



Universitätsmedizin Essen

Universitätsklinikum

Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken



Sabine Kasimir-Bauer

Disseminierte Tumorzellen *beim Mammakarzinom*

Die Welt rätselt

**Welcher Krebs
wurde bei
Prinzessin Kate
diagnostiziert?**



5-Jahres-Überlebensrate

„Weil es nach **5 Jahren** recht **unwahrscheinlich** ist, dass es zu einem **Rückfall** kommt, kann man bei den meisten dieser Überlebenden mit **hoher Wahrscheinlichkeit** davon ausgehen, dass sie auch **tatsächlich geheilt** sind“.

MANUELA SCHWESIG ÜBER
IHRE KREBSERKRANKUNG
**"ICH BIN WIEDER
GESUND"**

Re: Was soll das Geschwafel über

Jein, so klar ist das mit 100% heilbar oder nicht nun mal nicht. Als "geheilt" gilt man, wenn man 5 Jahre rezidivfrei war. Allerdings treten Lokalrezidive oder Fernmetastasen oft auch viel später auf, also zu einem Zeitpunkt, wo man an und für sich schon als "geheilt" in die Statistiken eingegangen ist. Das hat allerdings nichts mit "Kunstfehlern" zu tun. Informieren Sie sich doch, bevor Sie so einen Blödsinn posten. Als Betroffene reagiere ich auf solche Pseudowahrheiten von Leuten, die keine Ahnung haben, immer ziemlich allergisch.

Das **Mammakarzinom**
ist eine **systemische**
Erkrankung!

28.02.13 TOUR ABGESAGT

Sängerin Anastacia wieder an Brustkrebs erkrankt

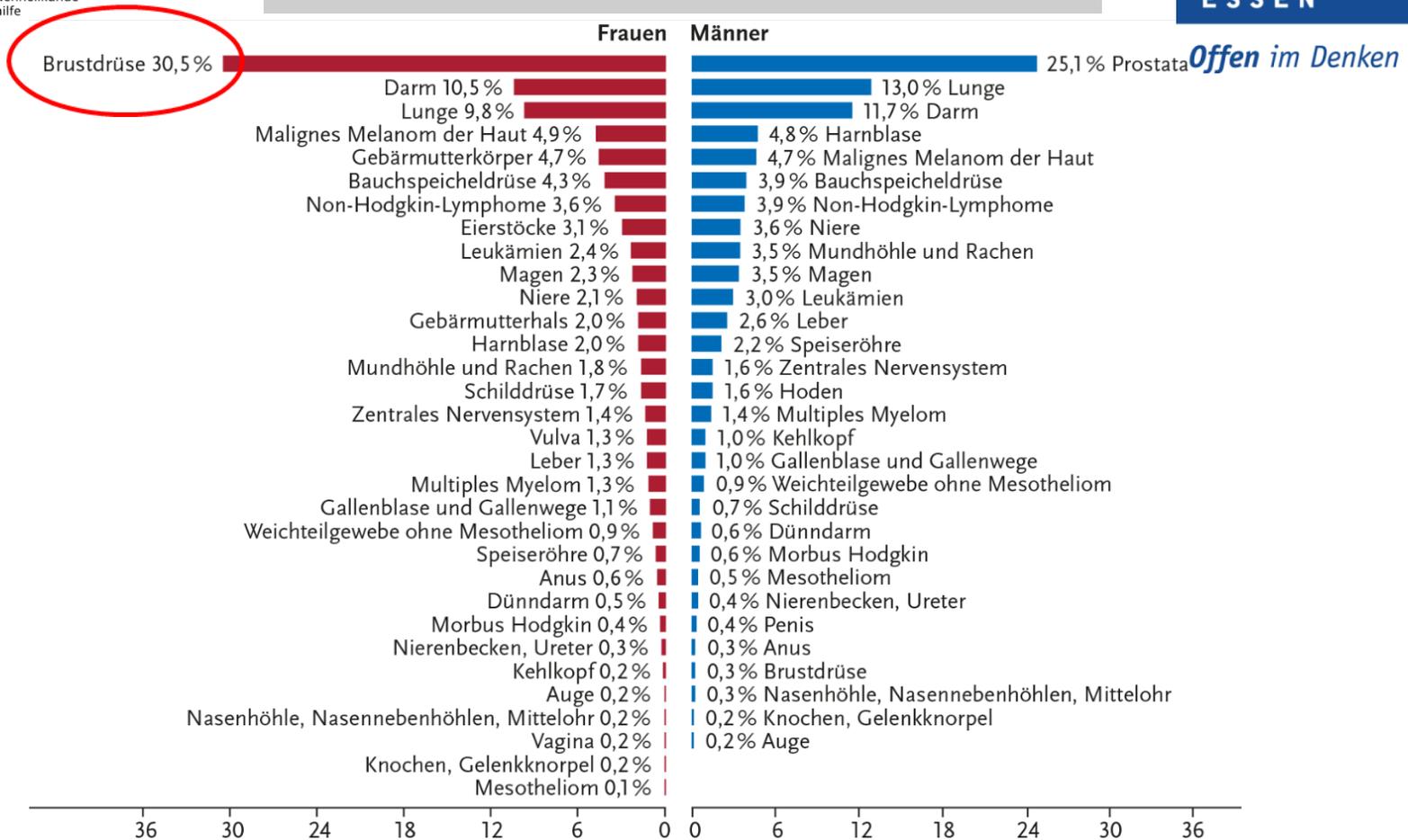
Vor zehn Jahren hatte die 44-Jährige schon einmal den Krebs besiegt. Ihre Europe-Tour musste die US-amerikanische Sängerin nun absagen.



Anastacia war 2003 an Brustkrebs erkrankt, erholte sich aber, die Krankheit überwunden zu haben



Olivia Newton-John
Brustkrebs 1992, Rückfall **2013**,
gestorben **2022**.

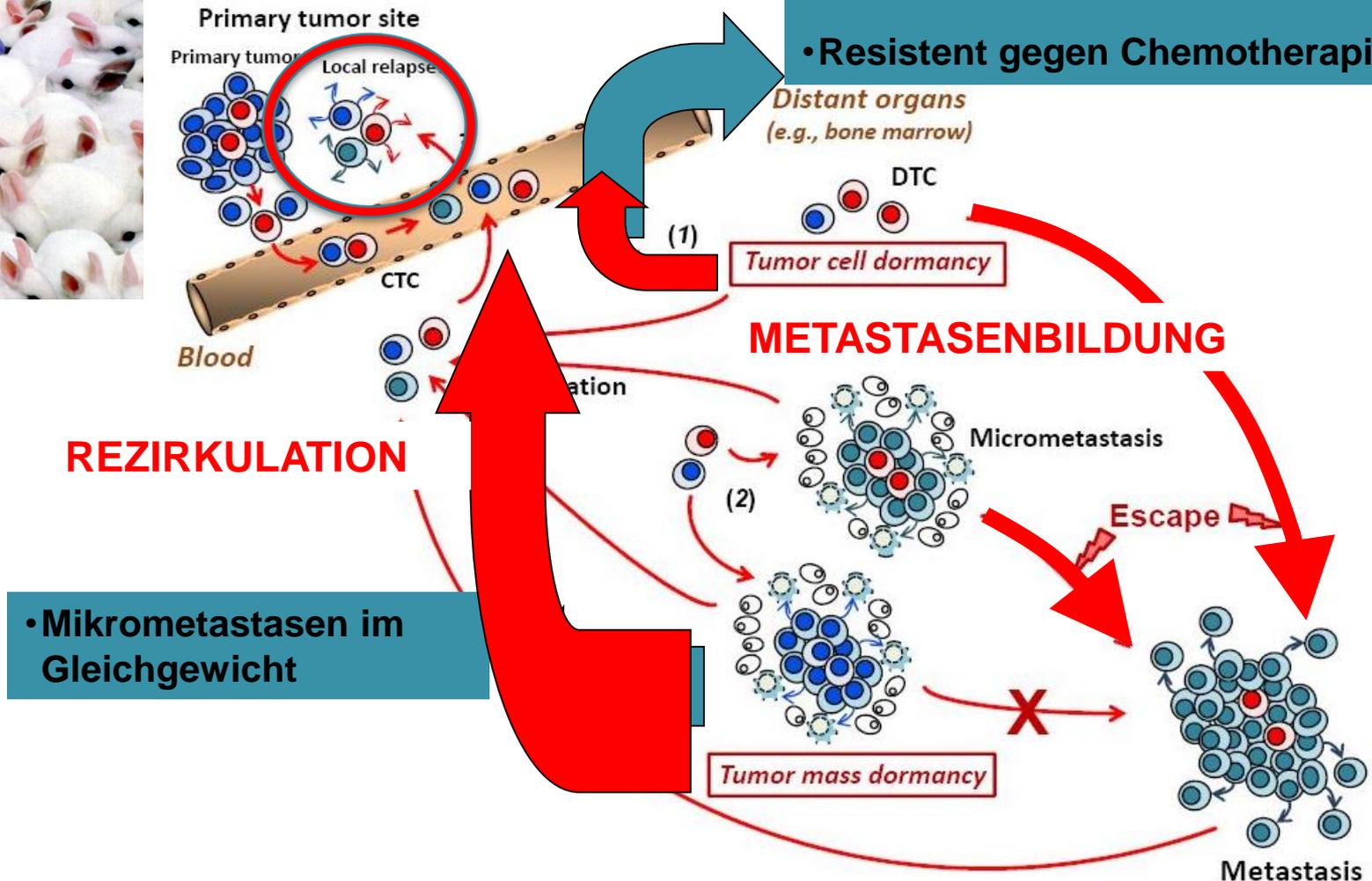


Die häufigsten Tumorlokalisationen aller Karzinomneuerkrankungen in Deutschland [abgewandelt nach (RKI - Zentrum für Krebsregisterdaten, 2020)]

