

Klinische Bedeutung Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark

1. COMBATing Kongress

Breast Cancer 21.11.2008

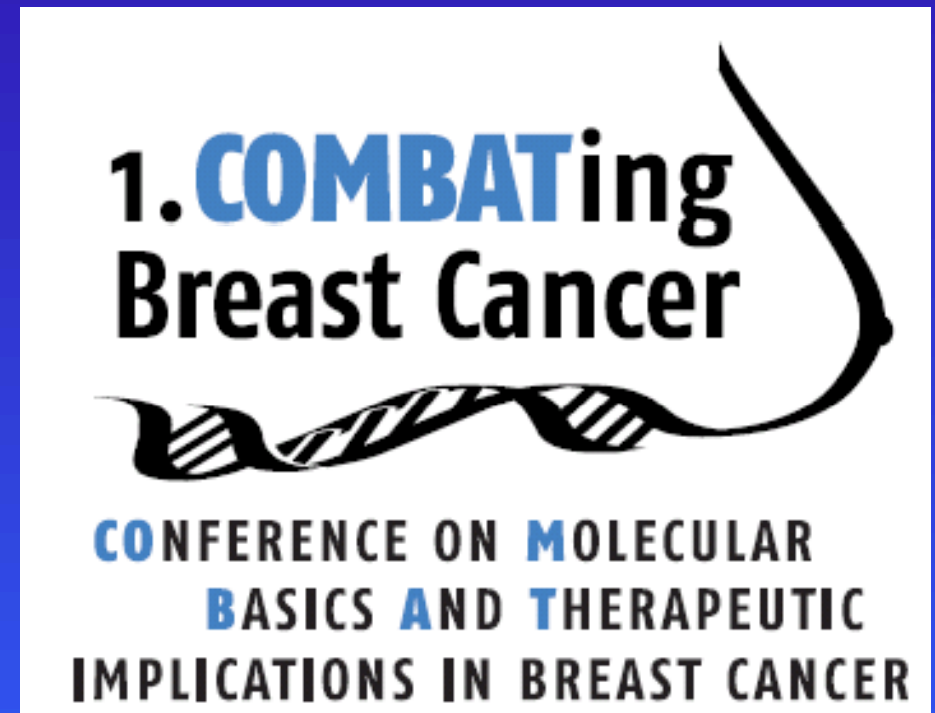


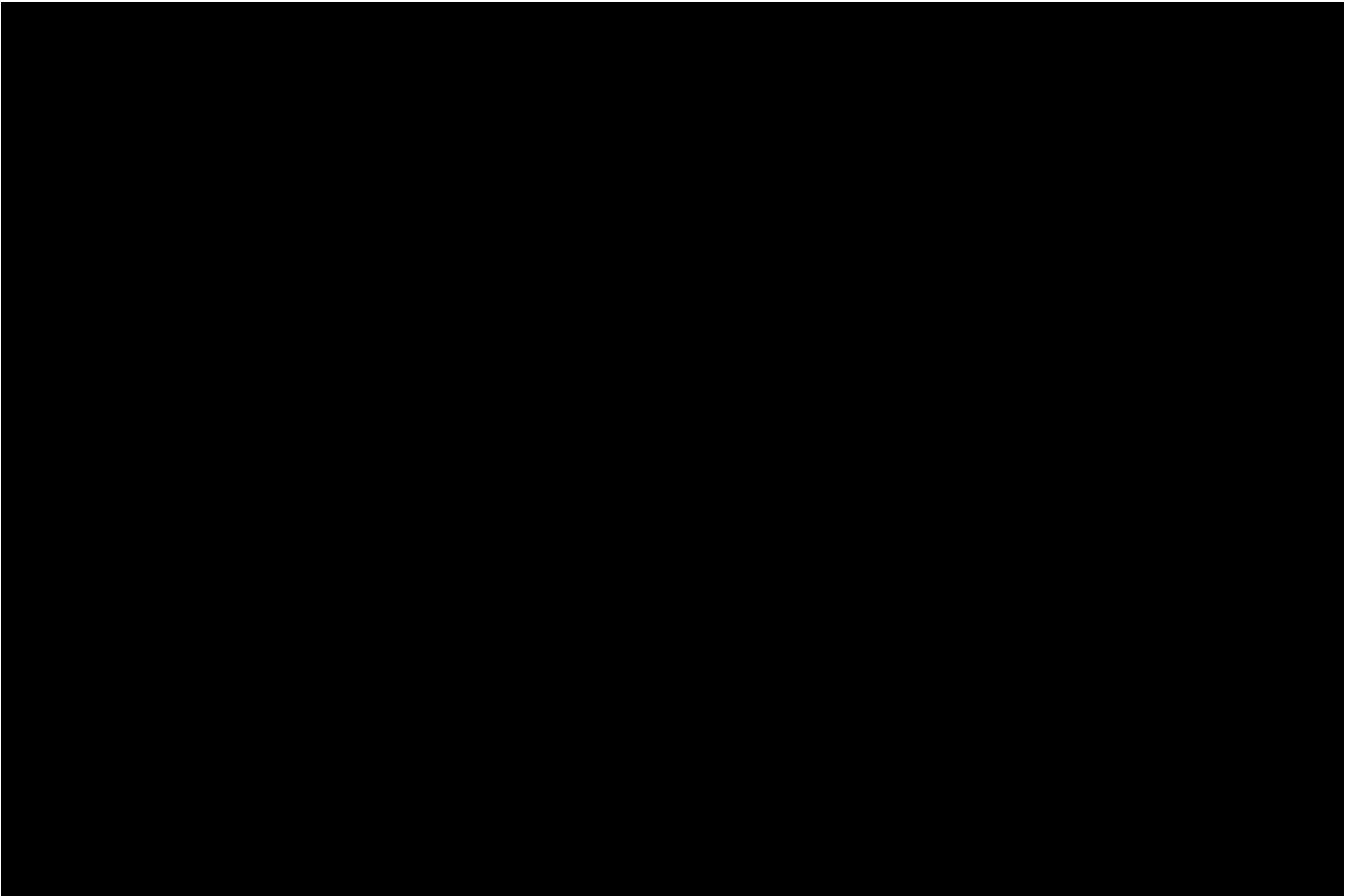
Wolfgang Janni

Universitätsfrauenklinik

Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf





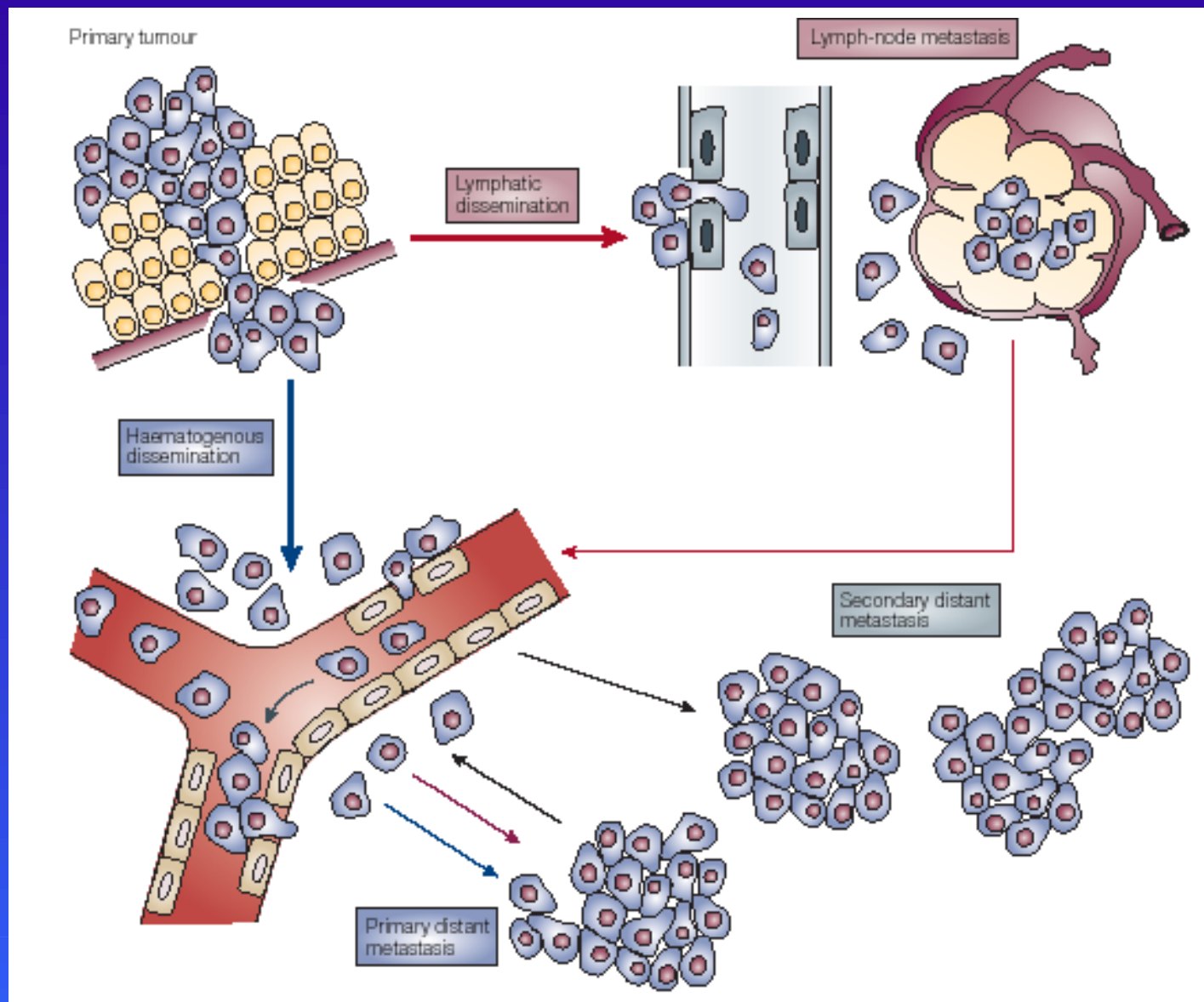
Die vier Stufen neue Konzepte zu implementieren

- Es ist unmöglich
- Es ist vielleicht möglich, aber unsinnig
- Es ist möglich, das habe ich schon immer gesagt
- Es war meine Idee

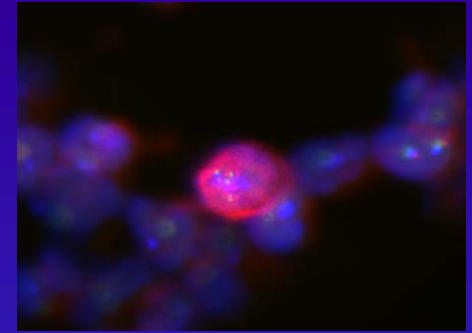
Die vier Stufen neue Konzepte zu implementieren

- Es ist unmöglich
- Es ist vielleicht möglich, aber unsinnig
- Es ist möglich, das habe ich schon immer gesagt
- Es war meine Idee

