



**Universitätsmedizin Essen**

Universitätsklinikum

Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*



*Sabine Kasimir-Bauer*

# **Disseminierte Tumorzellen *beim Mammakarzinom***

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

**DIESE PROMIS HABEN DEN KREBS BESIEGT**



Bildergalerie (16 Bilder)

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 Europa-Tour musste die US-amerikanische Sängerin nun absagen.

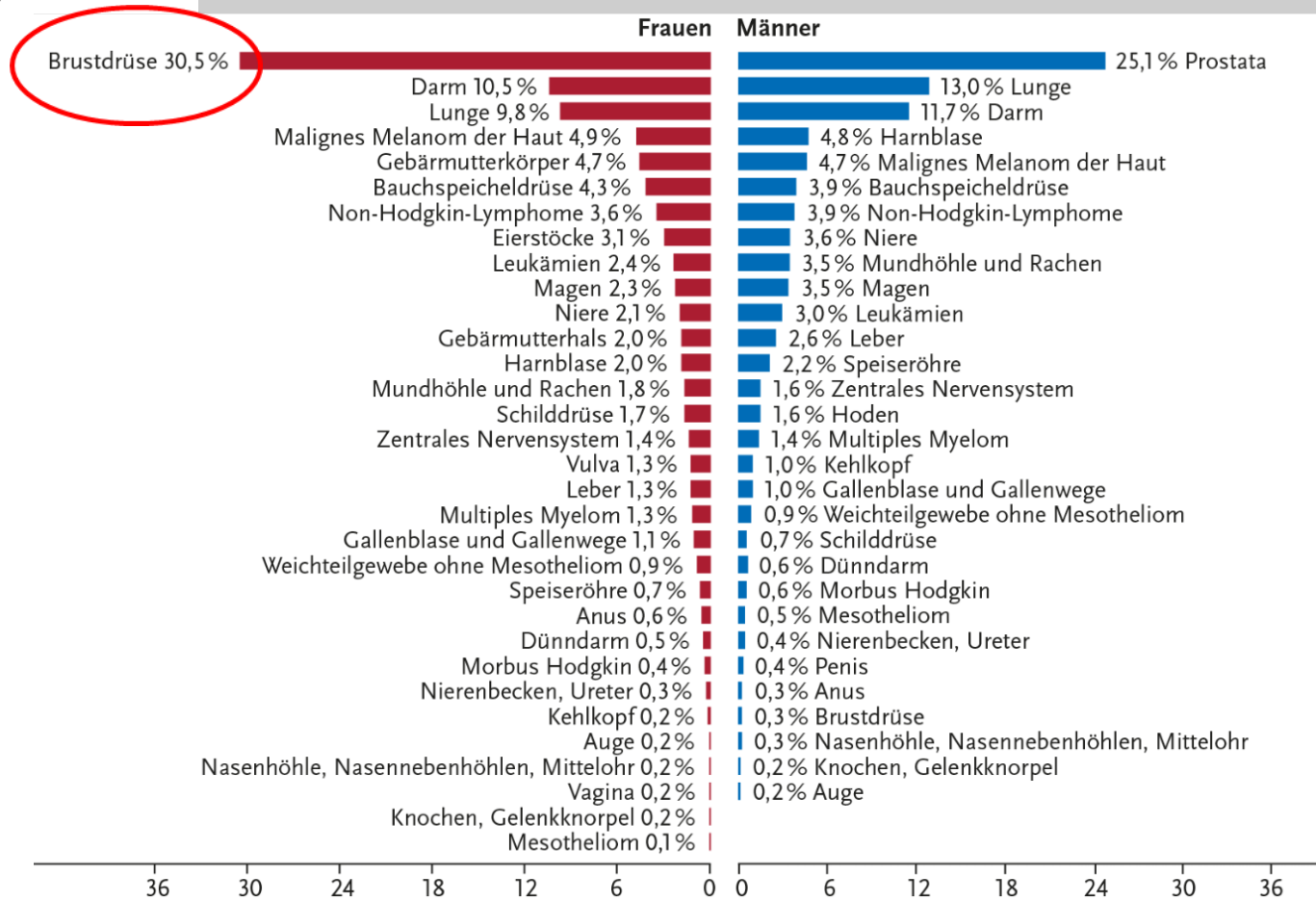


Anastacia war 2003 an Brustkrebs erkrankt, glaubte aber, die Krankheit überwunden zu haben.



