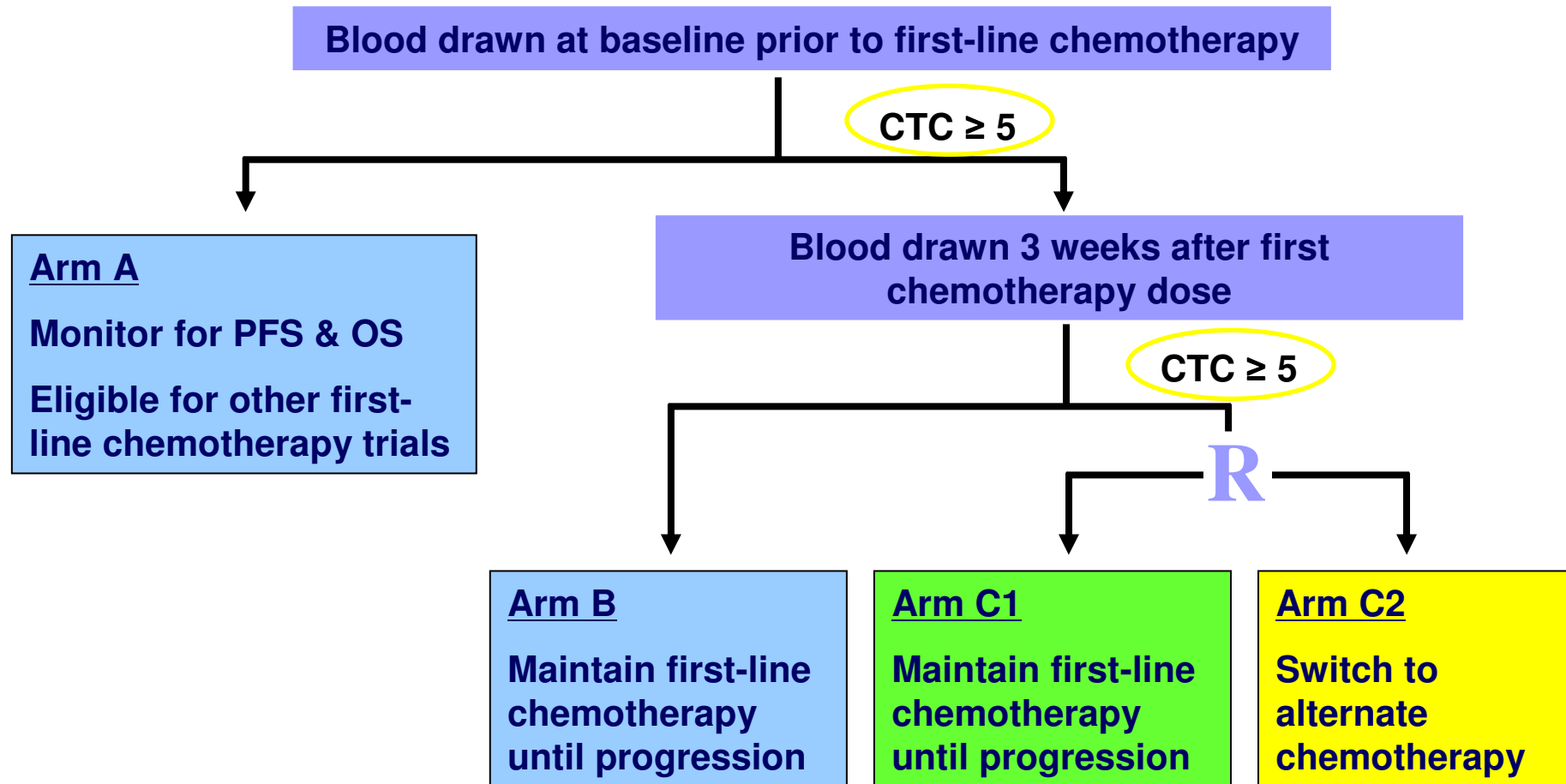




CTCs als prognostischer Marker beim metastasierten Mammakarzinom



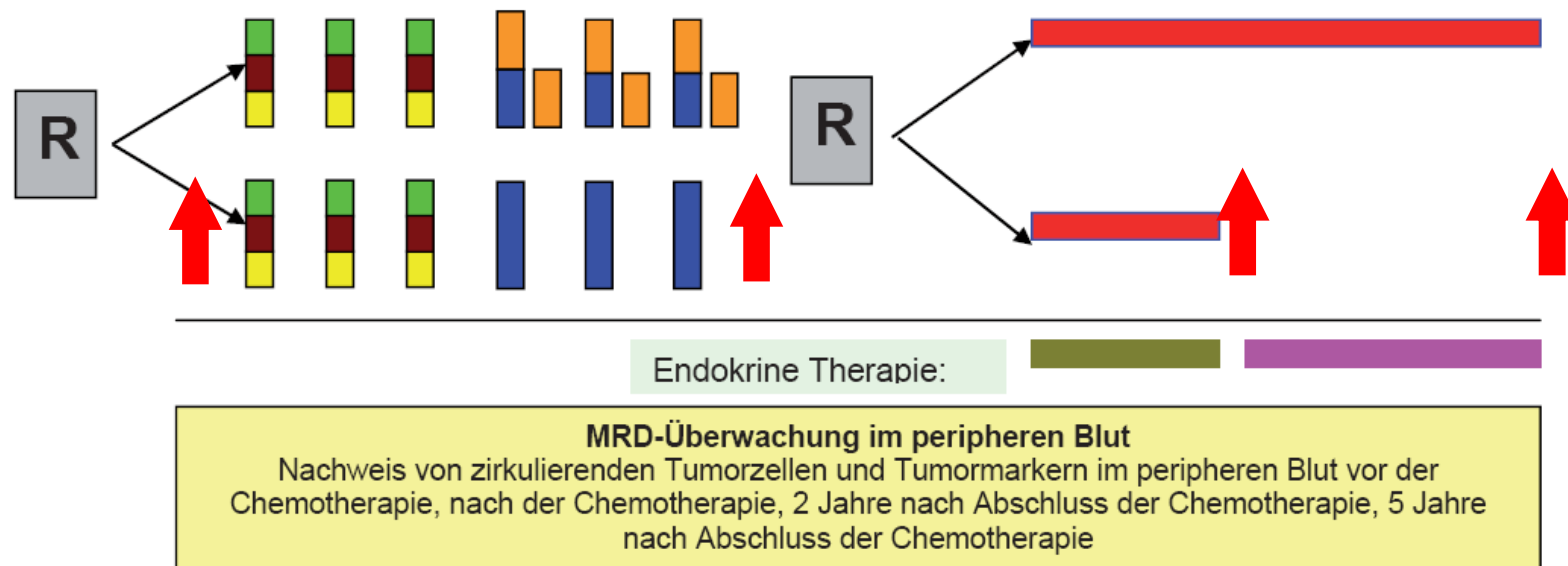
Therapieintervention bei MBC - SWOG S0500



SUCCESS-Studien Design

(Simultaneous Study of Docetaxel-Gemcitabine Combination adjuvant treatment, as well as Extended Bisphosphonate and Surveillance-Trial)