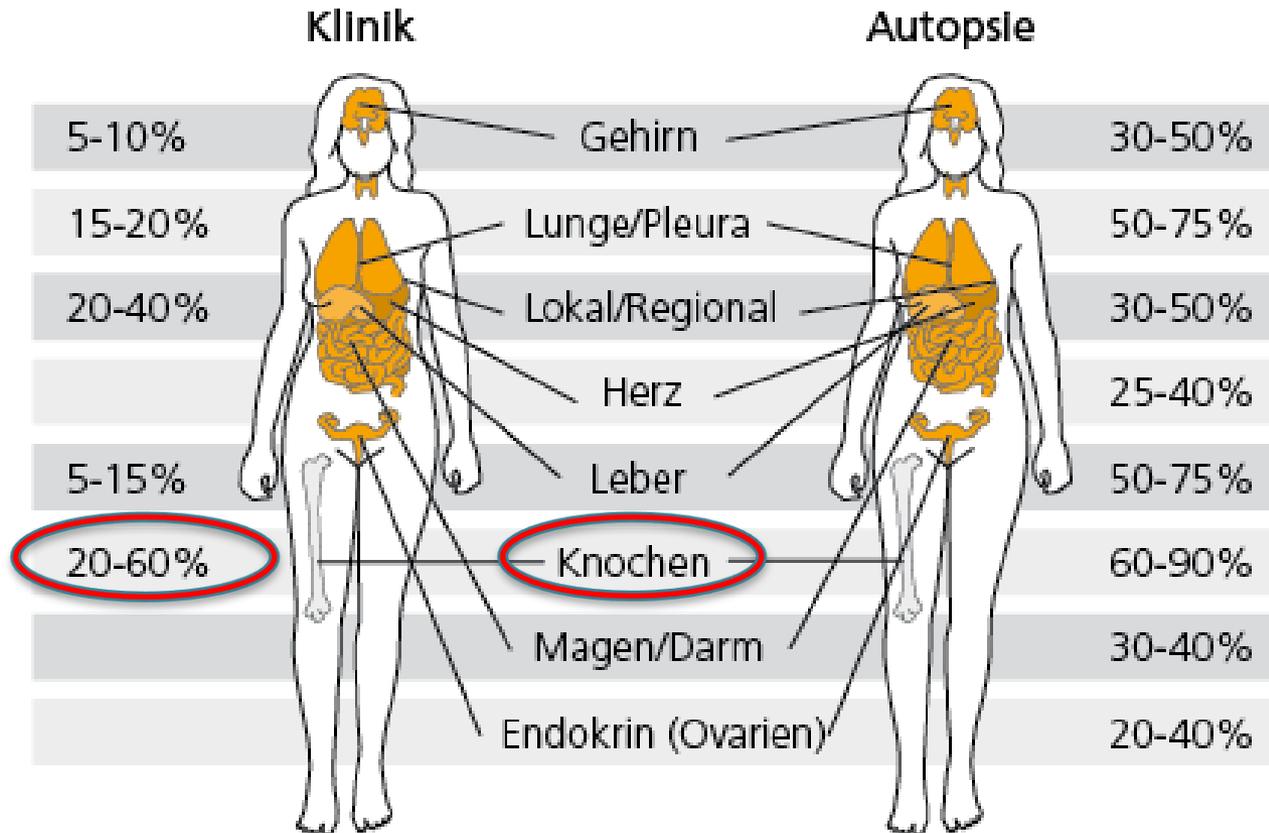
- Etwa jede 6. Frau erkrankt vor ihrem 55. Lebensjahr an Brustkrebs
- ~75.000 Neuerkrankungen / Jahr in Deutschland



- Disseminierte Tumorzellen (DTCs)
- **Schlafen**-teilen sich nicht
- Resistent gegen Chemotherapie



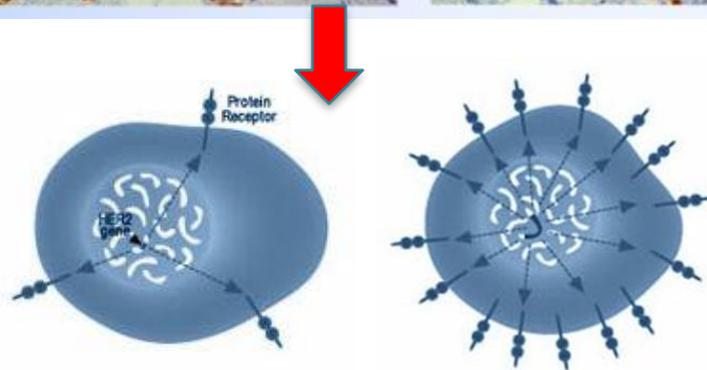
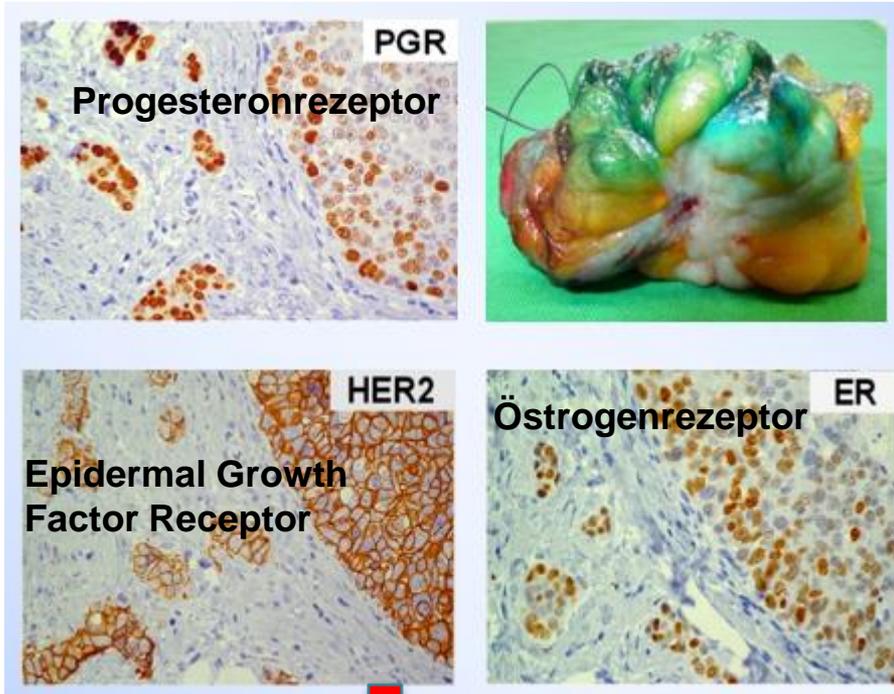
Das Mammakarzinom – Metastasierungsmuster



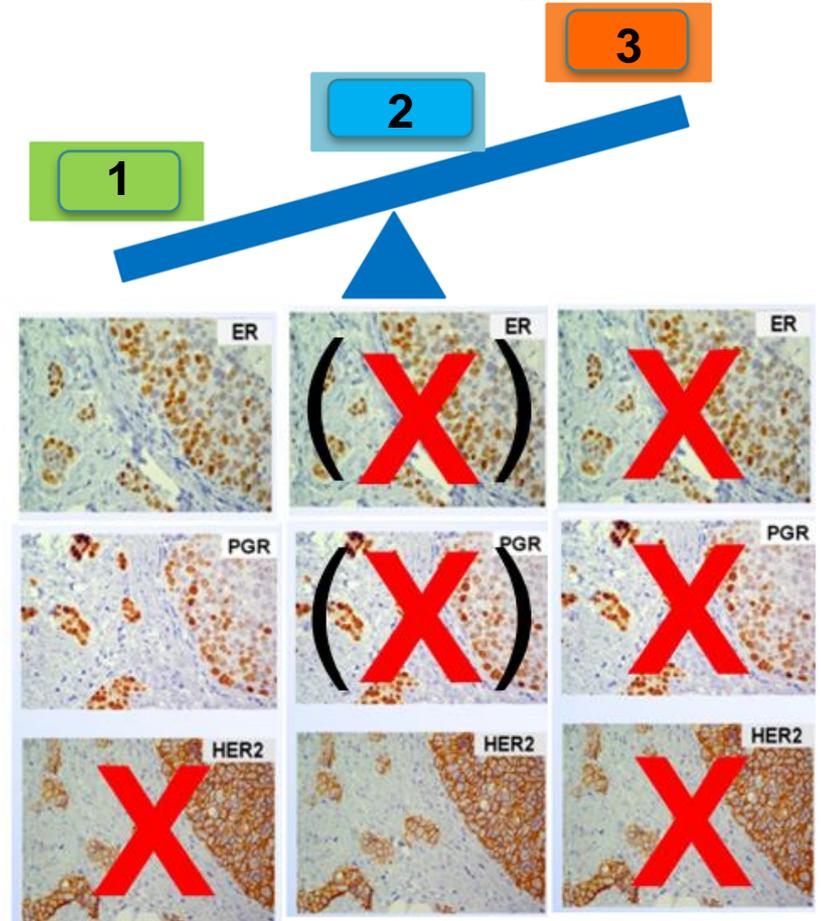
Histologische Sicherung der Metastase, falls möglich.

Das Mammakarzinom – Histologische Subgruppen

Therapieentscheidung aufgrund prädiktiver
 Marker des Primärtumors!