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

# Das Mammakarzinom



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

# Metastasierungsmodell

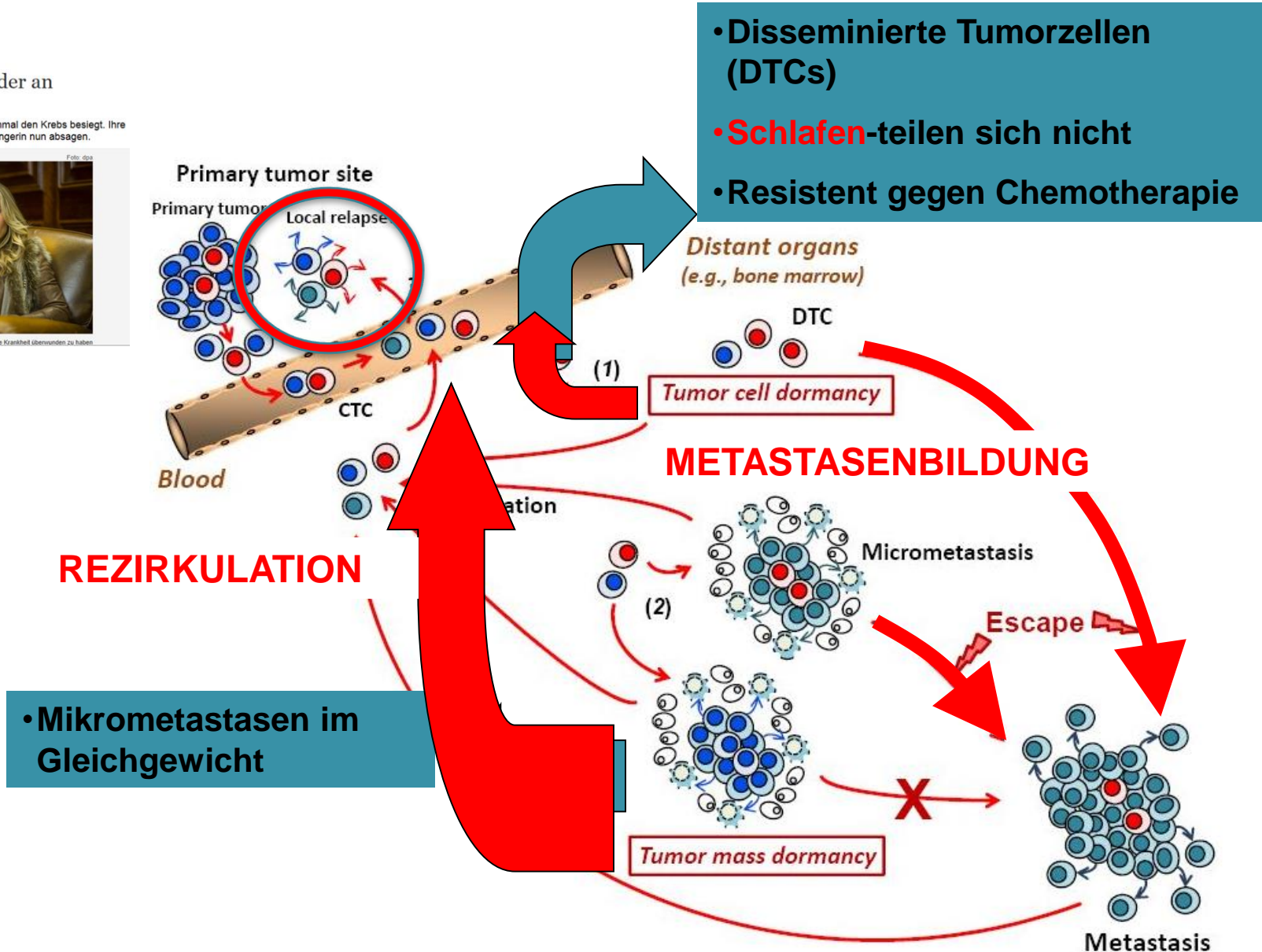
28.02.13 TOUR ABGESAGT

Sängerin Anastacia wieder an Brustkrebs erkrankt