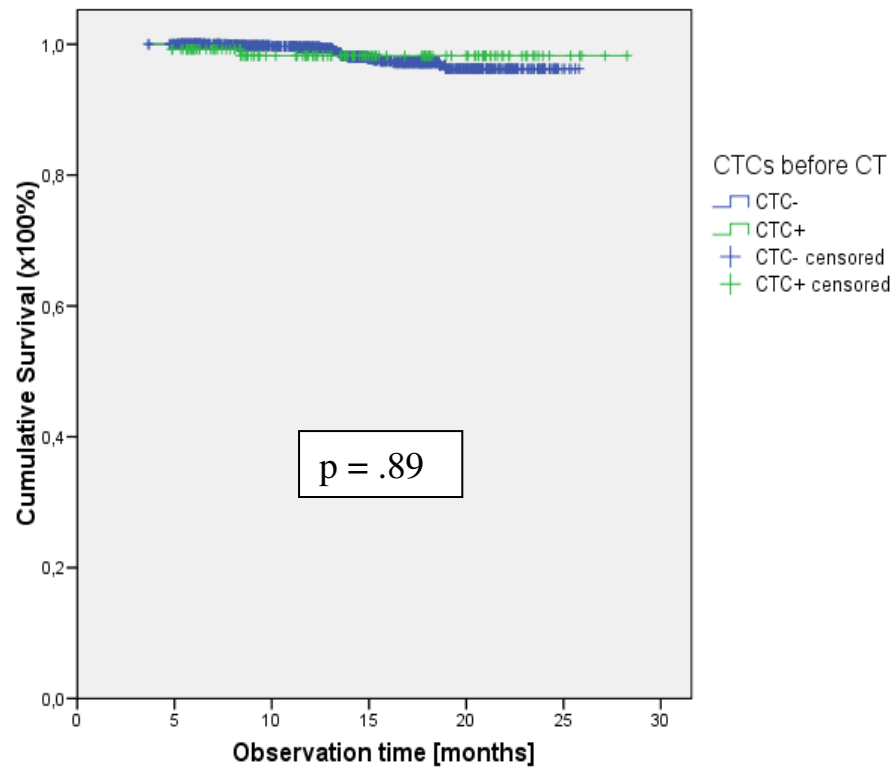
An initiative of the ADEBAR-Study Group



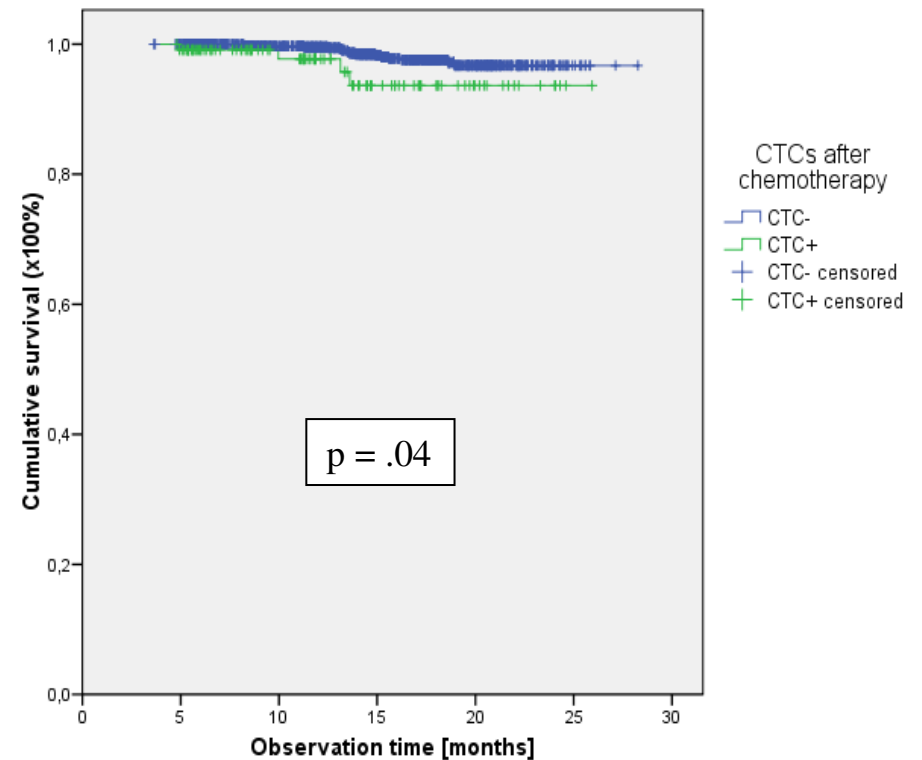
- 2x2 faktorielles Design
- Hochrisiko N0 und N+ Patientinnen
- n=3.658 Patientinnen
- Abnahme von 60ml Blut zu 4 verschiedenen Zeitpunkten