Bei ca **20%** der Patientinnen überexprimiert

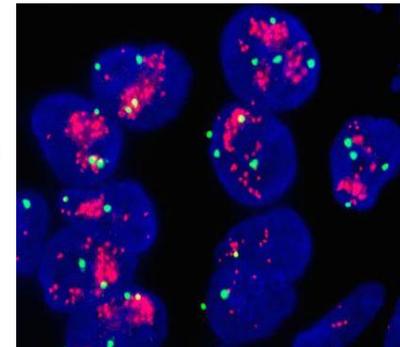
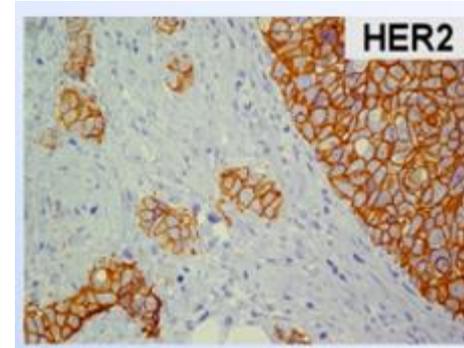
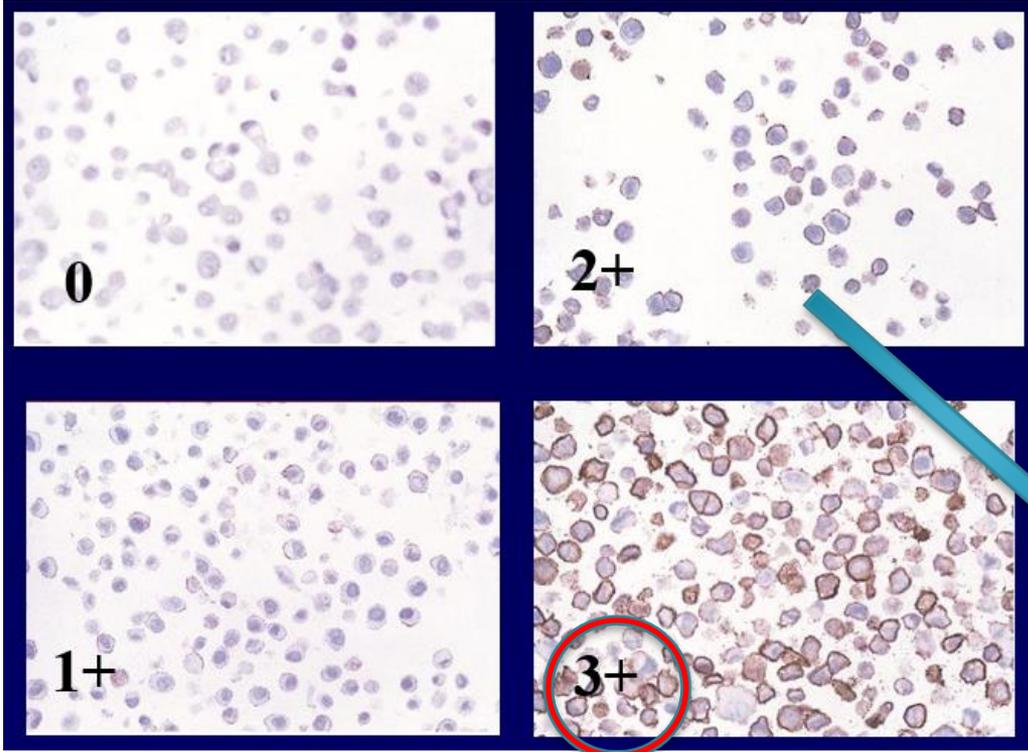


Chemotherapie
Immuntherapie

Einige wenige Tumorzellen überleben!

Das Mammakarzinom – Histologische Subgruppen

DAKO-SCORE



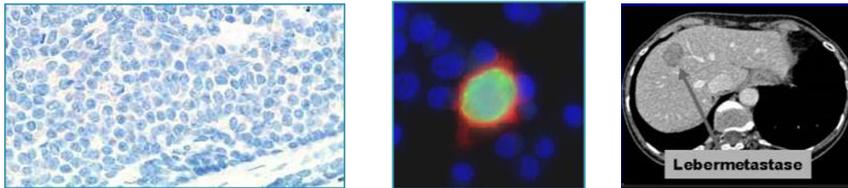
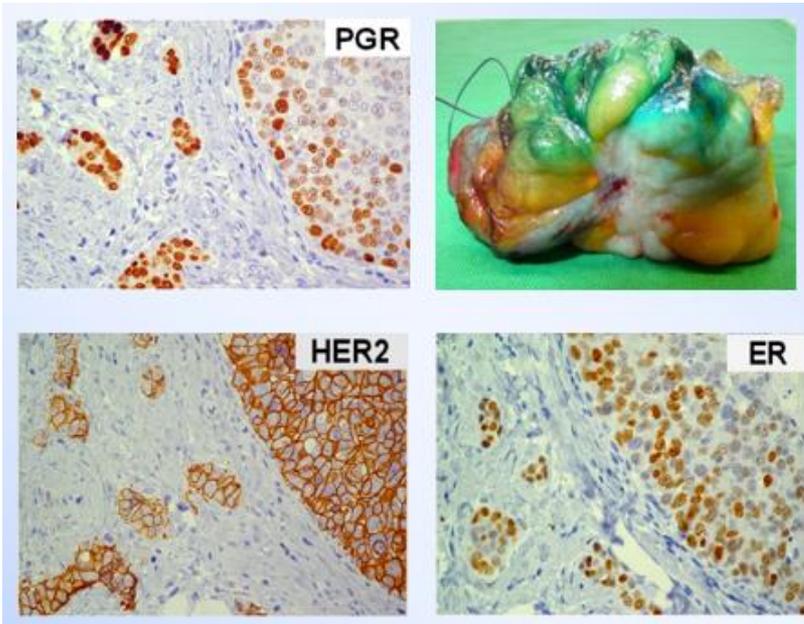
Bestimmung
der Anzahl an
Genkopien
(FISH, CISH,
ISH)

Anti-HER2-Therapie (z.B. Trastuzumab):

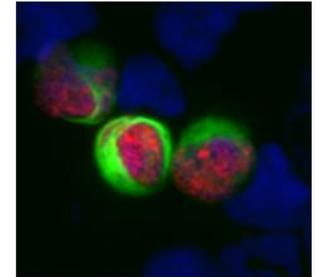
DAKO-Score **3+**

DAKO-Score **2+(FISH/CISH/ISH-positiv)**

Warum **Metastasenbiopsie**? Warum sollte man **DTCs untersuchen**?

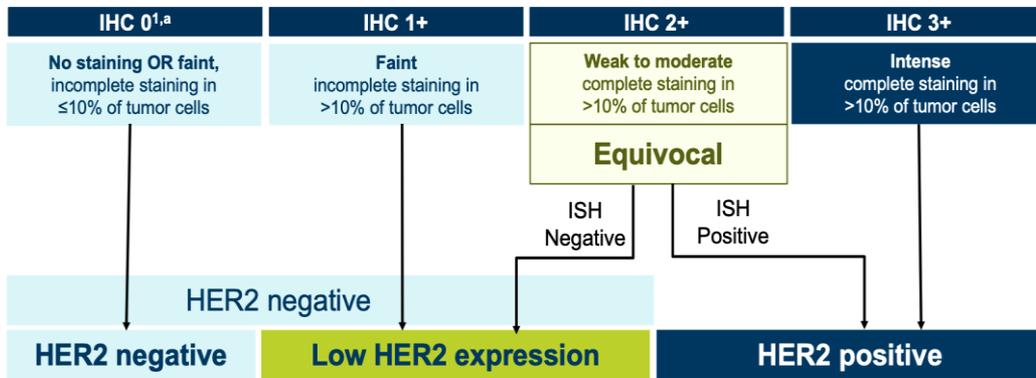
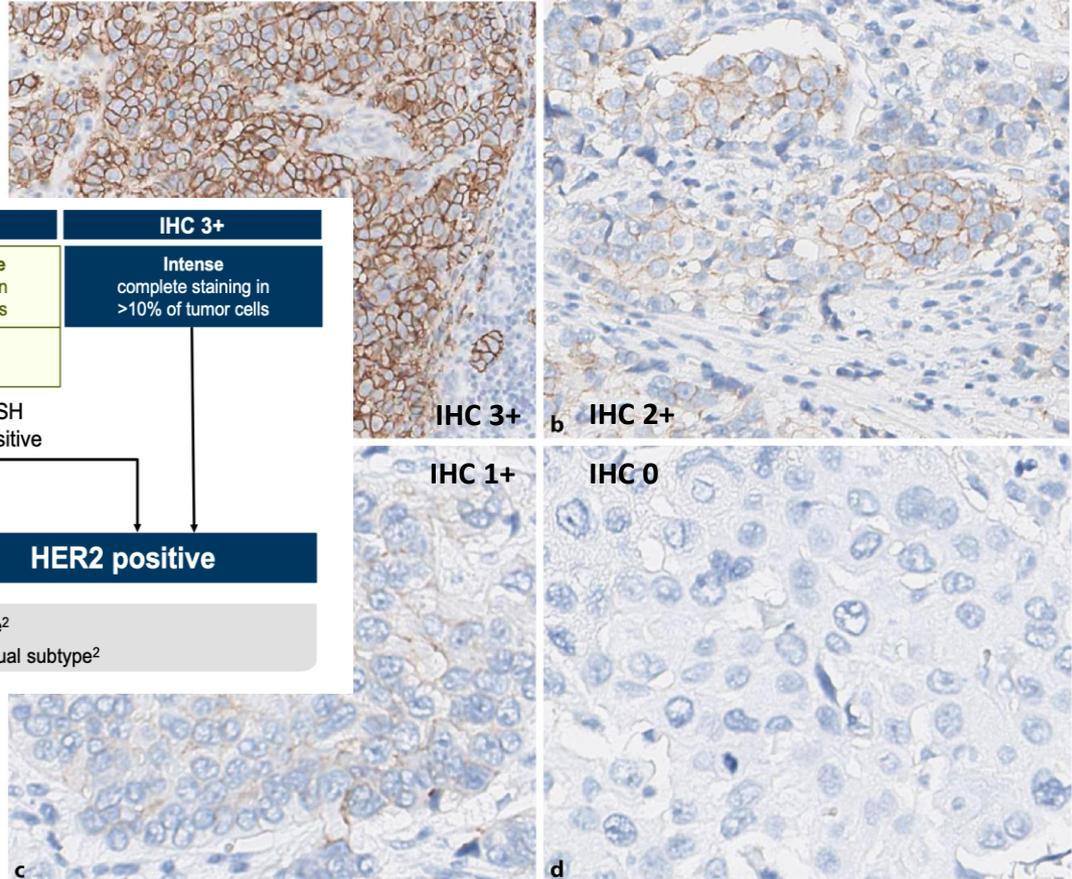


Diskordante Rezeptorexpressionen



Therapieentscheidung kann sich
aufgrund der Metastasenbiopsie ändern!

Wie sieht die „**neue Klassifikation**“ aus?