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

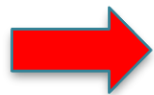
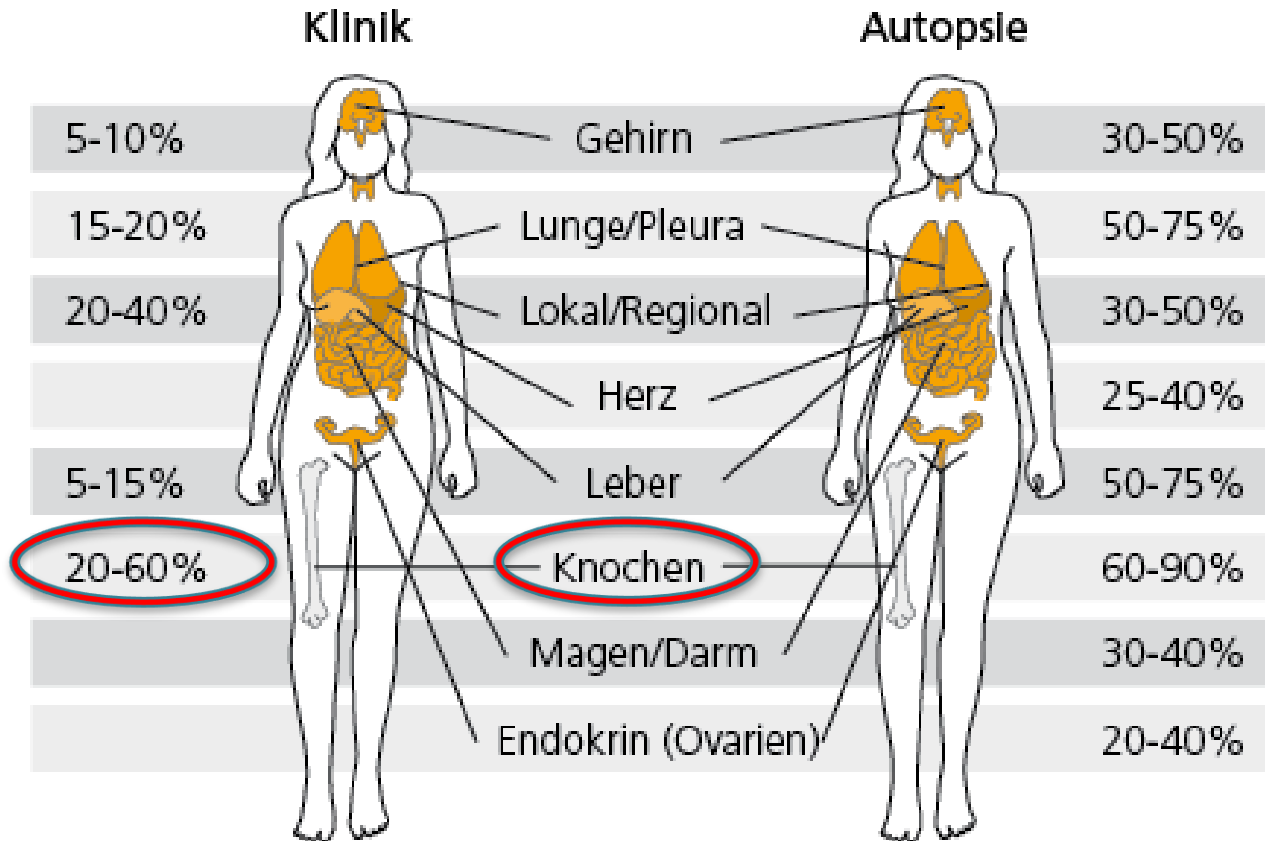


Anastacia war 2003 an Brustkrebs erkrankt, sie überlebte, aber die Krankheit überwand zu haben.