Modell einer metastatischen Kaskade beim Mammakarzinom



Hypothesen



- Prognostische Relevanz von Tumorzellen
- Langzeitpersistenz
- Fehlende Proliferation, ‚Dormancy‘ über Jahre
- Ausgangspunkt für Rezidive



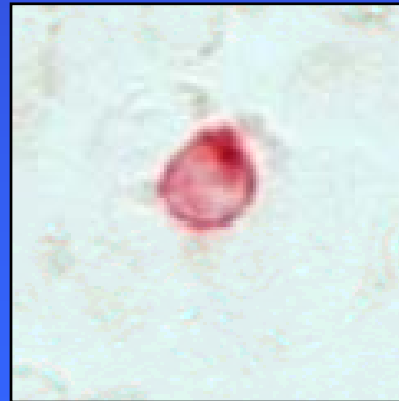
Mögliche therapeutische Implikationen von MRD in der Klinik

- Selektion von Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko
- Therapiemonitoring
- DTC als therapeutisches Target



Wo alles begann:

Isolierte Tumorzellen im Knochenmark



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

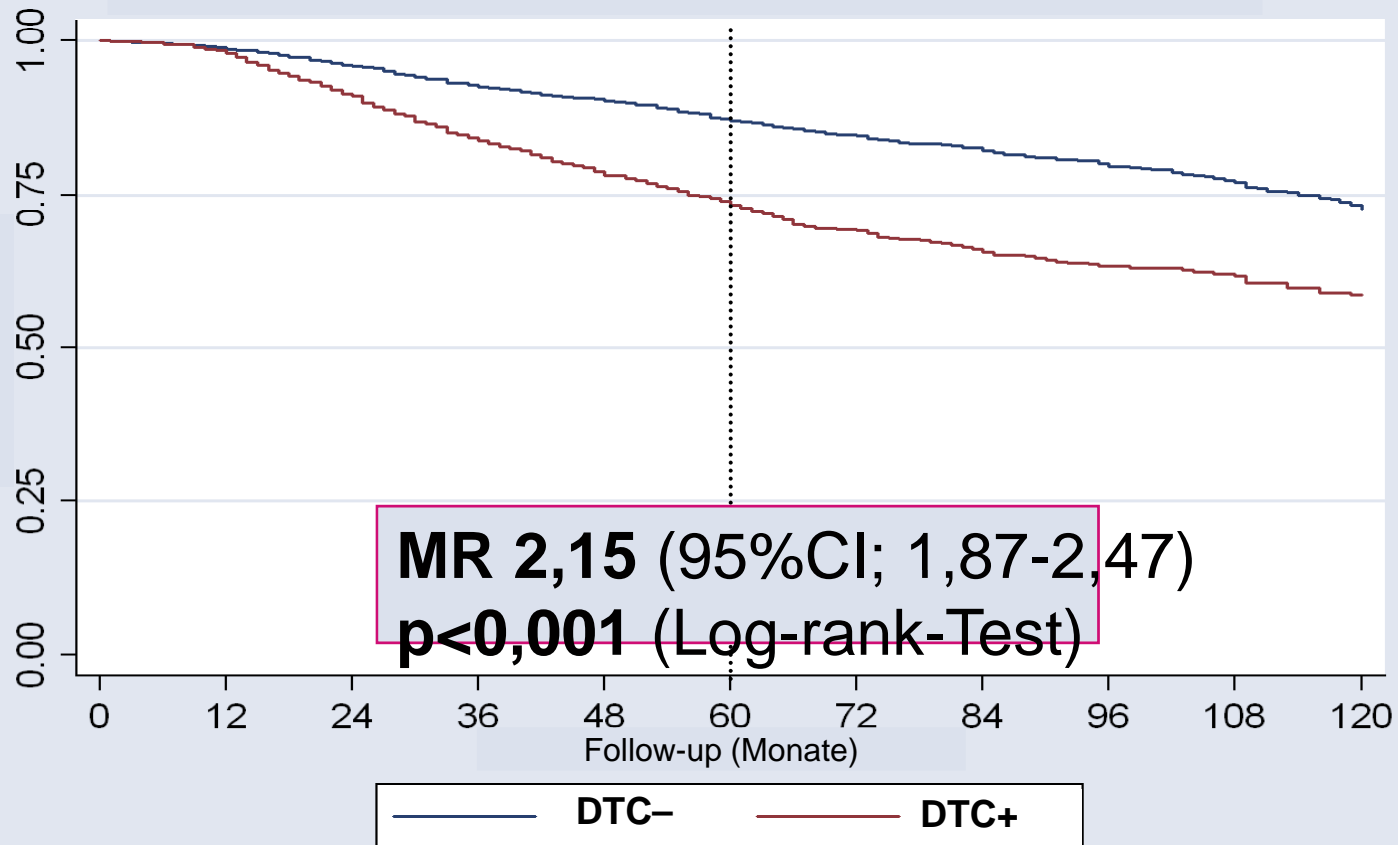
We assessed the prognostic significance of the presence of micrometastasis in the bone marrow at the time of diagnosis of breast cancer by means of a pooled analysis.