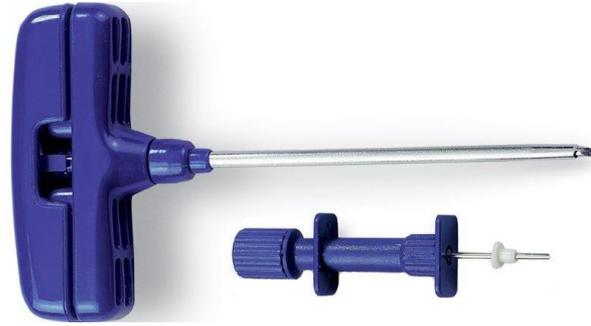
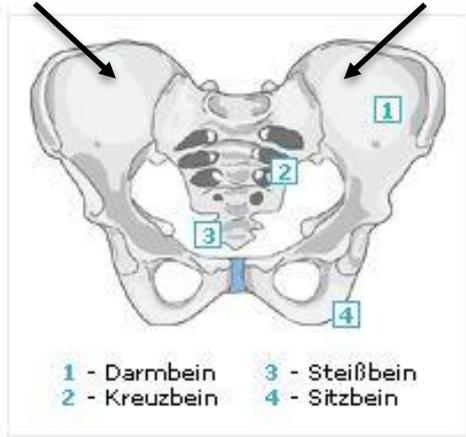
- Low HER2 expression is proposed as a HER2 IHC score of 1+ or 2+/ISH negative²
- Evidence-to-date is insufficient for defining low HER2 expressing BC as an individual subtype²

?? Zuverlässige Nachweismethode

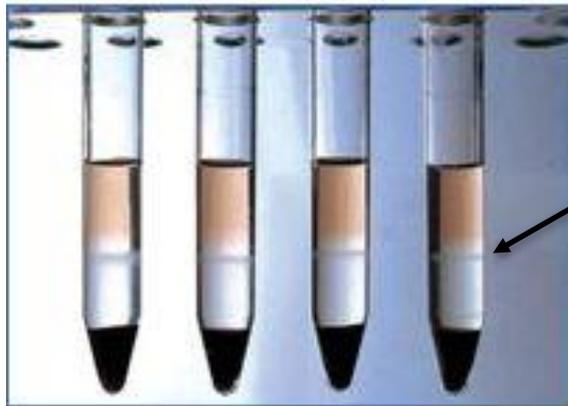


?? Prognostische Bedeutung

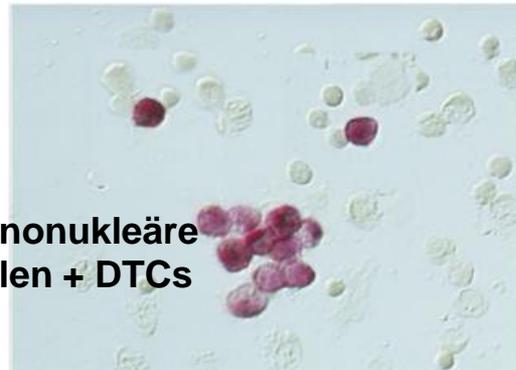
?? Therapeutische Optionen



Beidseitige Knochenmarkpunktion



Dichtegradientenzentrifugation



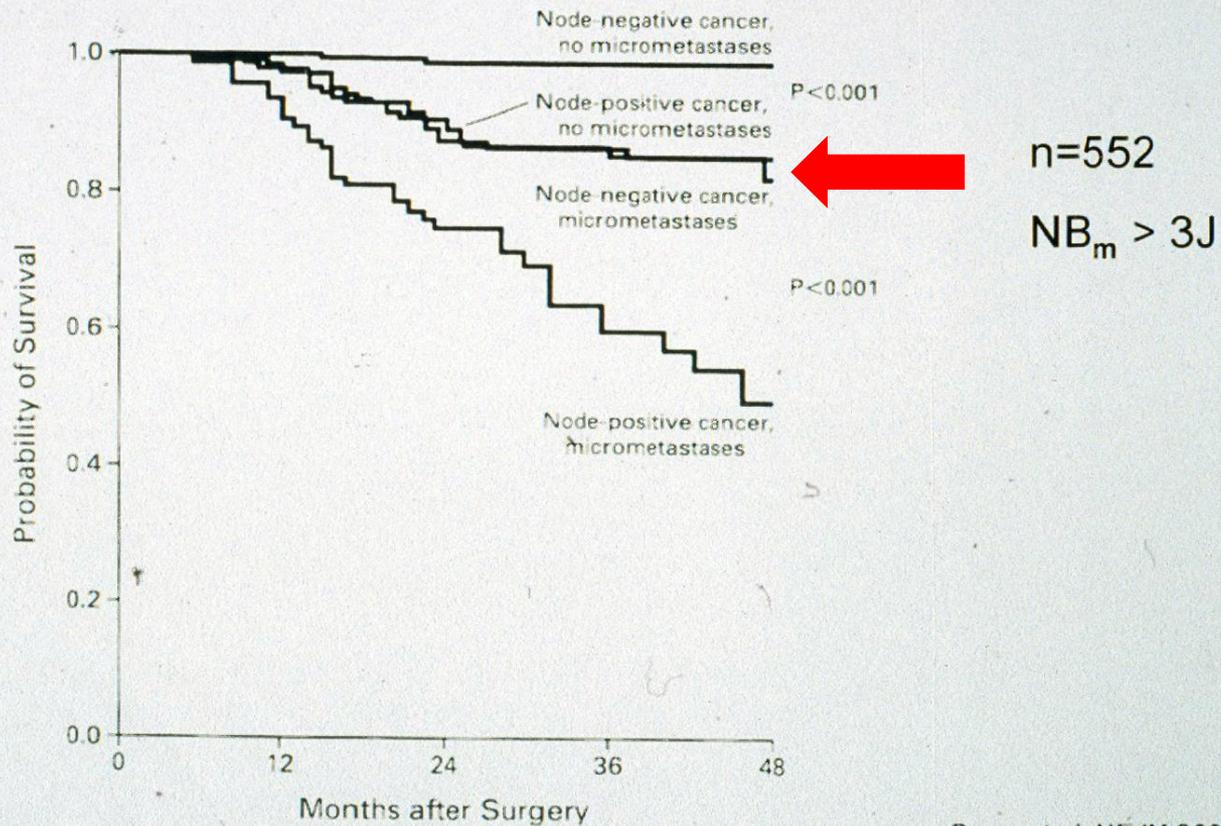
Mononukleäre
Zellen + DTCs

Nachweis von Zytokeratin-pos
(„Zellgerüst“) Zellen (DTCs)



Automatisierte Auswertung

Cytokeratin-Positive Zellen im KM und Überleben von Brustkrebspatienten



Braun et al. NEJM 2000

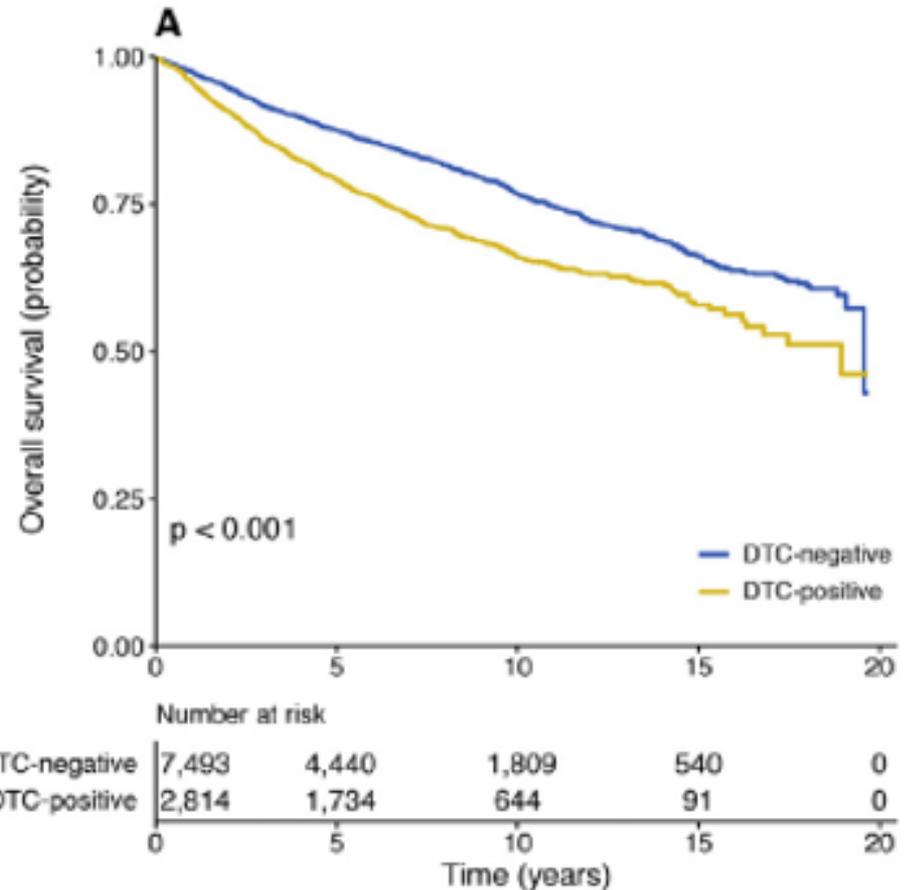
➔ Lymphknotenstatus ist mit Knochenmarkstatus gleichzusetzen

International pooled analysis of the prognostic impact of disseminated tumor cells from the bone marrow in early breast cancer: Results from the PADDY study

10307 auswertbare Patientinnen

Andreas D. Hartkopf, Sara Y. Blucker, Florin-Andrei Taran, Nadia Harbeck, A
 Jean-Yves Herz, Oliver Hoffmann, Matthias W. Beckmann, Lisa Rydér
 Solà Montserrat, Vincent Walter, Brigitte Rack, Florian Schuetz, Elin Borgen, A
 Peter Fasching, Märten Fernö, Natalia Krawczyk, Katherine Weilbaecher,
 Julia Jueckstock, Christoph Domschke, Francois-Clement Bidard, Sabine Ka
 Ayse G. Kurt, Markus Wallwiener, Gerhard Gebauer, Diethelm Wallwiene

DTCs zu Beginn der Erkrankung
 sind ein **ungünstiger**
Prognosefaktor.