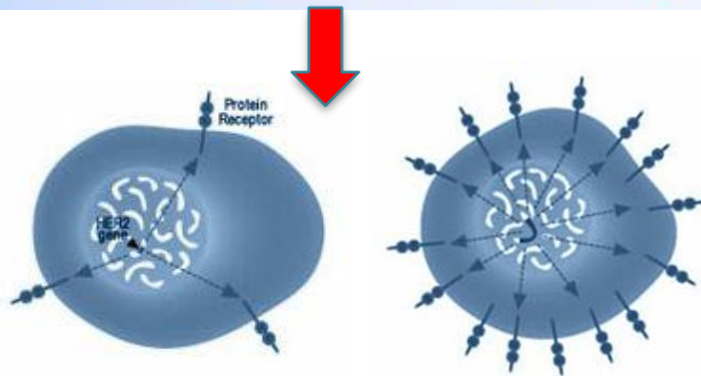
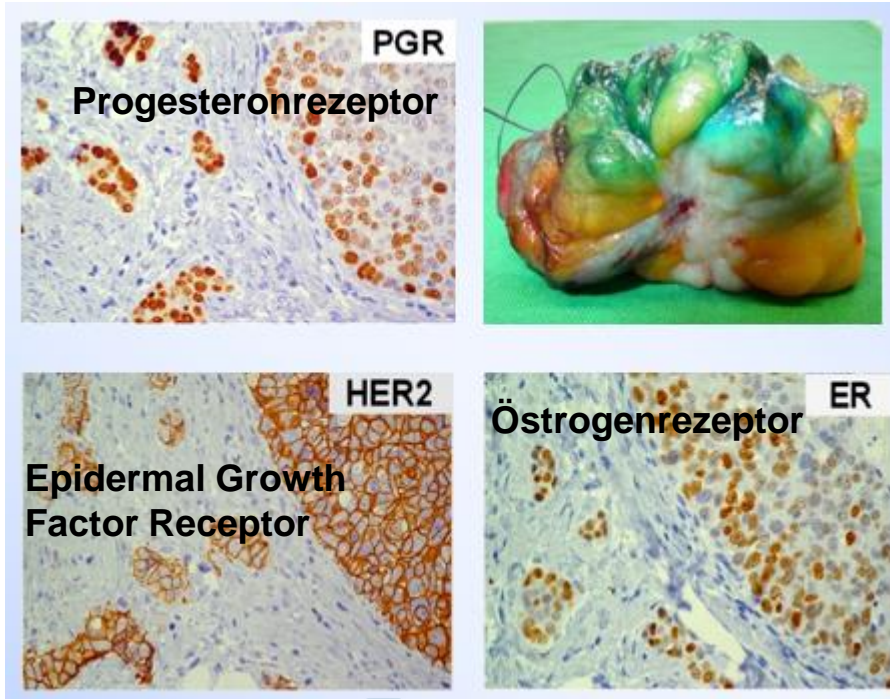
- Disseminierte Tumorzellen (DTCs)
- **Schlafen**-teilen sich nicht
- Resistent gegen Chemotherapie