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-

- **4.703 Patientinnen wurden analysiert**
 - individuelle Patientendaten
 - Meta-Analyse (*random effects model*)
 - Q-Test für Heterogenität
 - Sensitivitätsanalyse
 - Kaplan-Meier-Analyse, Log-rank-Test
 - PHA-Test, intervallsweise Cox-Regressionsanalyse
- **9 Studienzentren**
 - 5x Cytokeratin-Nachweisteknik
 - 4x Mucin-Nachweisteknik
- **medianes FU der Überlebenden**
 - 62 Monate (12-120 Monate)

PHA = *proportional hazards assumption*

- **Mortalitätsrate (MR)** pro 1,000 Personenjahren
- Medianes Follow-up der Überlebenden: **62 (12-120)** Monate
- **4.703** Patientinnen

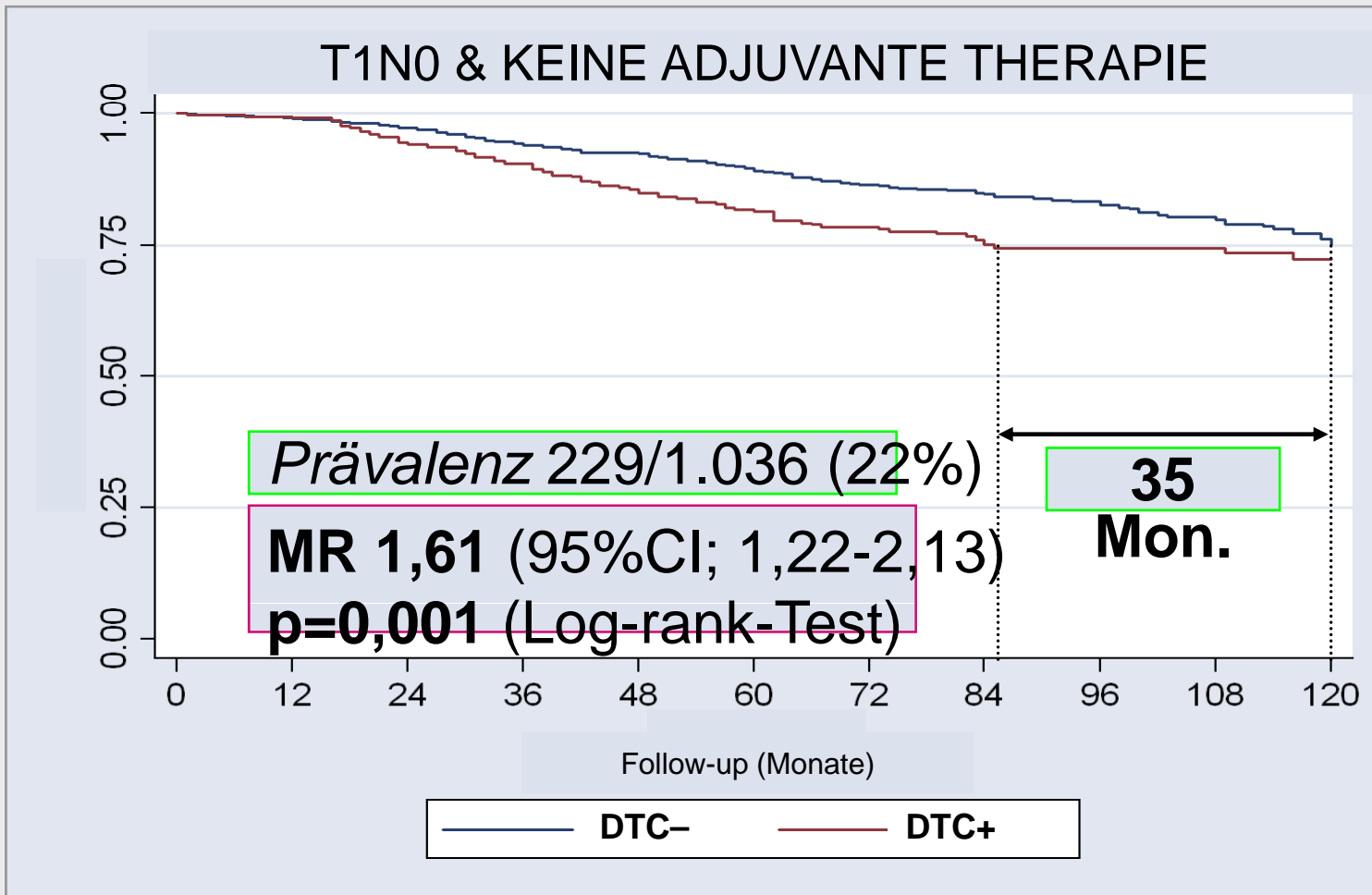


Variablen	HR	(95% CI)	p-Wert
Knochenmark pos / neg	1,81	(1,51-2,16)	<0,001
Tumorgrading G1+G2 / G3	1,72	(1,44-2,06)	<0,001
Tumorgröße T1 / T2 / T3+T4	1,70	(1,50-1,94)	<0,001 [†]
Lymphknoten-Meta. pN0 / pN1 / pN2 / pN3	1,63	(1,50-1,94)	<0,001 [†]
Hormon-Rezeptoren pos / neg	0,56	(0,47-0,68)	<0,001