CTCs vor und nach Chemotherapie (n = 1.500) Rezidivfreies Überleben



CTCs vor Chemotherapie

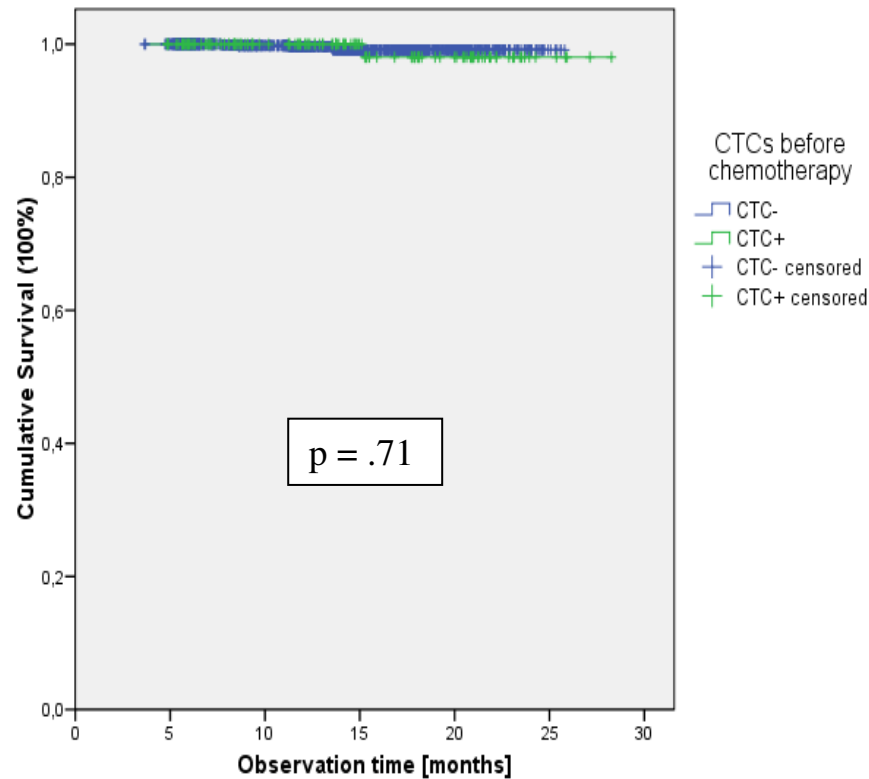


CTCs nach Chemotherapie

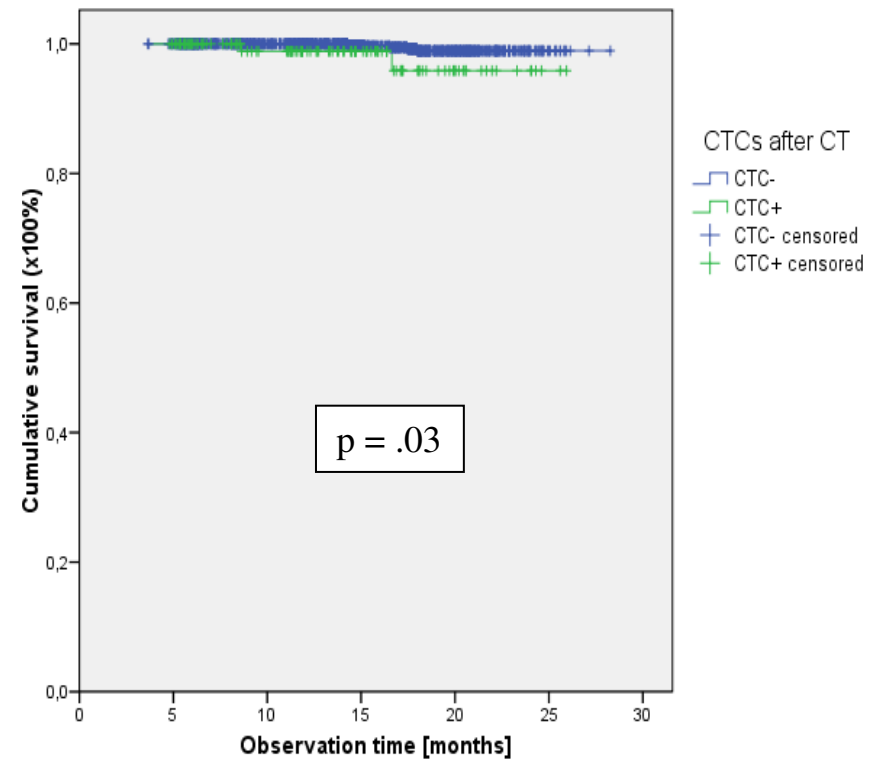
Rack et al., ASCO 2008



CTCs vor und nach Chemotherapie (n = 1.500) Gesamtüberleben



CTCs vor Chemotherapie



CTCs nach Chemotherapie

Rack et al., ASCO 2008

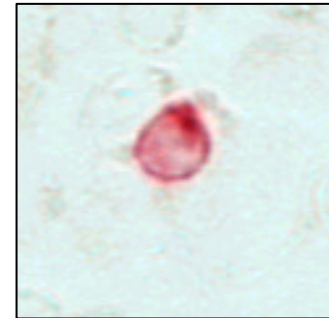


KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Campus Innenstadt
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Targeting Minimal Residual Disease



- Warum? Prognostische Relevanz isolierter Tumorzellen
- Wann? Optimaler Zeitpunkt einer MRD-basierten Intervention
- Wie? Therapeutische Interventionsmöglichkeiten



Campus Innenstadt

Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Optimaler Zeitpunkt der MRD-Diagnostik

- Marker, der zu allen Zeitpunkten der Erkrankung verfügbar ist
- Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark bei tumorfreien Patientinnen bis zu 15 Jahre nach Erstdiagnose
- Nachpunktionsstudie zeigt prognostische Relevanz für die ersten 5 Jahre nach Erstdiagnose (Janni et al.)
- Selektion von Risikopatientinnen in der rezidivfreien Nachsorge, die möglicherweise von einer zusätzlichen Therapie profitieren
- Therapiemonitoring in der (neo)adjuvanten und metastasierten Situation

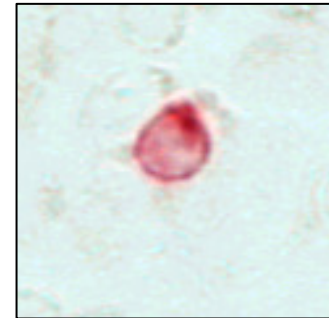


KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Campus Innenstadt
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