# Das Mammakarzinom - Metastasierungsmuster

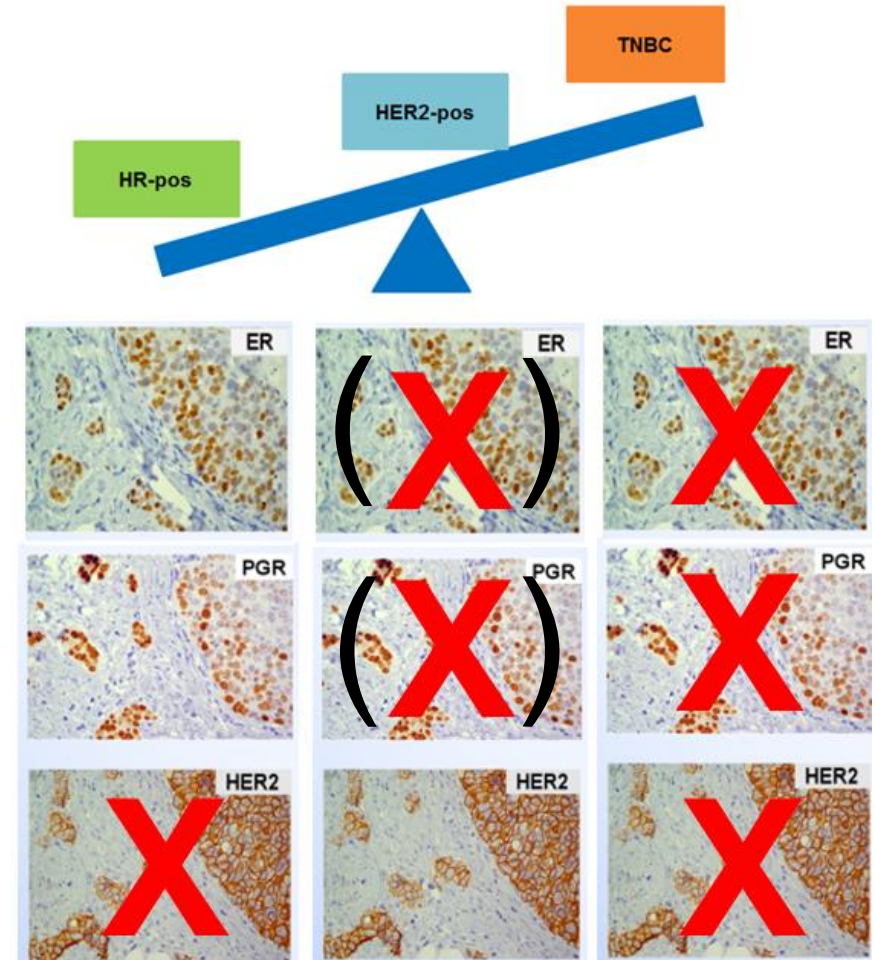


Histologische Sicherung der Metastase, falls möglich.

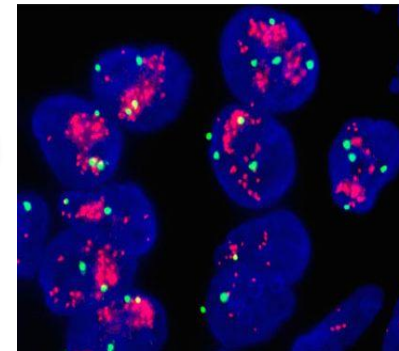
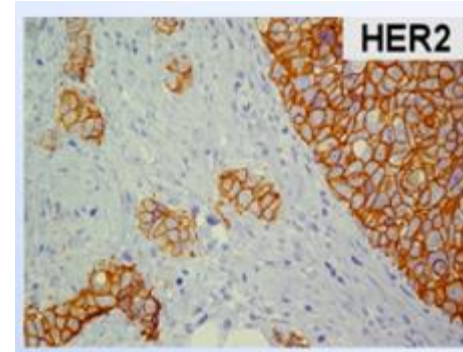
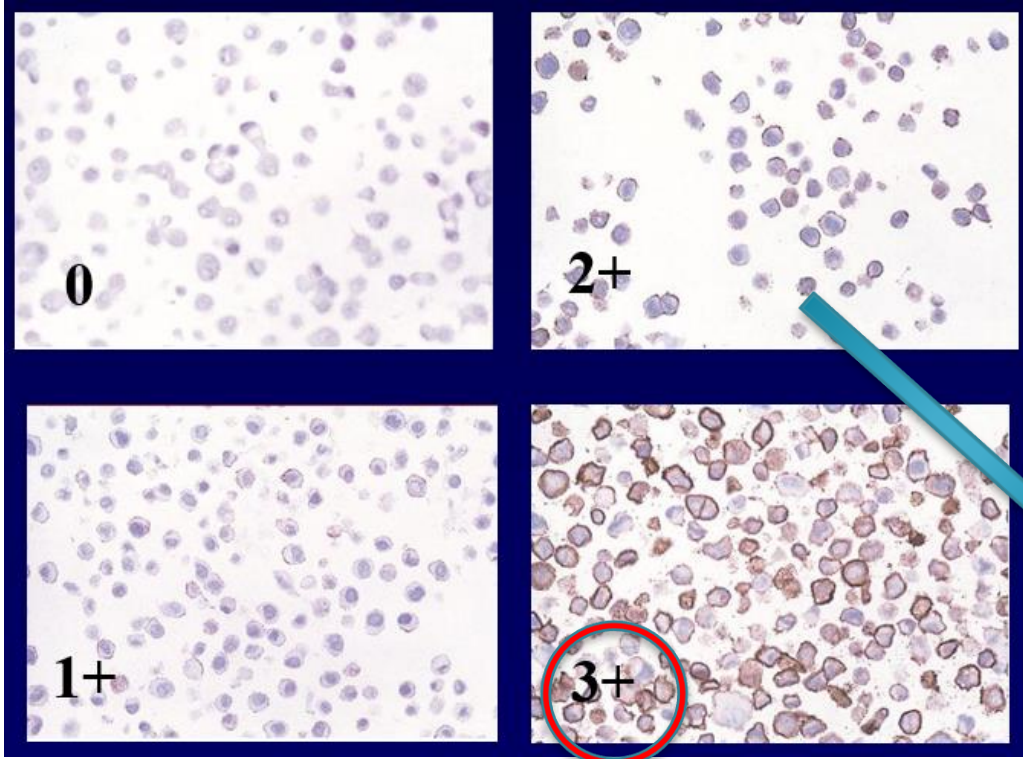
Therapieentscheidung aufgrund prädiktiver Marker des Primärtumors!