Results: Prognostic value of DTCs (multivariate analysis)

Cox regression model (stratified by center) including age, menopausal status, histology, tumor size, nodal status, biological subtype (defined by ER, PR, HER2 and grading) and DTCs

OS (n = 7.071)		DFS (n = 6.950)		DDFS (n = 6.255)		LRFS (n = 2.309)	
HR [95%-CI]	p-value	HR [95%-CI]	p-value	HR [95%-CI]	p-value	HR [95%-CI]	p-value
1.23 [1.06; 1.43]	0.006	1.30 [1.12; 1.52]	< 0.001	1.30 [1.08; 1.56]	0.006	1.21 [0.68; 2.16]	0.512



DTC detection is an independent factor for metastatic relapse and poor OS

Beim **DCIS** (Ductales Carcinoma *in situ*) handelt sich um eine **Brustkrebs-Frühform** in den Milchgängen, die noch **nicht in das umgebende Gewebe hineingewachsen** ist („in situ“ = „am Ort“, nicht-invasiv). Somit kann es auch noch nicht metastasiert sein, d. h. **keine Tochtergeschwulste** im Körper absetzen. 27.06.2022

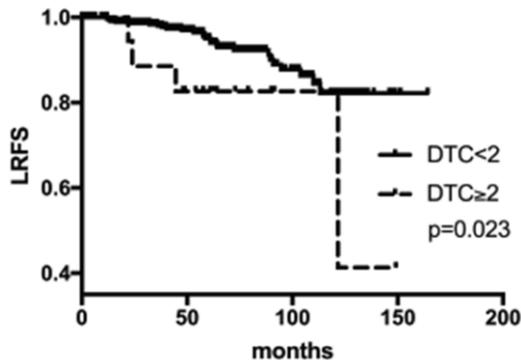
Breast Cancer Res Treat
DOI 10.1007/s10549-011-1478-2

PRECLINICAL STUDY

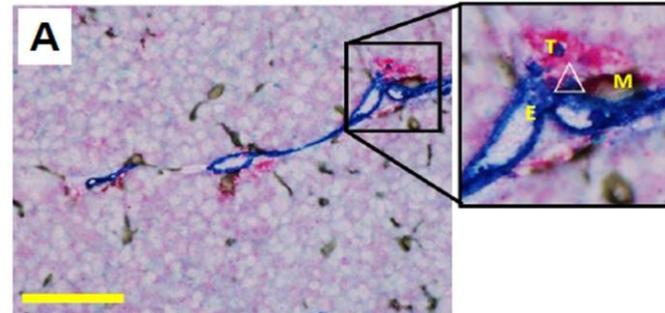
34/266 13% Patientinnen

Hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination may be detected in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast

Malgorzata Banys · Ines Gruber · Natalia Krawczyk · Sven Becker ·
Ralph Kurth · Diethelm Wallwiener · Jolanta Jakubowska · Jürgen Hoffmann ·
Ralf Rothmund · Annette Staebler · Tanja Fehm



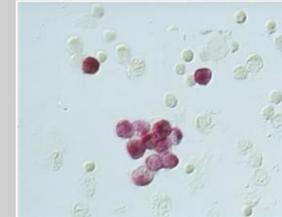
Tumorzellen bilden kleine Schlupflöcher



TMEM:

Tumor Microenvironment of Metastasis

?? Zuverlässige Nachweismethode



?? Prognostische Bedeutung

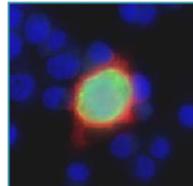
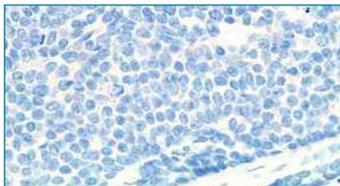
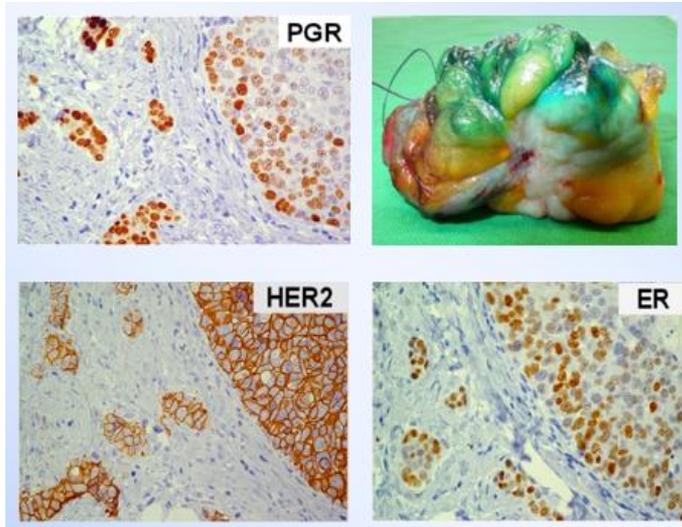


?? Therapeutische Optionen

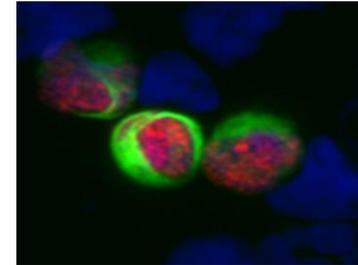
?? Warum werden die *Tumorzellen nicht eliminiert?*

Tumorzellen verlieren / gewinnen Merkmale

Therapieentscheidung aufgrund
der 3 Marker auf dem Tumor



Therapiert werden
einzelne Tumorzellen,
die noch vorhanden sind.

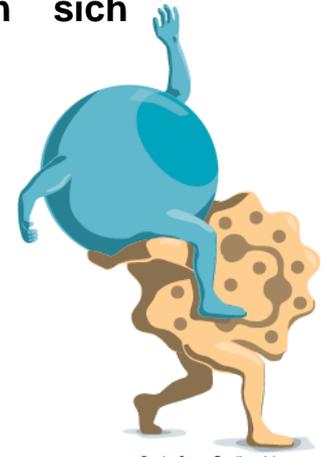


Tumorzellen umgeben sich
mit Immunzellen.

RESEARCH HIGHLIGHTS

BREAST CANCER

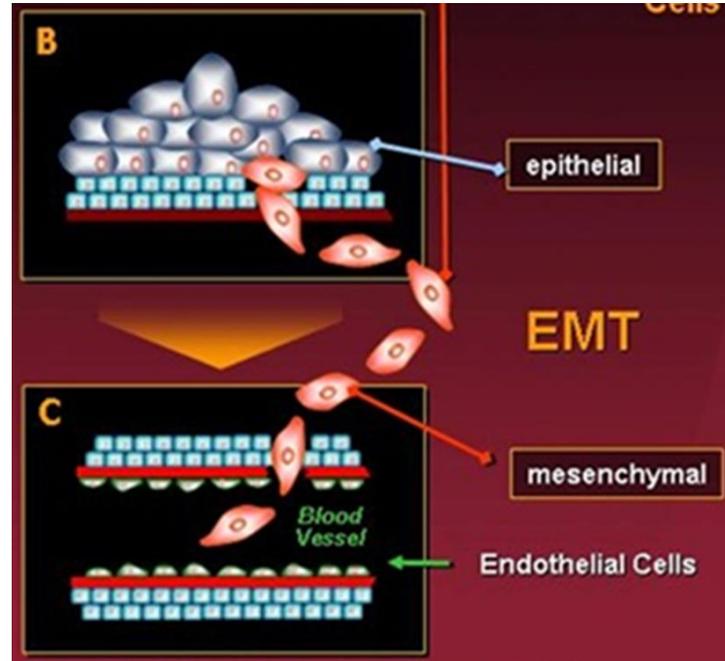
CTCs 'piggyback' off
neutrophils



Credit: Simon Bradbrook/
Springer Nature Limited

Comment by David Killock

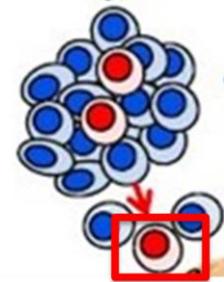
Tumorzellen verändern ihr Erscheinungsbild



Brabletz et al., 2005; Christofori et al., 2006;
Lee et al., 2006; Thiery & Sleeman 2006

**Epitheliale-
Mesenchymale
Transition**

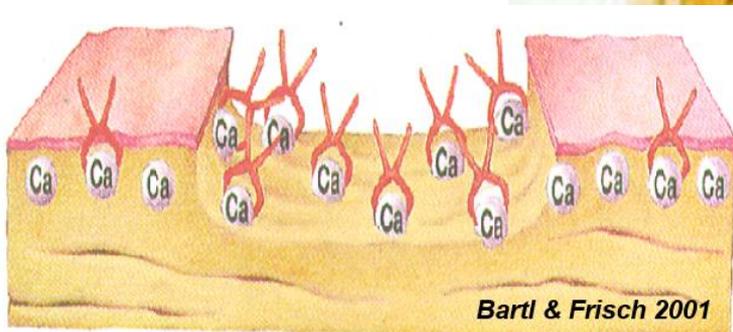
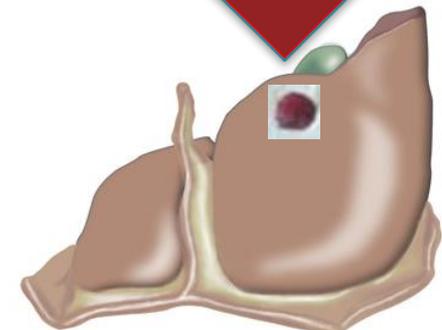
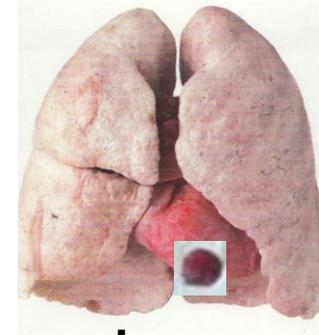
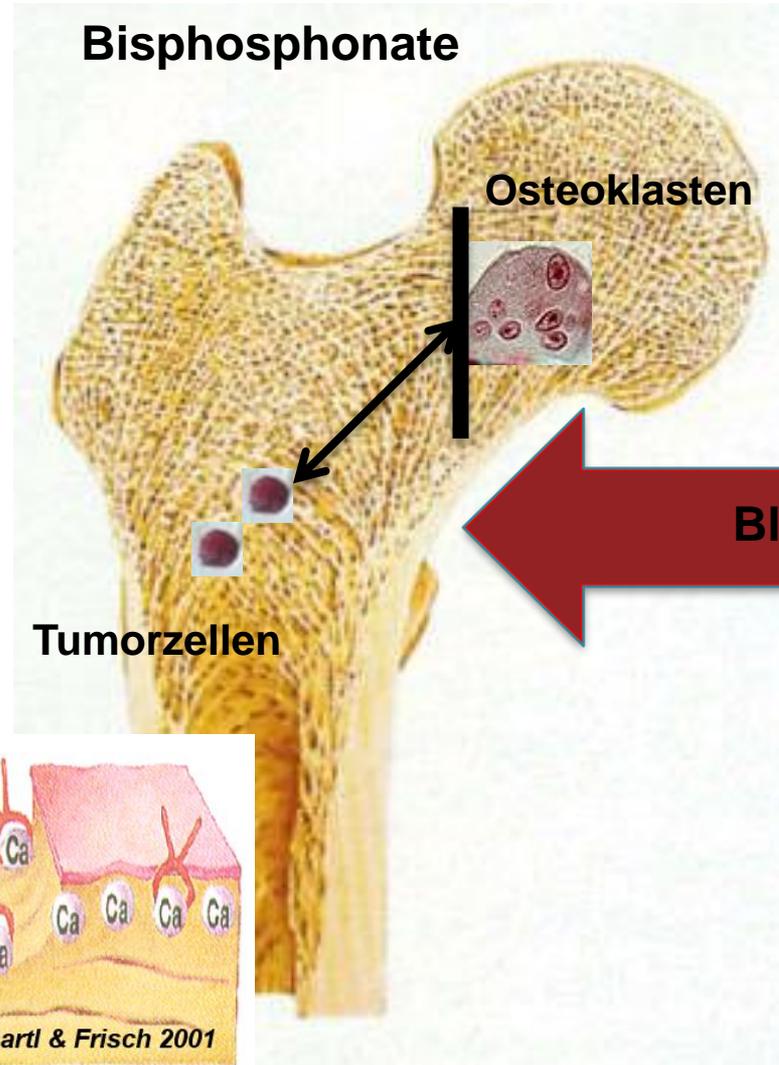
**Chemotherapie
Strahlentherapie
greifen nicht!**



Resistente Tumorzellen

Tumorzellen haben
Stammzellcharakter
und **erneuern** sich
permanent.