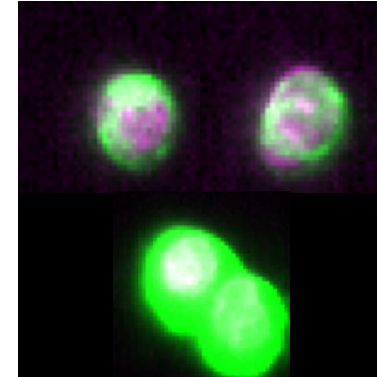


Targeting Minimal Residual Disease



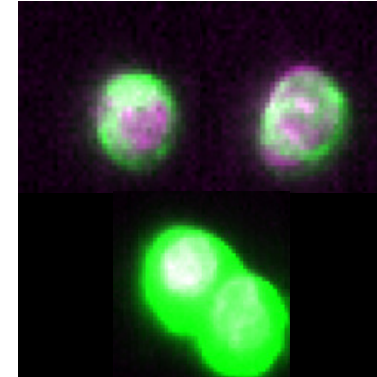
- Warum? Prognostische Relevanz isolierter Tumorzellen
- Wann? Optimaler Zeitpunkt einer MRD-basierten Intervention
- Wie? Therapeutische Interventionsmöglichkeiten

Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target



- Chemotherapie
- Bisphosphonate
- Targeted Therapies
- Endokrine Therapie

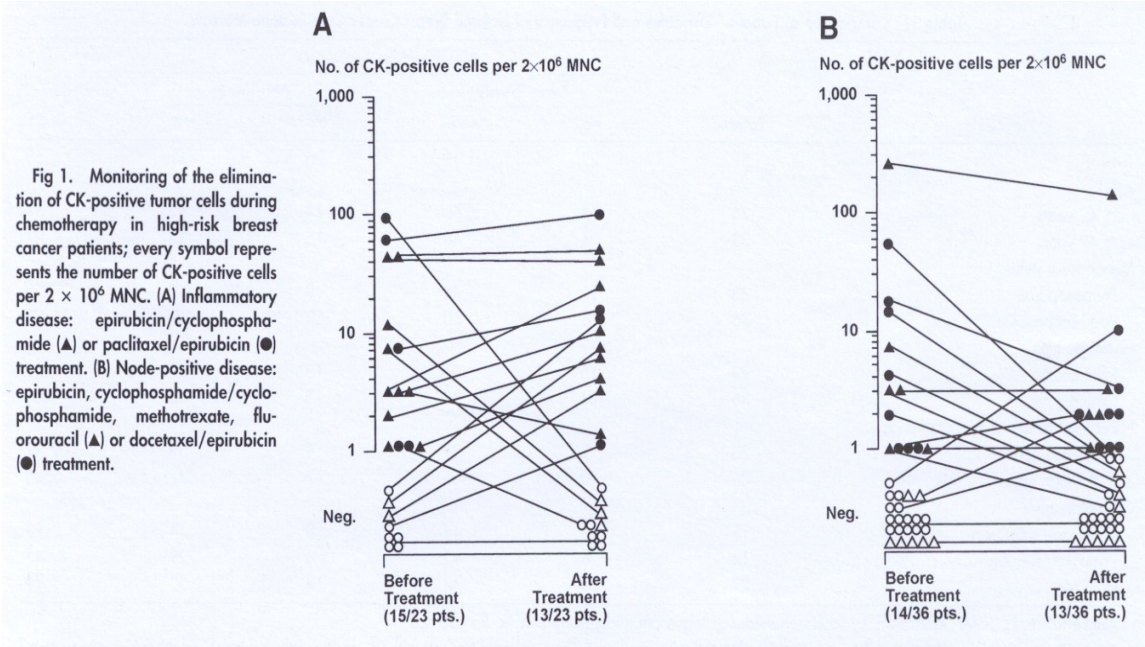
Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target



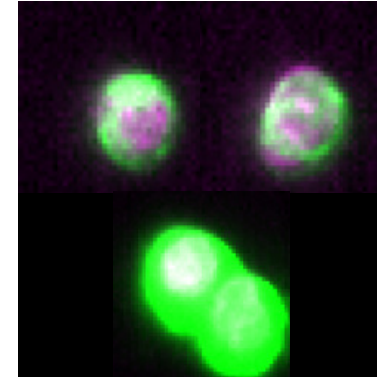
- Chemotherapie
- Bisphosphonate
- Targeted Therapies
- Endokrine Therapie

Effekt der Chemotherapie auf gestreute Tumorzellen

- 59 Patienten mit inflammatorischem (n = 23) oder fortgeschrittenem (> 4 LK) Mammakarzinom (n = 36)
- Therapie mit anthrazyklin- und taxanhaltigen Regimen
- Gestreute Tumorzellen bei 49 % (n=29) der Pat.vor und 44 % (n=26) nach Chemotherapie



Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target

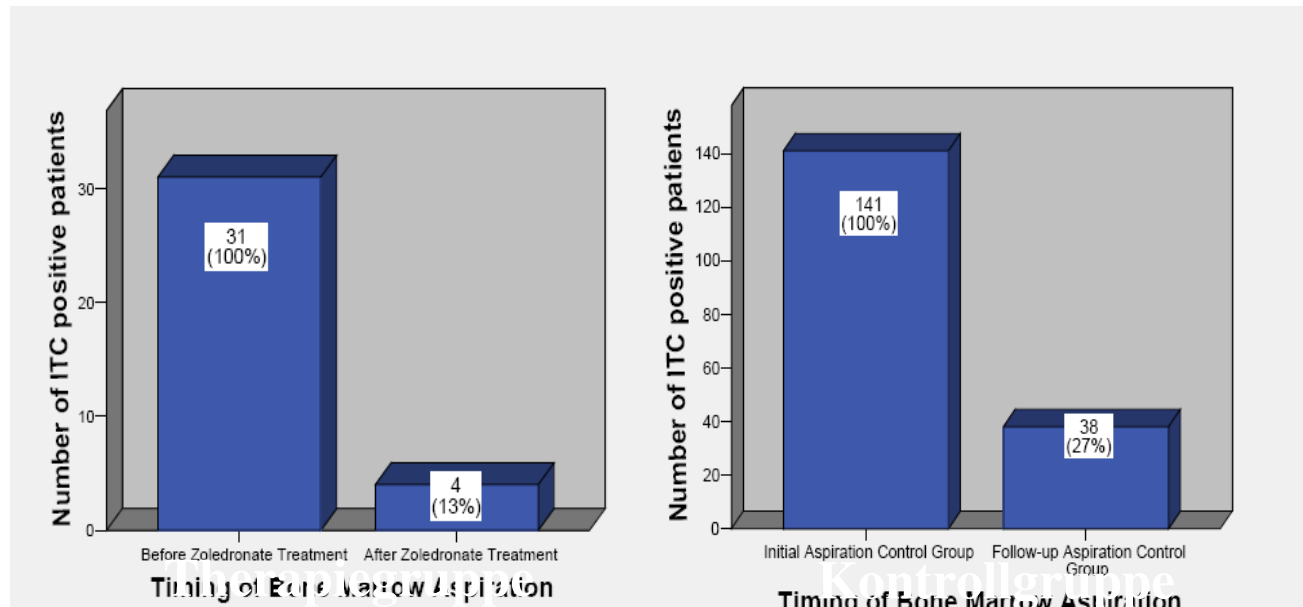


- Chemotherapie
- **Bisphosphonate**
- Targeted Therapies
- Endokrine Therapie



Pilotstudie zur Wirksamkeit von Zoledronat auf DTC im KM

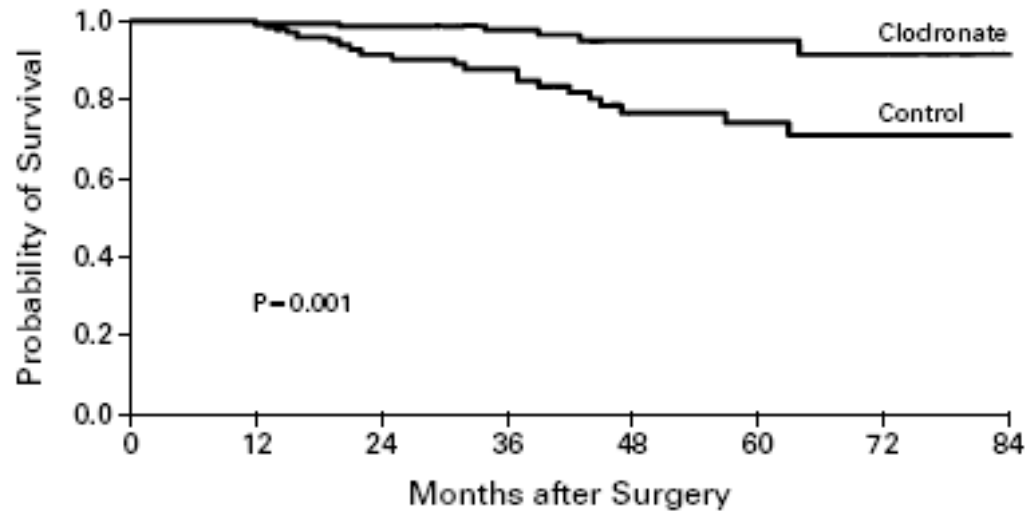
- Vergleich der 31 therapierten Pat. mit 172 Pat. ohne Bisphosphonattherapie
- Bessere Elimination von TZ unter Bisphosphonat (13% vs. 27% mit persistierenden Zellen)
- In der Therapiegruppe signifikante Reduktion der Zellzahl zwischen erster und zweiter Punktion ($p = 0,02$)





Bisphosphonate in der Adjuvanz Diel-Studie

- 1600mg Clodronat p.o. tgl. über 2 Jahre vs. nil
- 302 Pat. pT1-4 N0-2 mit Nachweis disseminierter Tumorzellen
- Reduzierte Inzidenz ossärer und viszeraler Fernmetastasen (p=0,003)
- Nach einem FU von 103 Monaten weiterhin reduzierte Mortalität (p= 0,049)



NO. OF PATIENTS								
Clodronate	157	143	126	80	45	28	17	10
Control	145	142	100	62	38	28	10	5

Phase II Pilotstudie zur Wirksamkeit von Zoledronat beim Nachweis von DTC im Knochenmark in der Adjuvanz

Tumorzellpositivität



Zoledronat, 2 Jahre Kontrolle
(Apoptose, erhöhte Potenz)

Tumorzellstatus
12 und 24 Mo.