* *Proportional hazards assumption* erfüllt

[†]p-Wert für Trend

n=3.974 Patientinnen



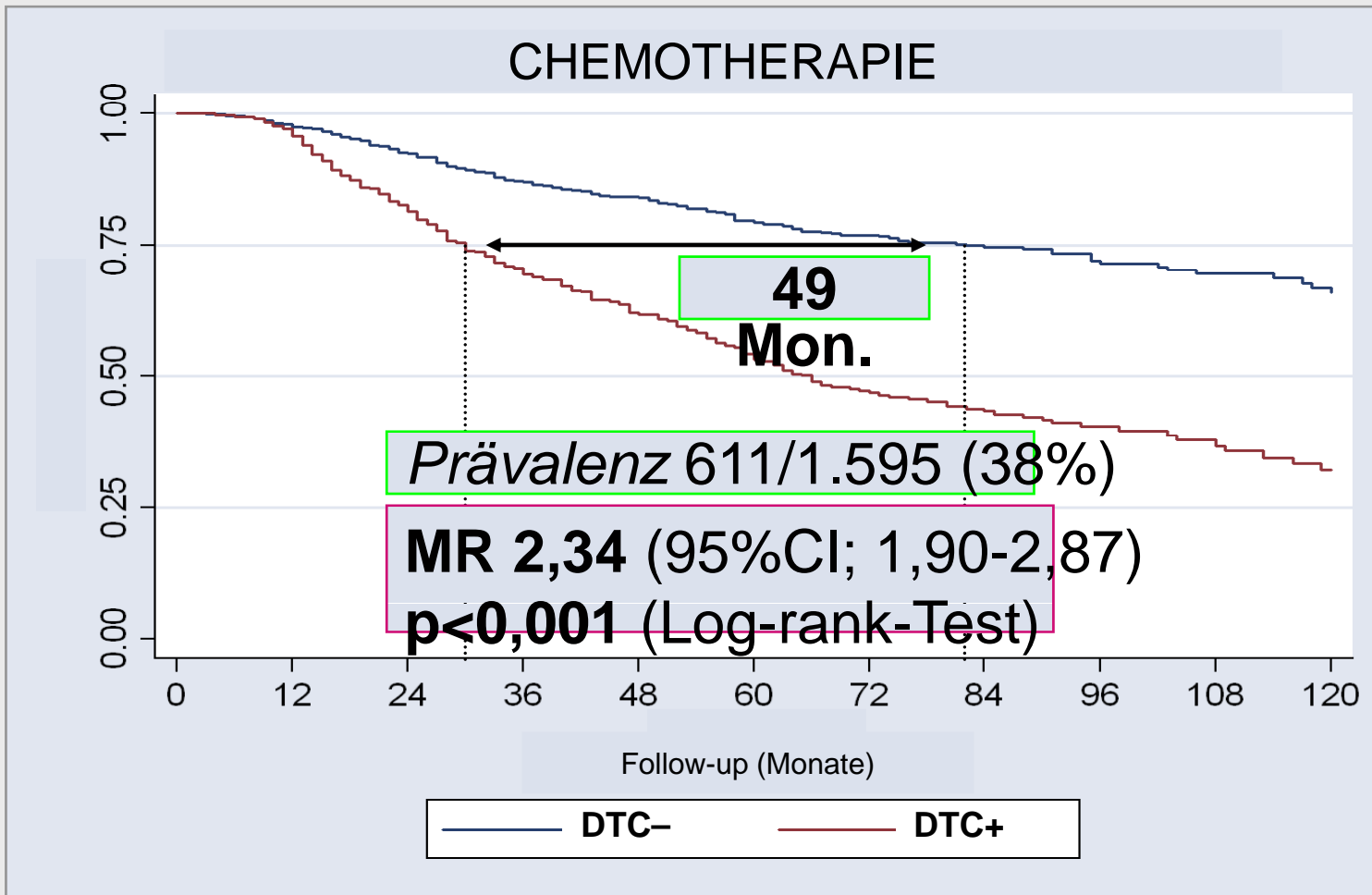
- **Mortalitätsrate (MR)** pro 1,000 Personenjahren
- Medianes Follow-up der Überlebenden: **62 (12-120)** Monate
- **1.499** Patientinnen

Todesfälle (p<0,001):

- **DTC+** 20/229 (8,7%)
- **DTC-** 20/807 (2,5%)

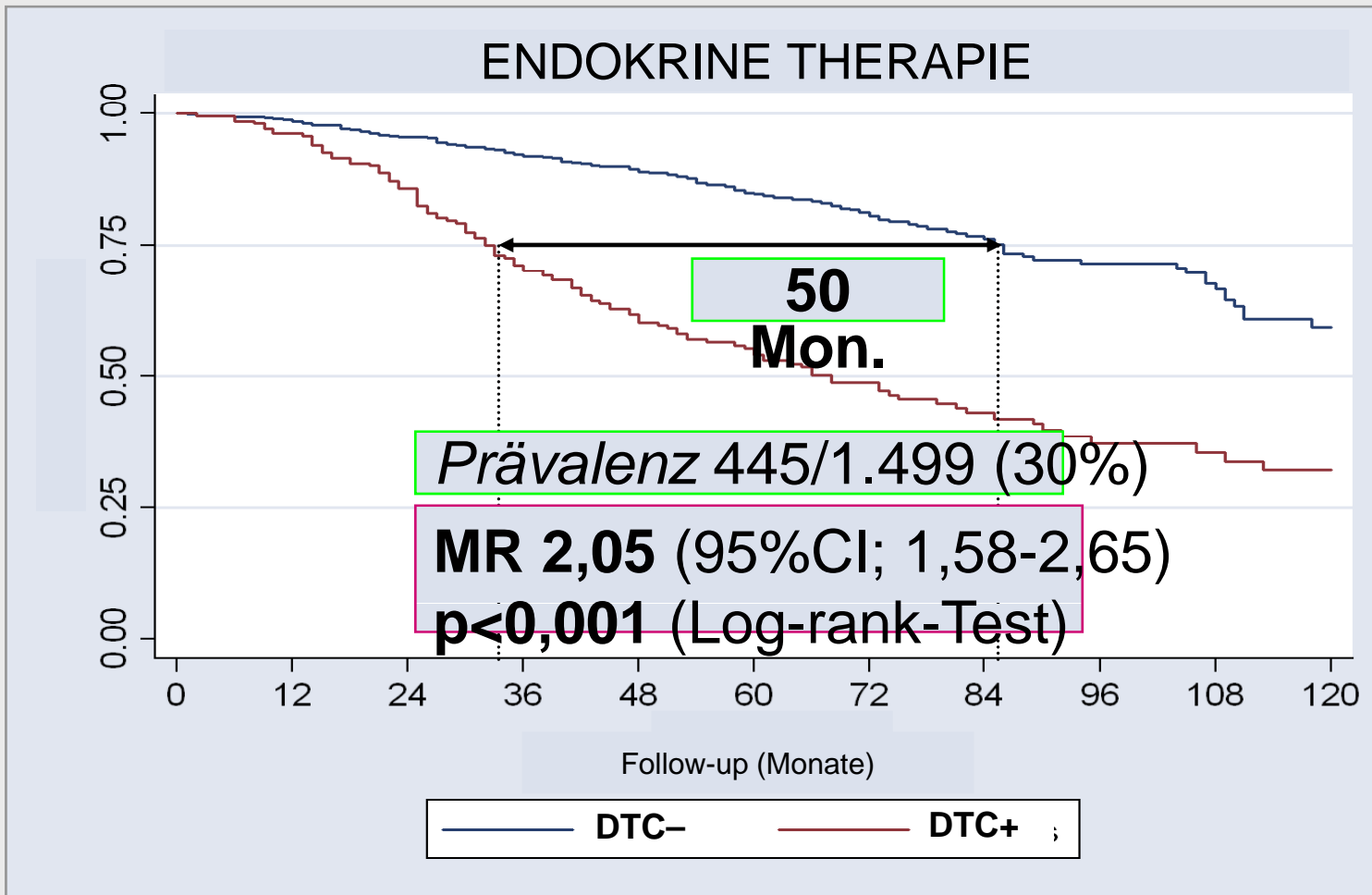
Multivariable HR (DTC):

- **3,83** (95% CI 1,88-7,81)



- **Mortalitätsrate (MR)** pro 1,000 Personenjahren
- Medianes Follow-up der Überlebenden: **62 (12-120)** Monate
- **1.596** Mammakarzinom-Patientinnen

Braun S & Vogl FD *et al.* NEJM (2005)



- **Mortalitätsrate (MR)** pro 1,000 Personenjahren
- Medianes Follow-up der Überlebenden: **62 (12-120)** Monate
- **1.499** Mammakarzinom-Patientinnen

Fazit zur prognostischen Relevanz des Nachweises isolierter Tumorzellen im Knochenmark

- Unabhängige prognostische Relevanz in Einzelstudien und in Pooled-Analysis nachgewiesen
- Level I of evidence
- Limitationen der klinischen Relevanz zum Zeitpunkt der Primärdiagnose
 - ⇒ Späterer Zeitpunkt der Erkrankung?