?? Therapeutische Optionen – **Bisphosphonate**



The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1998, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 339

AUGUST 6, 1998

NUMBER 6



REDUCTION IN NEW METASTASES IN BREAST CANCER WITH ADJUVANT CLODRONATE TREATMENT

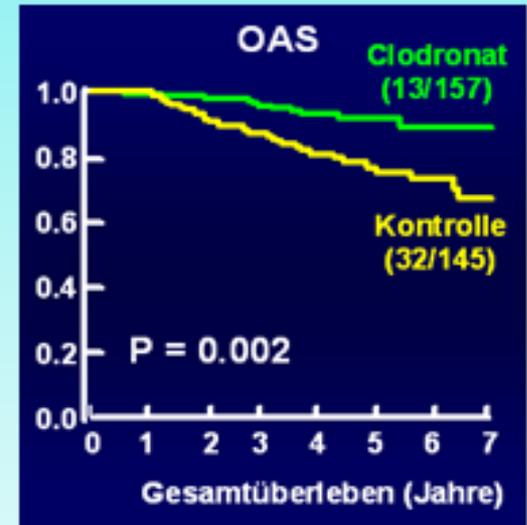
INGO J. DIEL, M.D., ERICH-FRANZ SOLOMAYER, M.D., SERBAN D. COSTA, M.D., CHRISTINA GOLLAN, M.D.,
RONALD GOERNER, M.D., DIETHELM WALLWIENER, M.D., MANFRED KAUFMANN, M.D., AND GUNTHER BASTERT, M.D.



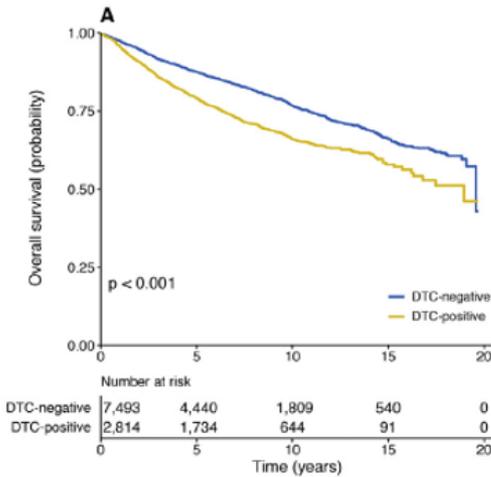
Seit 1998 Procedere in der Frauenklinik:

Jeder Patientin mit der Primärdiagnose Brustkrebs und DTCs im Knochenmark wurde für die Einnahme von Clodronat (orales Bisphosphonat) empfohlen.

Bisphosphonate

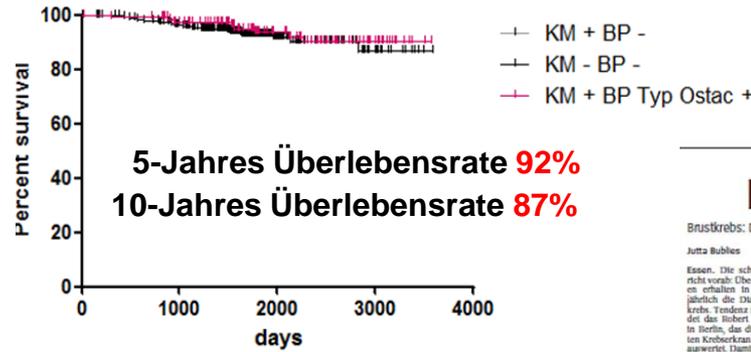


?? Bisphosphonate



Hartkopf et al., 2021

Survival of OS:Survival proportions



Kasimir-Bauer et al., 2016



FORTSCHRITT MIT FOLGEN
Forschung gegen Brustkrebs

Ein Film von Monika Kirschner
 Kamera: Rainer Spießel
 Ton: Armin Siegmuth, Rupert Schiele
 Schnitt: Rainer Spießel
 Redaktion: Sabina Rohrer, WORA/ATE
 Herstellungsleitung: Cornelia Kellers
 Produzent: Gerd Haag
 Eine ZDF/TELEFUNKION Produktion

Fortschritt mit Folgen
Forschung gegen Brustkrebs

Eine junge einflussreiche Generation von Wissenschaftlern arbeitet in rasendem Tempo an Behandlungsmöglichkeiten gegen Brustkrebs. Die Herausforderungen werden immer besser. Der Film stellt vier junge Frauen aus Europa vor, deren beachtliche Forschungsergebnisse weltweit diskutiert werden. Sie suchen nach Alternativen zur Chemotherapie oder setzen in der sogenannten „Janssenstrategie“ Forschung auf enge Zusammenarbeit von Labor und Klinik. Ihre Hoffnung gilt der Enttarnung der genetischen Signatur und dem „umgekehrtesten“ Krebschampion.

Länge: 52 min.

Erstausstrahlung:
Dienstag, 29. März 2011, 21:15 Uhr, arte - Im Rahmen des Themenblocks "Strukturreise"

Premiere in Anwesenheit der Regisseurin und des Teams:
Mittwoch, 30. März 2011, 19:30 Uhr - Filmforum im Museum Ludwig, Köln
(Sie sind herzlich eingeladen!)
Um Rückmeldung bzw. geben unter: schuelten@klinik-essen.de, Fax: 0221-99 09 07 32

arte TAG/TRAUM WDR

Brustkrebs: Die Essener Unfrauenklinik setzt parallel zur Chemo- und Strahlen-Therapie auf Bisphosphonate in Tablettenform

Jutta Bublies

Essen. Die schlechte Nachricht vorab: Über 50.000 Frauen erhalten in Deutschland jährlich die Diagnose Brustkrebs. Tendenz steigend, meldet das Robert Koch-Institut in Berlin, das die bundesweiten Krebserkrankungszahlen auswertet. Damit ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Die gute Nachricht: Brustkrebs kann immer erfolgreicher behandelt werden. In 70 bis 80 Prozent der Fälle kann die Brust bei der Krebstherapie erhalten werden. Und zwar durch die bisphosphonaten überleben den Krebs.

Von Patientinnen und Ärzten gefürchtet werden so genannte „schlafende“ Knochenmetastasen. Der Grund: Diese können noch Jahre nach einer Brustkrebs-Behandlung zu Metastasen, etwa in den Knochen, führen. An der Universitätsfrauenklinik in Essen hat man diesen „schlafenden“ den Kampf angeht und hiermit

„Brustkarzinome können auch in einem frühen Stadium streuen“

gute Erfahrungen mit so genannten Bisphosphonaten gemacht. Die Forscher nahmen an, dass Bisphosphonate, die Brustkrebs-Patientinnen in Tablettenform erhalten, im Vergleich mit anderen Krebstherapien nach effektiver macht Bisphosphonate werden normalerweise von Krebs-Patientinnen zur Vorbereitung von Operationen oder bei Knochenmetastasen eingesetzt. Die Vermutung der Wissenschaftler: Bisphosphonate können auch Tumorzellen, auch wenn sie noch im Knochenmark vorhanden sind, abtöten und dort als so genannte „schlafende“ Zellen überleben können. „Insbesondere wichtig ist, dass diese Zellen bei 15 Prozent der Patientinnen sogar eine Chemotherapie überleben. Auch eine anabole Hormonbehandlung scheitert gegen sie oft“, betont Kasimir-Bauer.

Selbst bei 30 Prozent der Brustkrebs-Patientinnen, bei denen die Lymphknoten nicht von Tumorzellen befallen waren, konnten Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen werden. „Brustkarzinome können im Knochenmark überleben“, betont Kasimir-Bauer.

Das warnte Sabine Kasimir-Bauer, die am Essener Unfrauenklinik wurde gezeigt, dass die Einnahme von Bisphosphonaten so erforderlich - selbst Jahre nach einer Brustkrebs-Behandlung noch zum Absterben von Tumorzellen führen.

„Es gibt Anzeichen, dass Bisphosphonate ein fester Bestandteil der Therapie werden“

Sabine Kasimir-Bauer leitet das wissenschaftliche Labor der Essener Universitätsfrauenklinik. Den Schwerpunkt ihrer Forschungen hat die Biologie auf die Suche nach Tumorzellen gelegt. Diese können sich selbst erneuern



Die Mammografie: Über 50.000 Frauen erhalten in Deutschland jährlich die gutartige Diagnose Brustkrebs.

Foto: ddp

und machen etwa ein bis fünf Prozent der Zellen etwa bis fünf Jahren nach dem Ausbruch des Tumors aus. Sie wird vermutet, dass nur Tumorzellen, die einen bösartigen Charakter haben und später zu Metastasen führen können, als „schlafende“ Zellen im Blut, beziehungsweise im Knochenmark überleben, um dann in Zukunft durch sporadische Therapie eine Streuung des Tumors zu verhindern“, erläutert die 47-Jährige. Untersuchungen auf „schlafenden“ Metastasen der Essener Universitätsfrauenklinik jeder ihrer Brustkrebs-Patientinnen am Nach diesen Zellen, betont Kasimir-Bauer, könne allerdings nicht in jedem Labor, sondern nur in Speziallaboren von Universitätsklinikern gelandet werden. Diese gibt es in Deutschland neben Essen unter anderem auch an der Universitätsklinik Düsseldorf, in München, Hamburg und in Tübingen.