Uni-Frauenklinik Tübingen

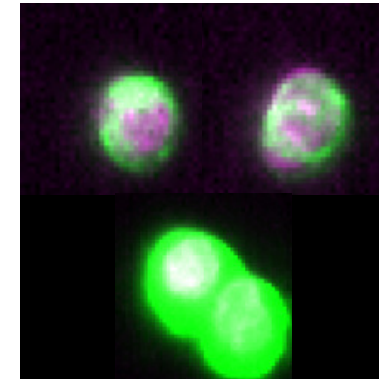
Hannover, München, Bielefeld

Geplante Rekrutierung von 100 Patientinnen

Status: Studie geschlossen

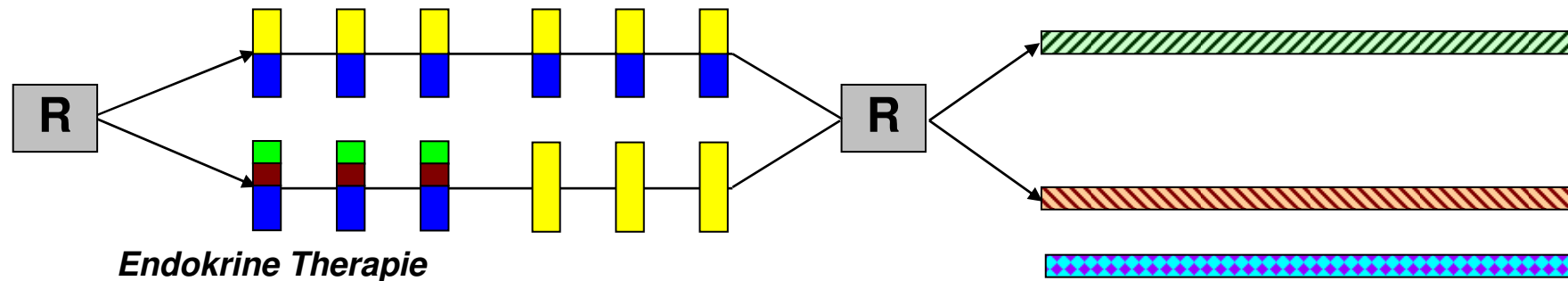


Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target



- Chemotherapie
- Bisphosphonate
- Targeted Therapies
- **Endokrine Therapie**

Endokrine Therapie



MRD-Überwachung im peripheren Blut



Prämenopausale Frauen: Tamoxifen 20 mg qid p.o.x 5 a



Postmenopausale Frauen ohne zirkulierende Tumorzellen: Exemestan qid p.o.x 5 a



Postmenopausale Frauen mit zirkulierenden Tumorzellen:

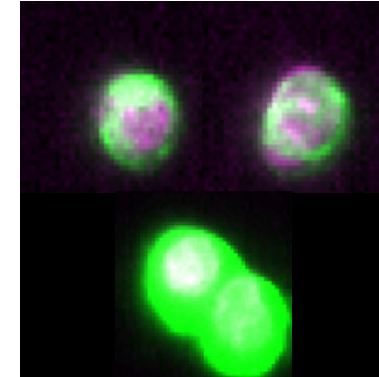


Randomisation zu Exemestan qid p.o.x 5 a oder
Tamoxifen 20mg qid p.o.x 2a und Switch zu Exemestan qid p.o.x 3a



GnRH x 2 a bei prämenopausalen Frauen und weiteren Kriterien wie im Protokoll beschrieben

Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target



- Chemotherapie
- Bisphosphonate
- **Targeted Therapies**
- Endokrine Therapie

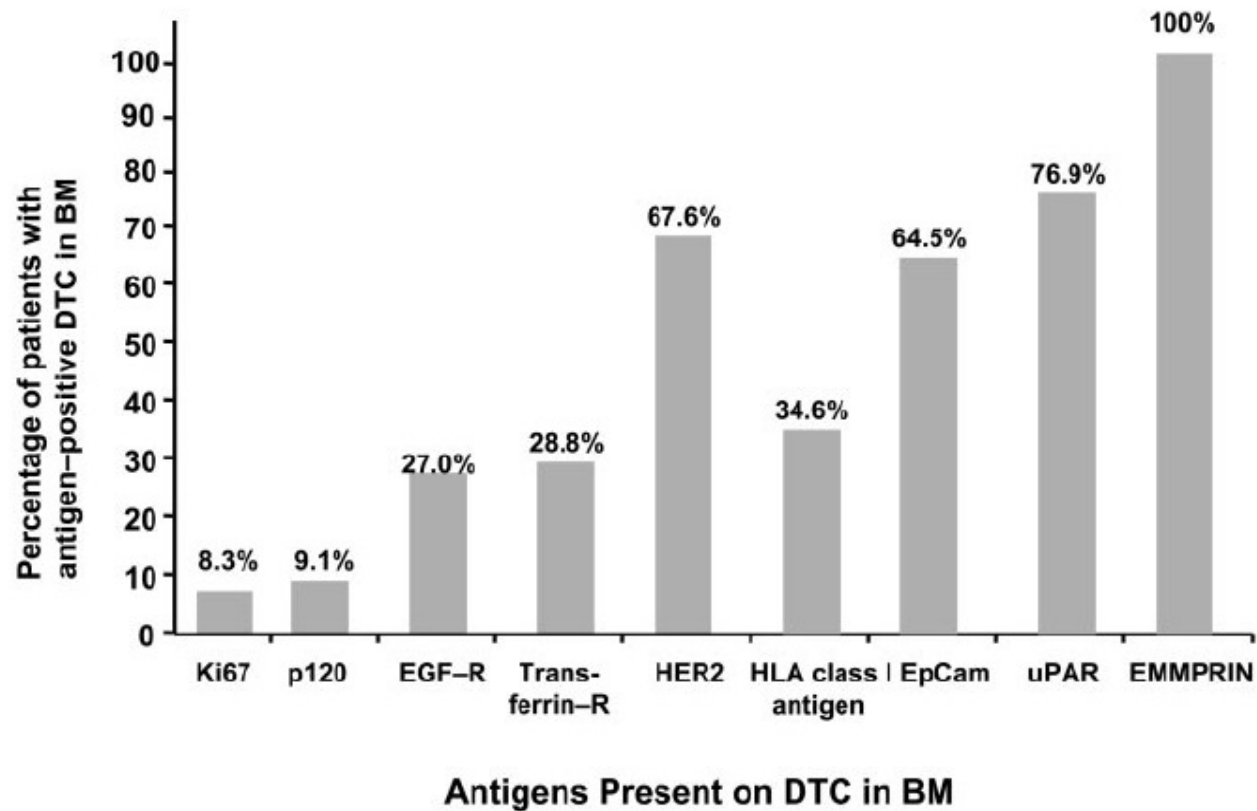


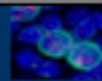
KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Campus Innenstadt
Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Biologische Eigenschaften von DTC – Möglichkeit zur Real-time Biopsy





HER2 Status Primärtumor n=252

Method	N	HER 2 negativ	HER2 positiv	HER2 unbek. / 2+
<u>Adnagen</u>				
- CTC <u>pos</u>	88	58 (45%)	21 (30%)	9 (36%)
- HER2. <u>pos</u> CTC	41	28 (48%)	8 (38%)	5 (56%)
<u>Cell search_1</u>				
- CTC <u>pos</u>	180	117 (82%)	44 (61%)	19 (32%)
-HER2. <u>pos</u> CTC	58	31 (27%)	22 (50%)	5 (26%)
-HER2 <u>pos.</u> CTC*	67	36 (31%)	24 (54%)	7 (37%)
<u>Cell search_5</u>				
- CTC <u>pos</u>	133	84 (59%)	36 (50%)	46 (13%)
- HER2. <u>pos</u> CTC	52	27 (32%)	20 (56%)	5 (38%)
- HER2 <u>pos</u> CTC*	61	32 (38%)	22 (61%)	7 (54%)

* HER2 amplifiziert oder Score 3+



Campus Innenstadt

Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe



Take Home Messages

- Persistenz isolierter Tumorzellen in Knochenmark und Blut über lange Zeit nachweisbar.
- Prognostische Bedeutung von ITC im Knochenmark zum Zeitpunkt der Primärdiagnose und in der Nachsorge etabliert (LOE I).
- Mehrere Studien belegen auch eine prognostische Relevanz von CTCs im Blut.
- Marker zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung verfügbar, v.a. interessant in der rezidivfreien Nachsorge.
- Möglicher klinischer Einsatz von MRD
 - zur besseren Risikoeinschätzung
 - zum Therapiemonitoring
 - als therapeutische Zielstruktur für zellzyklusunabhängige Therapieinterventionen.
- Weitere Evaluierung der klinischen Anwendung in aktuell laufenden Studien.

**Das Wesentliche ist für
die Augen unsichtbar.**

Antoine de Saint-Exupéry