Nachweis von Tumorzellpersistenz im Knochenmark im weiteren rezidivfreien Verlauf

Persistence of Disseminated Tumor Cells (DTC) in Bone Marrow (BM) During Follow-up Predicts Increased Risk For Relapse – Up-date of the Pooled European Data

W. Janni, G. Wiedswang, T. Fehm, J. Jückstock, E. Borgen, B. Rack,
S. Braun, H. Sommer, E. Solomayer, K. Pantel,
J.M. Nesland, K. Friese, B. Naume

Frauenklinik der LMU München, Maistr. 11, München, Germany
Department of Surgery, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway

Department of Pathology, Radiumhospitalet, Oslo, Norway

Universitaetsklinikum fuer Frauenheilkunde, Medizinische Universität, Innsbruck, Austria

Institut für Tumorbiologie, UKE, Hamburg, Germany

Department of Oncology, Radiumhospitalet, Oslo, Norway.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen, Germany

1.COMBATing
Breast Cancer

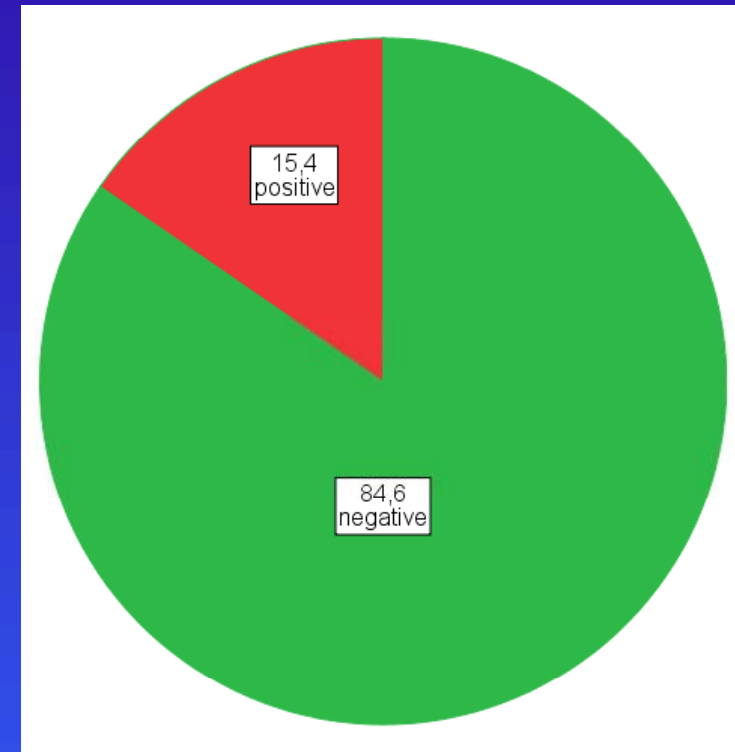


Janni et al., SABCS
2006, OP Abstract # 18

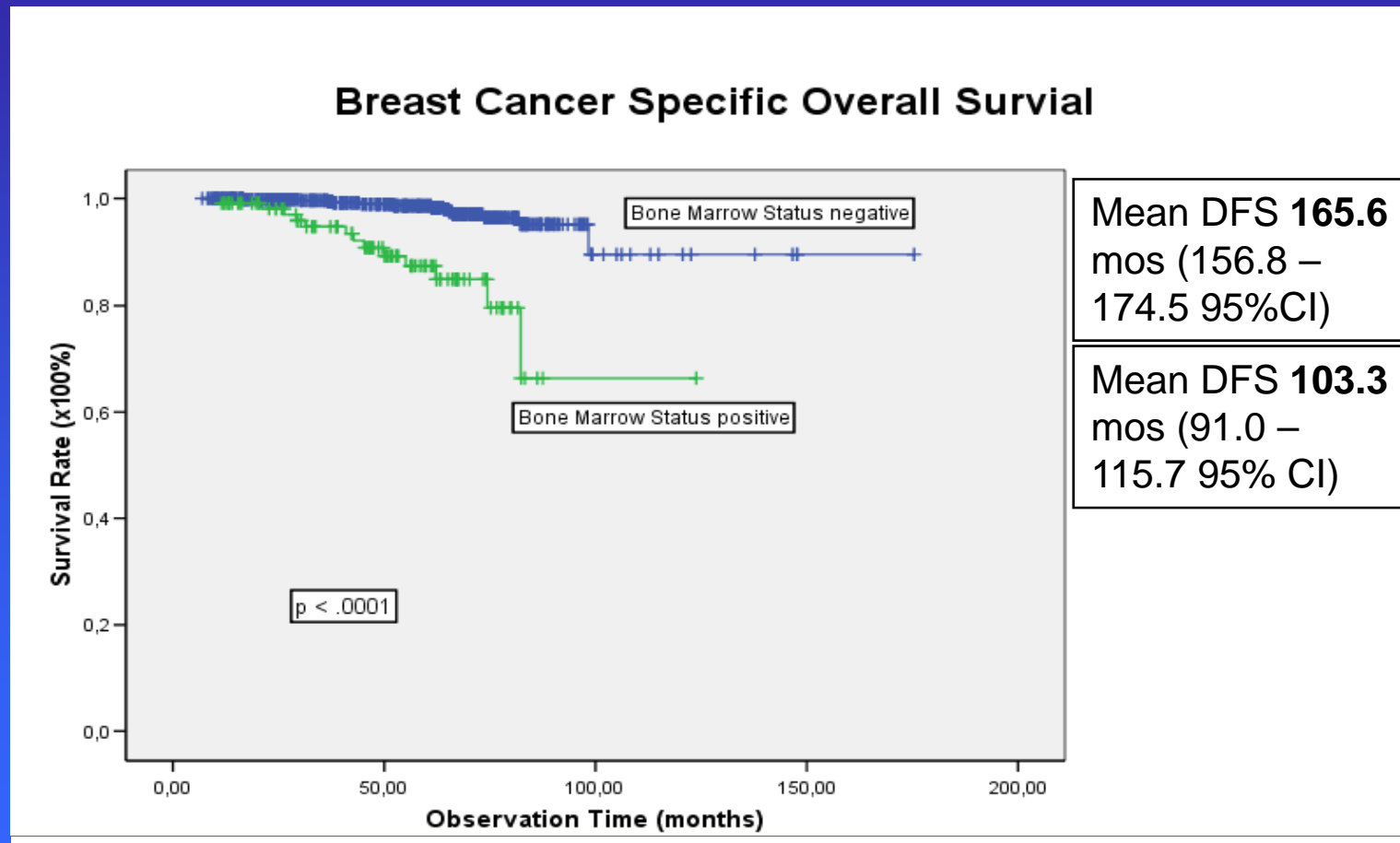


Nachweis der Tumorzellpersistenz bei Patientinnen in der rezidivfreien Nachsorge

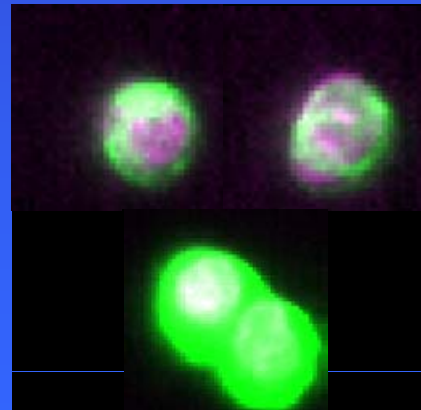
- Nachweis von gestreuten Tumorzellen in 15,4% der Fälle 32 Monate nach Erstdiagnose aus 3 akademischen Zentren
- Keine Korrelation positiver Nachpunktionsbefunde mit primärer TumorgroÙe, Nodalstatus, Grading und HR-Status
- Mediane Nachbeobachtungszeit 54.5 Monate (std 25,1 Monate)

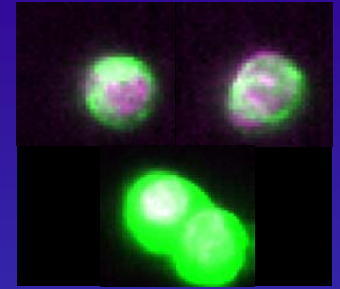


Gepoolte Analyse der Knochenmarkspunktionen in der rezidivfreien Nachsorge (n=726)



Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target

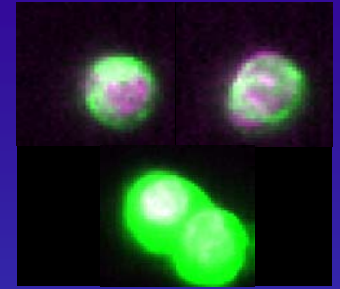




Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target

- Chemotherapie
- Bisphosphonate
- Targeted Therapies
- Endokrine Therapie





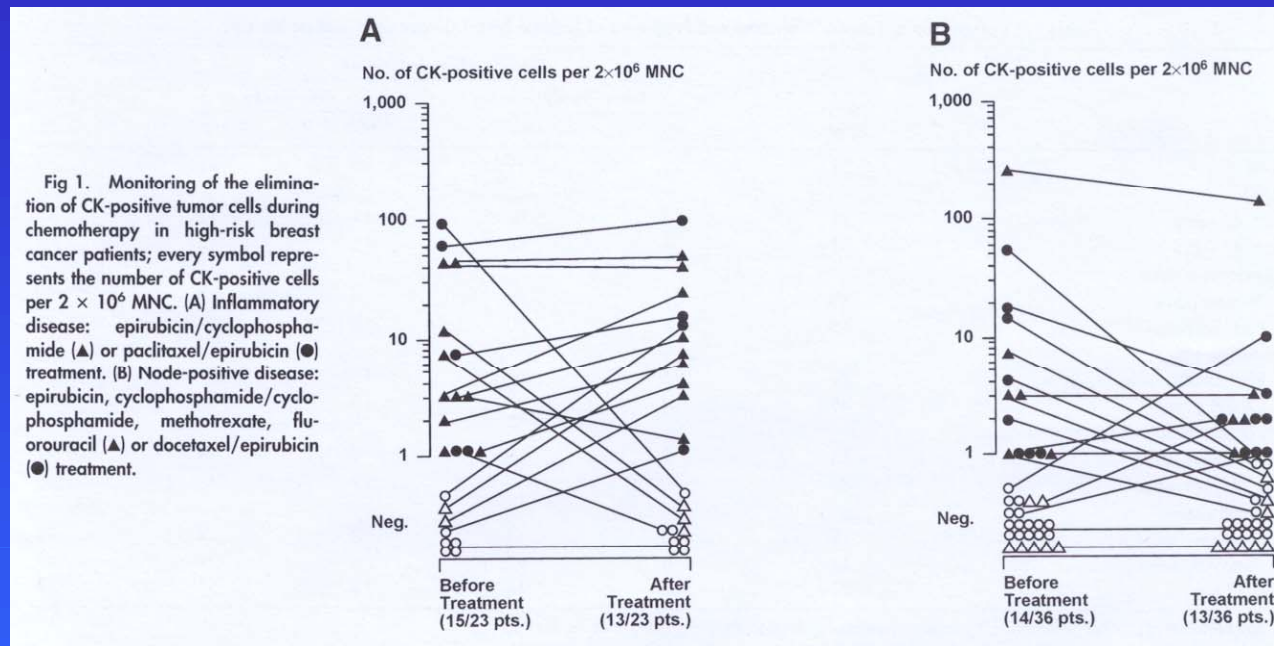
Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target

- 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



Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom KM-Status nach adj. Chemotherapie

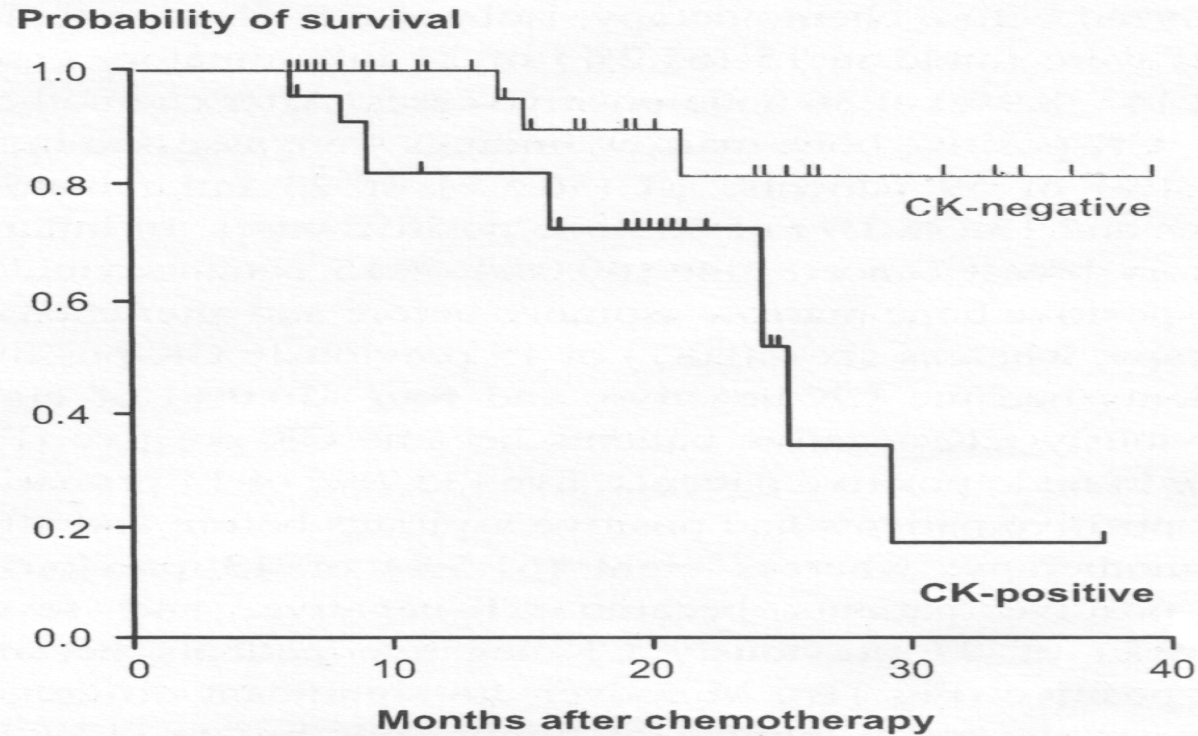
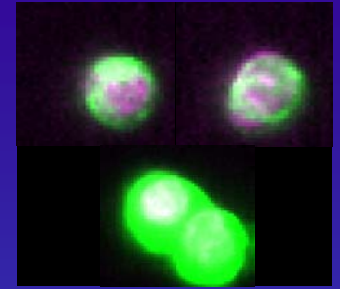


Fig 2. Cumulative overall survival of 55 breast cancer patients at median follow-up of 19 months (range, 6 to 39 months). Presence (black line) versus absence (gray line) of CK-positive tumor cells in bone marrow after chemotherapy ($P = .011$; log-rank test).