Bei ca **20%** der Patientinnen überexprimiert



## DAKO-SCORE



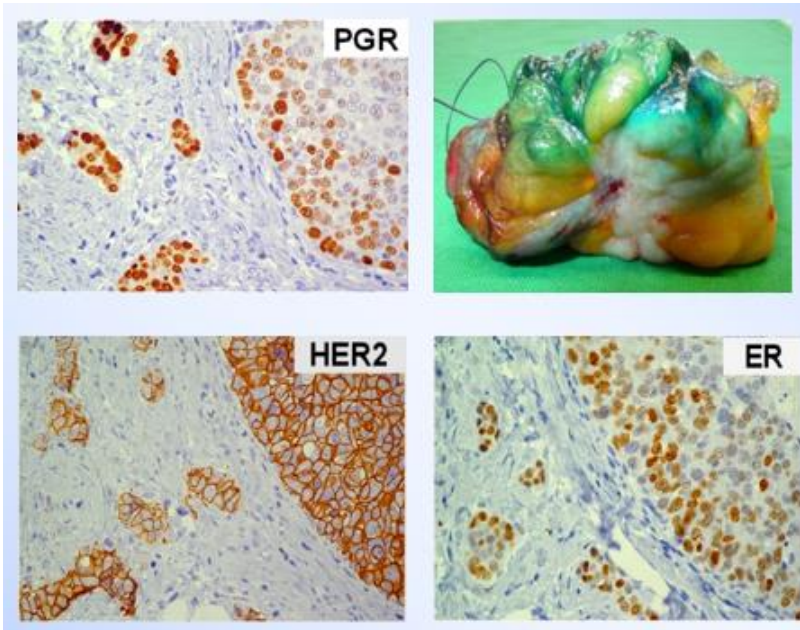
Bestimmung  
der Anzahl an  
Genkopien  
(FISH, CISH,  
ISH)

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

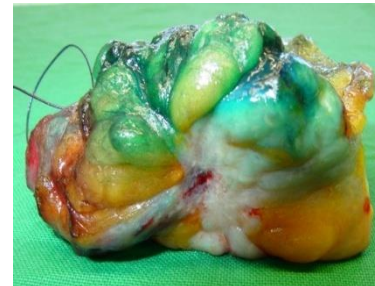
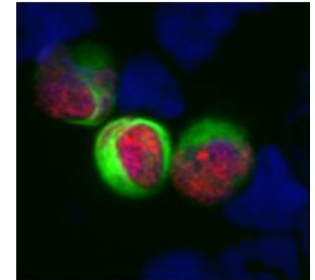
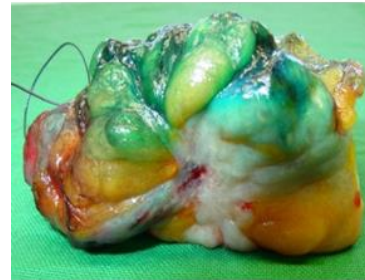
DAKO-Score **3+**