Die Suche nach Tumorzellen mit Stammzellcharakter ist noch in der Anfangsphase und wird nur innerhalb von Forschungsprogrammen durchgeführt. Die Unfrauenklinik Essen hat eine Kooperation mit Stammzellforschung der Universität Michigan in den USA aufbauen.

Während der Nachweise so genannter „schlafender“ Tumorzellen im Knochenmark national und international nach einem Standardverfahren durchgeführt werden, wollen die Essener Wissenschaftler auch für den Nachweis im Blut einen einheitlichen Standard finden, um den Stellenwert dieser Untersuchung in klinischen Studien zu überprüfen. Um dieses Ziel schnell zu erreichen, haben sich in Deutschland die genannten Spezialkliniken in Essen, Düsseldorf, München, Hamburg und Tübingen zusammengeschlossen.

RATGEBER

Hier gibt es Hilfe!
 Die Deutsche Krebsliga in 53111 Born (Buxtehude) vermittelt zu den verschiedenen Krebsberatungsstellen in Deutschland. Hier gibt es Hilfe!
 Die Deutsche Krebsliga in 53111 Born (Buxtehude) vermittelt zu den verschiedenen Krebsberatungsstellen in Deutschland. Hier gibt es Hilfe!
 Die Deutsche Krebsliga in 53111 Born (Buxtehude) vermittelt zu den verschiedenen Krebsberatungsstellen in Deutschland. Hier gibt es Hilfe!

www.krebsliga.de

?? Therapeutische Optionen –

Welche Patientin darf Bisphosphonate erhalten



Patientinnen, die > 60 Jahre

Patientinnen, die mindestens 5 Jahre postmenopausal sind

Zoledronsäure (iV), 4mg, 2 x im Jahr, 3 Jahre!

Bei **Präsenz** von **DTCs**: 1600 mg **Clodronat (oral)** tgl für **2 Jahre**



Ch. Walter, B. Al-Nawas et al., 2013



Gute Zahnprophylaxe, Gefahr der Kieferosteonekrosen!

Trials Targeting Disseminated Tumor Cells

	Screening or Treatment		≈N	≈ Study Completion
NCT02732171	Screening	PENN-Surveillance Markers of Utility for Recurrence After (Neo)Adjuvant Therapy for Breast Cancer	600	2026
NCT04523857	Treatment	ABemaciclIB or Abemaciclib and HydroxYchloroquine to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer (ABBY)	66	2028
NCT04841148	Treatment	Avelumab or Hydroxychloroquine With or Without Palbociclib to Eliminate Dormant Breast Cancer (PALAVY)	96	2028
NCT03032406	Treatment	CLEVER Pilot Trial: HydroxyChLoroquine, EVErolimus or the Combination for Prevention of Recurrent Breast Cancer	60	2025
Navigation address (for referrals): BreastCancerClinicalTrials@pennmedicine.upenn.edu				

?? Zuverlässige Nachweismethode 

?? Prognostische Bedeutung 

?? Therapeutische Optionen **jein**

Letzte Fragen

?? Kann man diese Zellen auch im Blut untersuchen

?? Warum können Zellen so lange ruhen und überleben

?? Was weckt sie auf

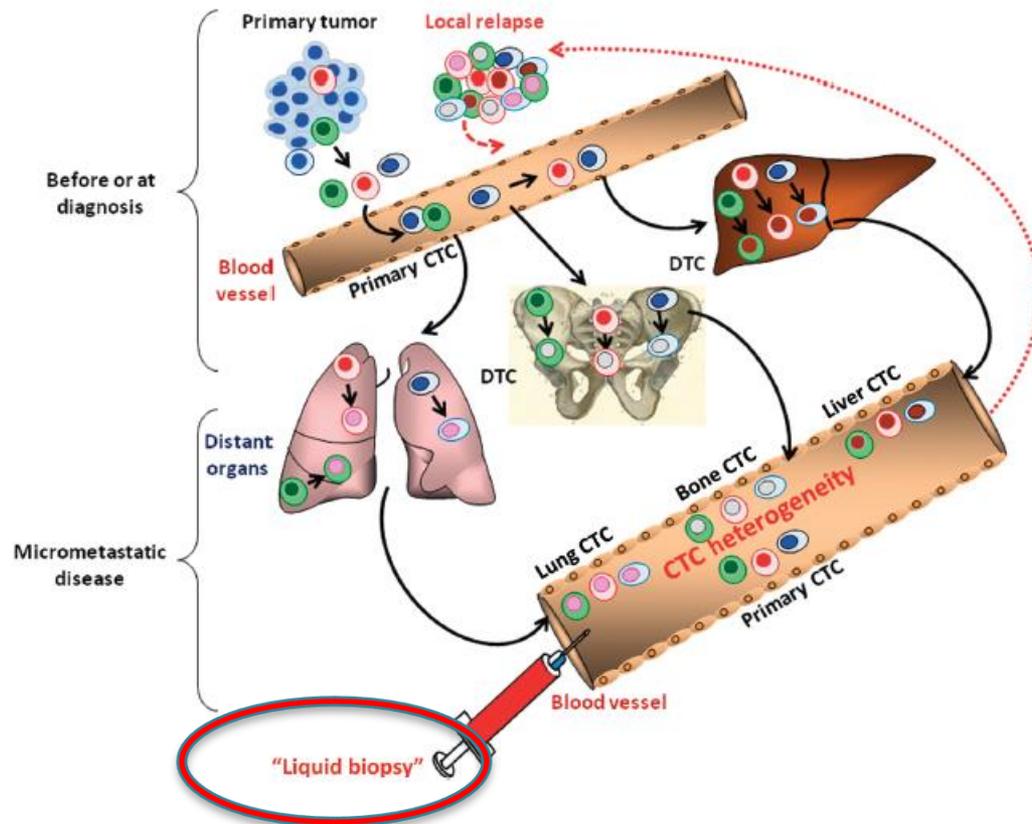
?? Welche der Zellen sind bösartig

?? Kann man diese Zellen auch im Blut untersuchen

Circulating Tumor Cells (CTCs)

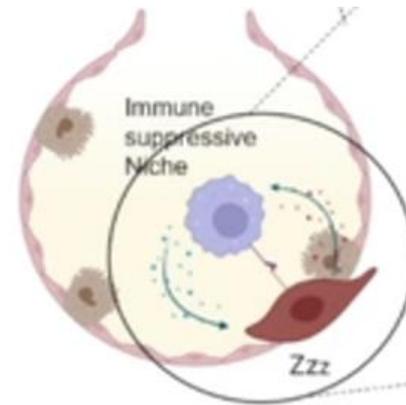
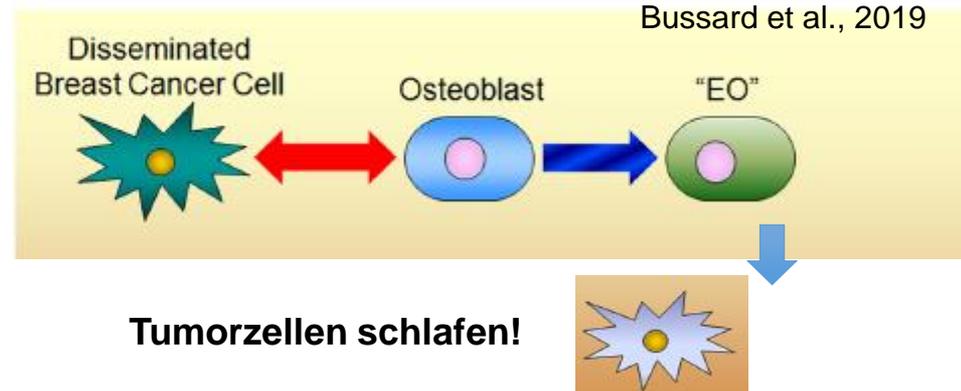
Ja, aber

- Keine Standardmethode
- Welche CTCs haben das Potential in sekundäre Organe einzuwandern?