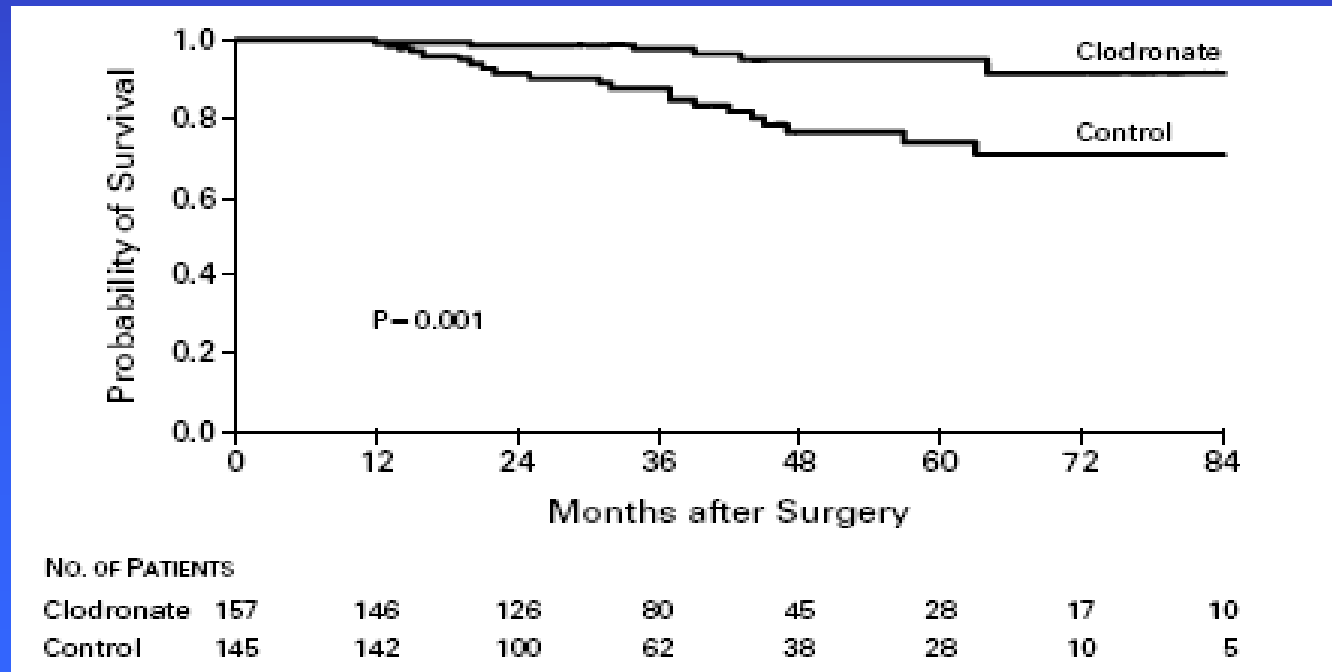
Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target

- Chemotherapie
- Bisphosphonate
- Targeted Therapies
- Endokrine Therapie



Bisphosphonate in der Adjuvanz Diel-Studie

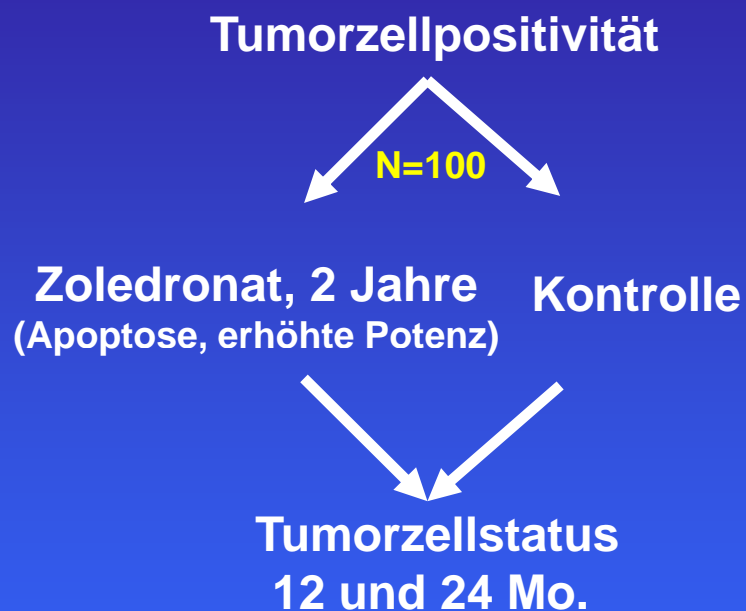
- 1600mg Clodronat p.o. tgl. über 2 Jahre vs. nil
- 302 Pat. pT1-4 N0-2 mit Nachweis disseminierter Tumorzellen
- Reduzierte Inzidenz ossärer und viszeraler Fernmetastasen (p=0,003)
- Nach einem FU von 103 Monaten weiterhin reduzierte Mortalität (p= 0,049)



Diel et al., ASCO 2004

Diel et al., NEJM 1998(339)357-363

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



Uni-Frauenklinik Tübingen

Hannover, München, Bielefeld

Rekrutierung von 100 Patientinnen

Status: Studie geschlossen

1.COMBATing
Breast Cancer



Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DUSSELDORF

Phase II Pilotstudie zur Therapieeffizienz von Zoledronat bei Nachweis persistierender Tumorzellen im Knochenmark

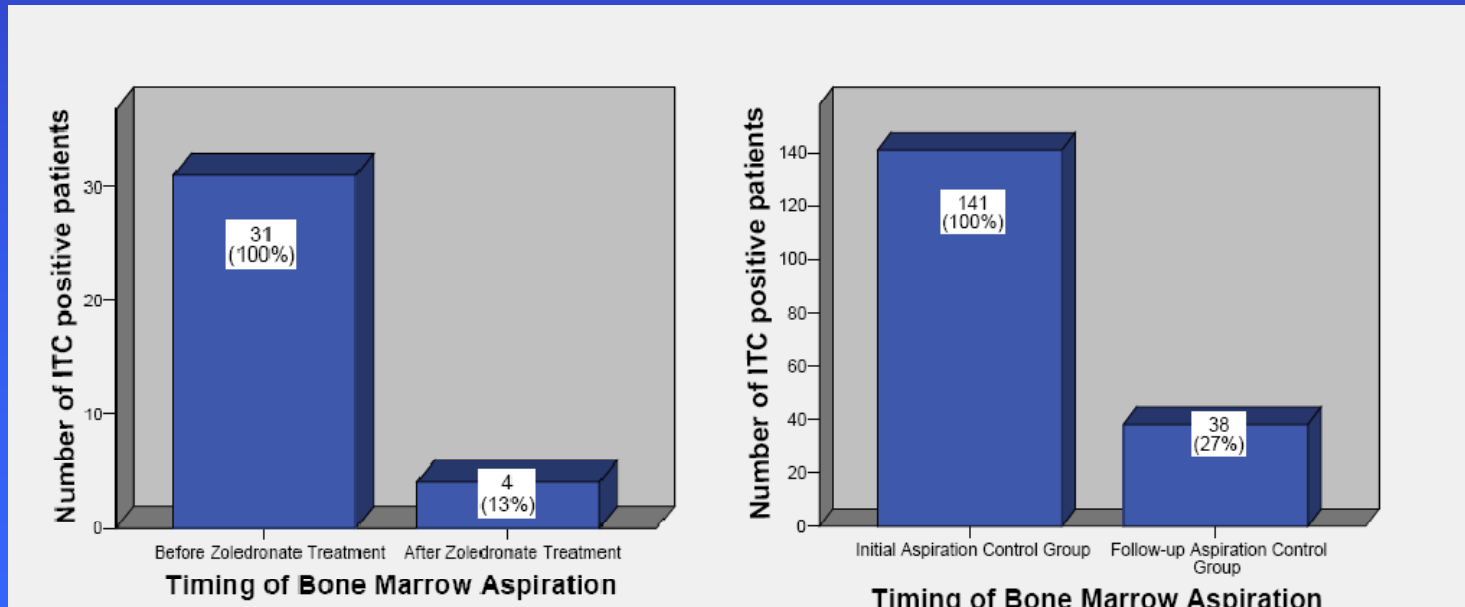
- Nachweis mindestens 1 zykoteratin-positive Zelle/ 2×10^6 KM-Zellen
- > 6 Monate nach Abschluss der operativen und zytostatischen Primärtherapie
- Therapie mit Zoledronat 4mg q4wx6mon (loading dose 8mg), anschließend Re-Punktion
- Bisläng 31 Patientinnen ausgewertet



Rack et al., DMW 2007

Ergebnisse der Pilotstudie

- 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 ($p = 0,02$)