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

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



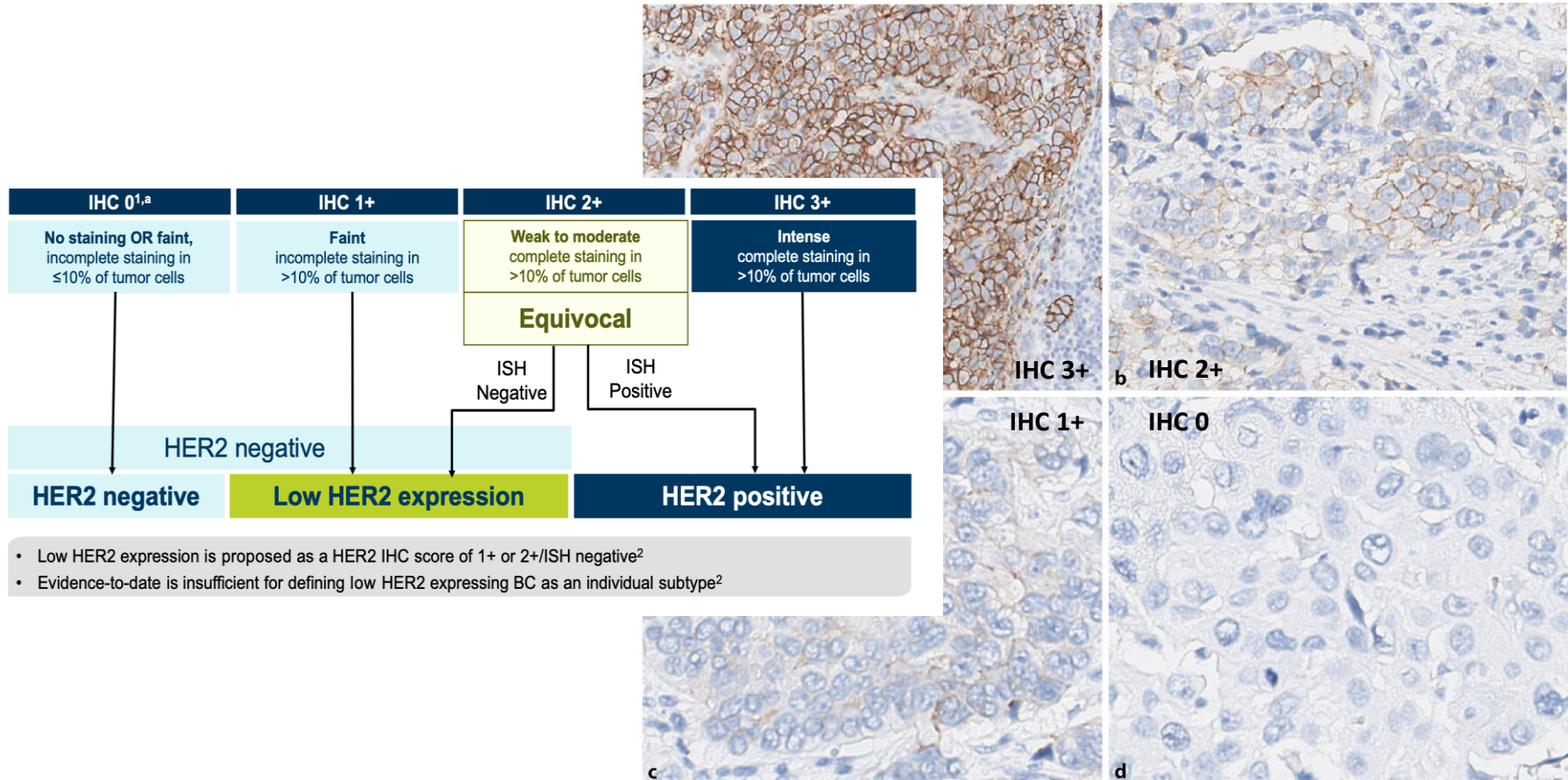
## Diskordante Rezeptorexpressionen



Therapieentscheidung kann sich  
aufgrund der Metastasenbiopsie ändern!



## Wie sieht die „neue Klassifikation“ aus?



# Häufig gestellte Fragen zu DTCs

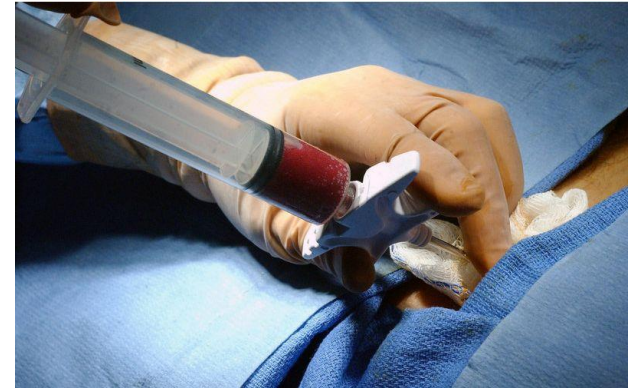
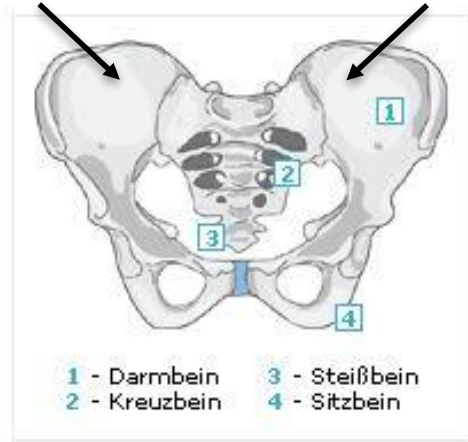
**?? Zuverlässige Nachweismethode**