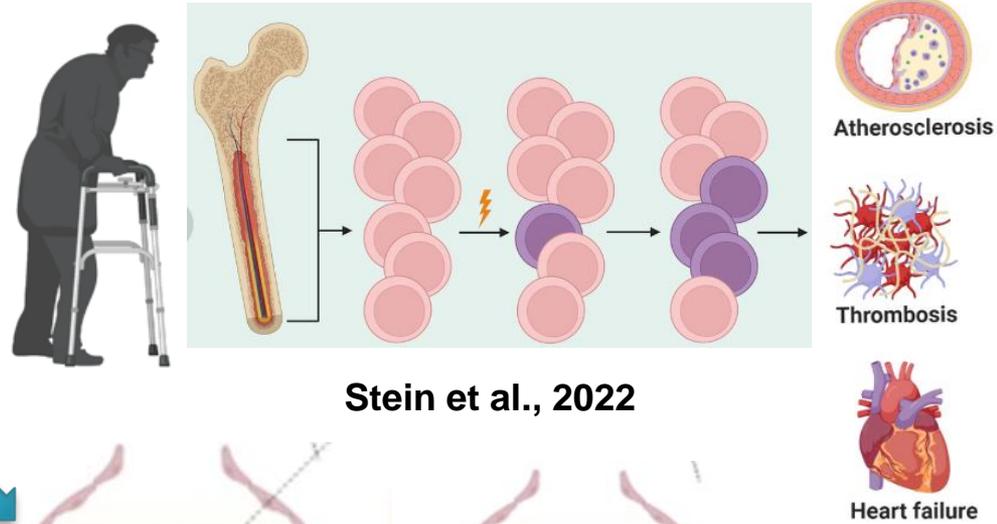




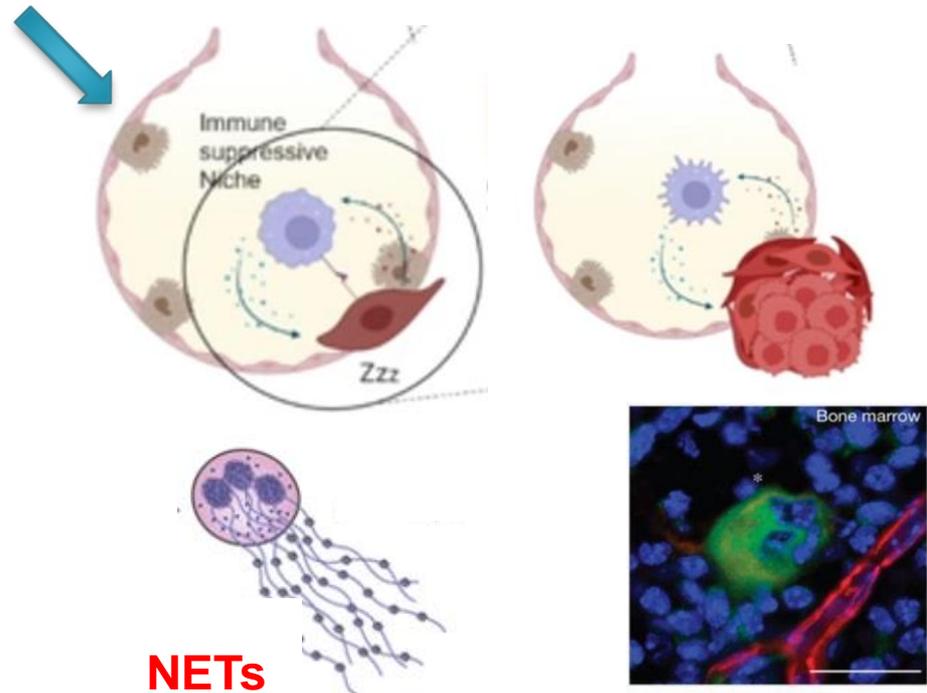
Tumorzellen manipulieren ihre Umgebung



Altersbedingte Klonale Hämatopoese



Stein et al., 2022



NETs
Neutrophil Extracellular Traps

Ghajar et al., NCB, 2013



?? Welche Zellen sind bösartig

Vol. 10, 8152-8162, December 15, 2004

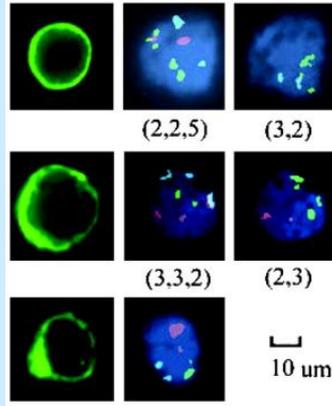
Clinical Cancer Research

Meng, *Fehm*, Uhr 2004

Featured Article

Circulating Tumor Cells in Patients with Breast Cancer Dormancy

- 36 Ma-Ca Pat 8-22 Jahre nach Erstdiagnose
- 13/36 (36%) mit 1-2 CTCs im Blut



- Nach einem Jahr Follow-up kein Rezidiv

N=15 Pat.
ED 2006-10

80% der Pat leben!!

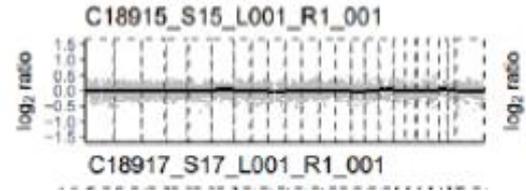
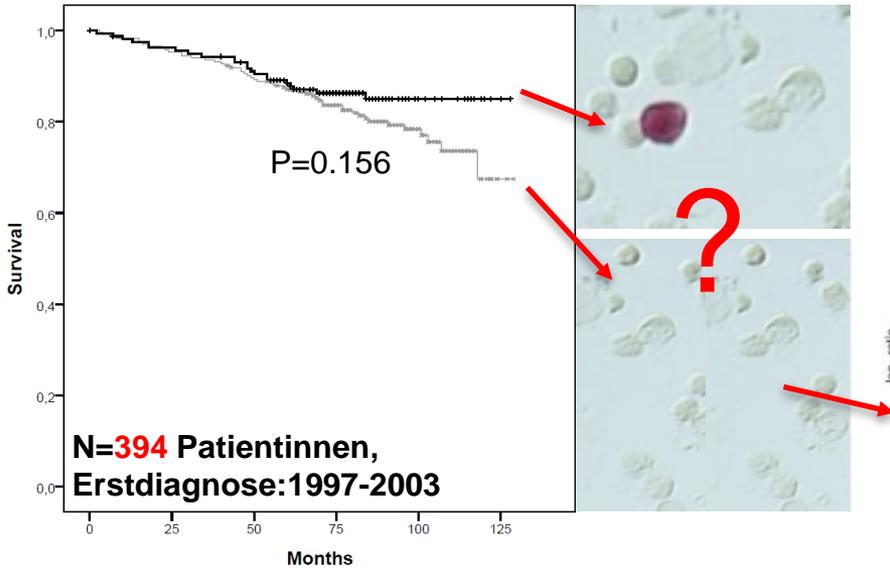
10	0
10	0
10	0
10	0
10	0
10	0
12	0
13	0
15	0
16	1
16	0
17	0
17	0
22	1
24	0
123	1

Anzahl
DTCs

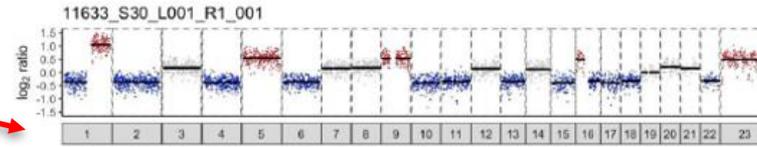
0=lebt
1=verst.

?? Welche Zellen sind bösartig

Offen im Denken



Gut



Böse

20-30 Mio KM-Zellen pro Pat.



Prof. N. Stöcklein



Dr. Rui Neves



Anne Rohloff



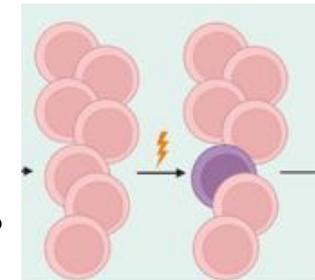
Dr. D. Doerr



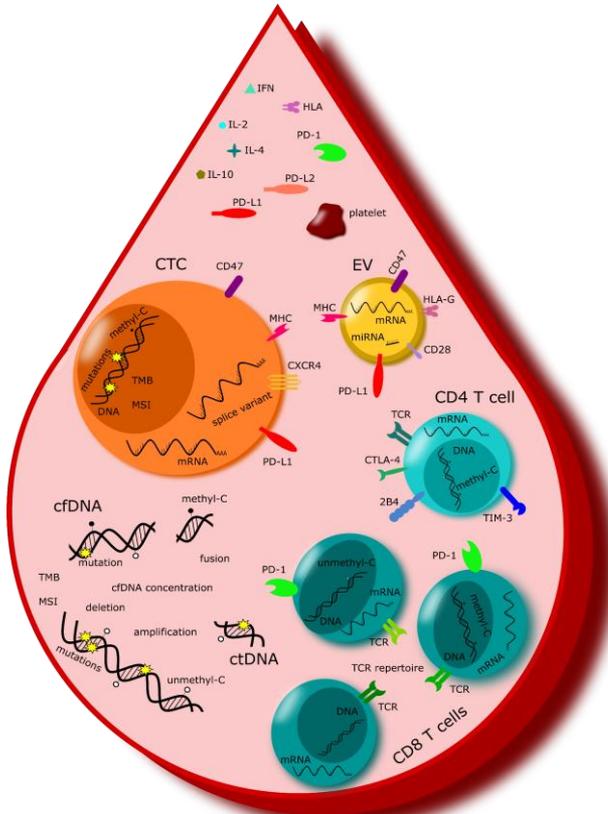
420.000,-€

Deutsche Krebshilfe
 HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

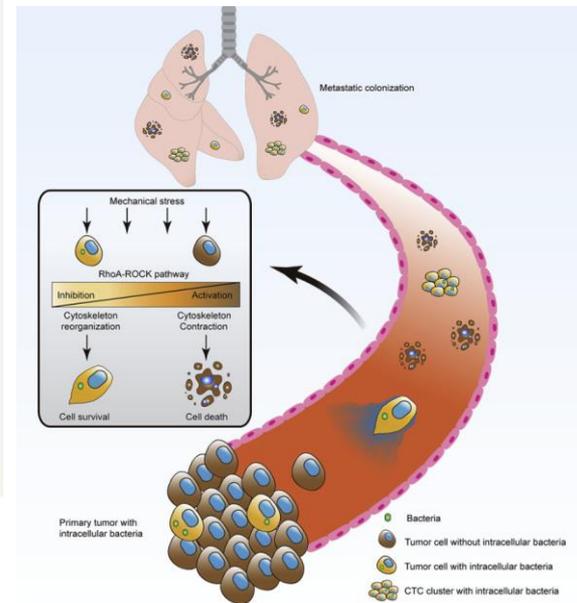
Ist klonale Hämatopoese
 Für ein Rezidiv verantwortlich?



Liquid Biopsy!



Fu et al., Cell 2022

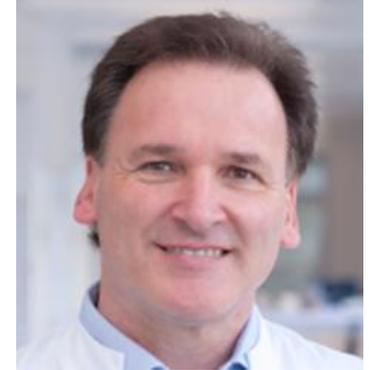


Keup, Kimmig, Kasimir-Bauer 2022

Intrazelluläre Bakterien fördern das **Überleben von CTCs**, indem sie die Zellen vor mechanischem Stress schützen.

- **Minimale Tumorrestkrankung (DTCs/CTCs, zirkulierende Tumor DNA) beim Mammakarzinom ist prognostisch hoch signifikant**
- **Einschluss von Patientinnen in Interventionsstudien, die diese Analyten beinhalten**
- **Bisphosphonate zum „Aushungern“ von DTCs (wann immer es die klinischen Vorgaben erlauben)**
- **Liquid Biopsy Analyse wird in der Zukunft fester Bestandteil des Klinikalltages**

Laborteam



Prof. Dr. med. Rainer Kimmig
Klinikdirektor



Laborteam in EMT