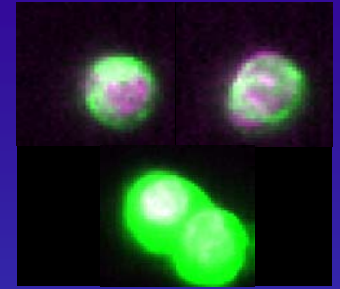


Therapiegruppe

Kontrollgruppe

Rack et al., DMW 2007





Isolierte Tumorzellen als therapeutisches Target

- Chemotherapie
- Bisphosphonate
- Targeted Therapies
- Endokrine Therapie





SUCCESS^C

1. **COMBAT**ing
Breast Cancer



Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

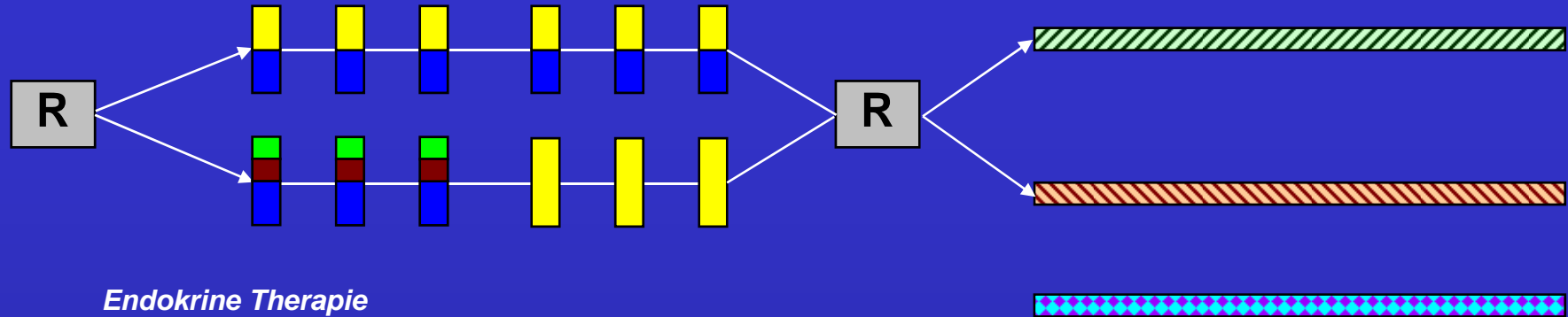
Kooperationspartner



1.COMBATing
Breast Cancer





Studiendesign




MRD-Überwachung im peripheren Blut


Legende

- 


Docetaxel 75 mg/m ²	}	q3w
Cyclophosphomide 500 mg/m ²		
- 

5- FU 500 mg/m ²	}	q3w
Epirubicin 100 mg/m ²		
Cyclophosphomide 500 mg/m ²		
- 

Docetaxel 100 mg/m ²	q3w
---------------------------------	-----

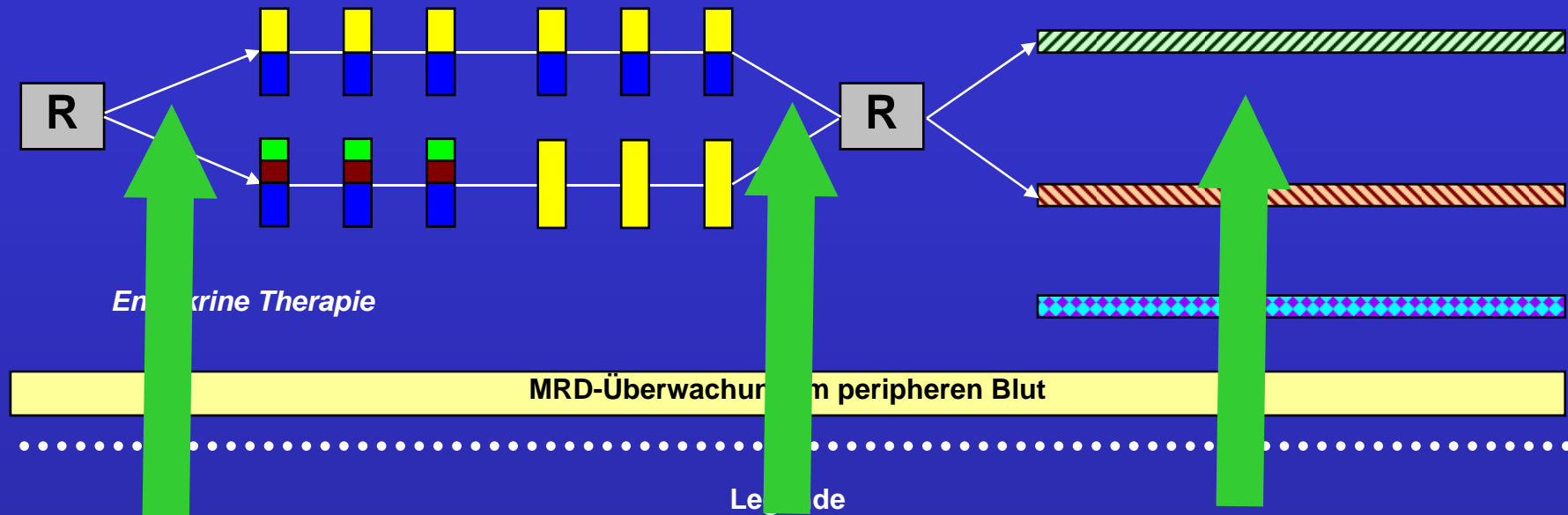
- 


Telefon basierte Lifestyle Intervention: Reduktion des BMI, Erhöhung der Sportaktivität (ü. 2 Jahre)

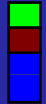
- 


Kontroll-Arm (keine Lifestyle Intervention)

Studiendesign




- 


Docetaxel 75 mg/m ²	} q3w
Cyclophosphomide 500 mg/m ²	
- 

5- FU 500 mg/m ²	} q3w
Epirubicin 100 mg/m ²	
Cyclophosphomide 500 mg/m ²	
- 

Docetaxel 100 mg/m ²	} q3w
---------------------------------	-------

- 

Telefon basierte Lifestyle Intervention: Reduktion des BMI, Erhöhung der Sportaktivität (ü. 2 Jahre)

- 


Kontroll-Arm (keine Lifestyle Intervention)

Forschungsprogramm SUCCESS C

Peripheres Blut

- Detektion von CTC im Verlauf mittels Immunzytochemie und PCR und weitere Phänotypisierung
- Detektion zirkulierender endothelialer Zellen
- Detektion zirkulierender DNA
- Endokrines Therapieinterventionsprotokoll bei CTC-positiven Patientinnen:

 Exemestan upfront für 5 Jahre

 Tamoxifen 20mg für 2 Jahre, anschließend Exemestan für 3 Jahre (early switch)

Einschlusskriterien*



- Primäres epitheliales invasives Mammakarzinom
pT1-4, pN0-3, pM0
- Her2/neu negativer Tumor
(IHC – or + oder FISH -)
- Histologischer Nachweis axillärer
Lymphknotenmetastasen pN1-3 **oder** nodal negative
high-risk Patientinnen N0/X, definiert als pT \geq 2 **oder**
histopathologisches Grading 3 **oder** Alter \leq 35 **oder**
negativer Hormonrezeptorstatus



Take Home Messages

- Prognostische Bedeutung von ITC im Knochenmark zum Zeitpunkt der Primärdiagnose und in der Nachsorge etabliert (LOE I).
- Persistenz isolierter Tumorzellen im Knochenmark über lange Zeit nachweisbar.
- Möglicher klinischer Einsatz von MRD
 - zur besseren Risikoeinschätzung
 - zum Therapiemonitoring
 - als therapeutische Zielstruktur für zellzyklusunabhängige Therapieinterventionen.
- Marker zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung verfügbar, aber im Kompartiment des Knochenmarks schwer zugänglich
 - ➔ Peripheres Blut?



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

Antoine de Saint-Exupéry