**?? Prognostische Bedeutung**

**?? Therapeutische Optionen**

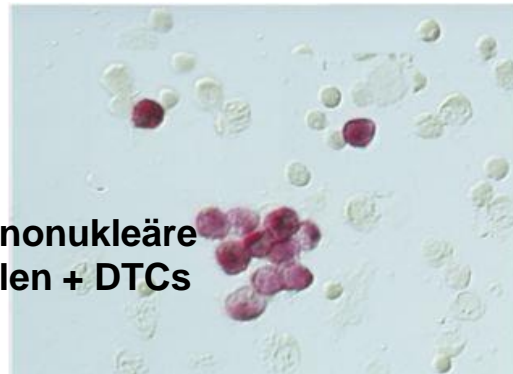
# Zuverlässige Nachweismethode



Beidseitige Knochenmarkpunktion



Dichtegradientenzentrifugation



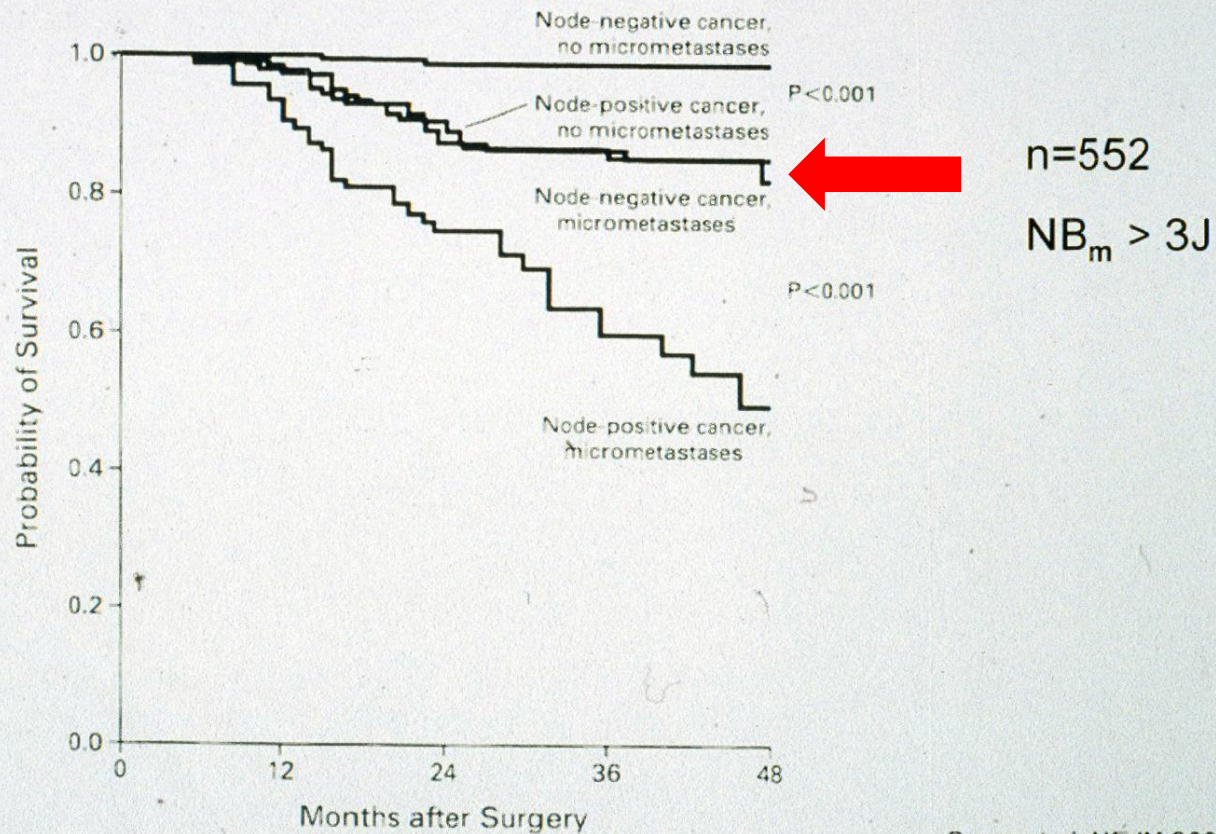
Mononukleäre  
Zellen + DTCs

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



Automatisierte Auswertung  
**25%**

## Cytokeratin-Positive Zellen im KM und Überleben von Brustkrebspatienten



➔ Lymphknotenstatus ist mit Knochenmarkstatus gleichzusetzen

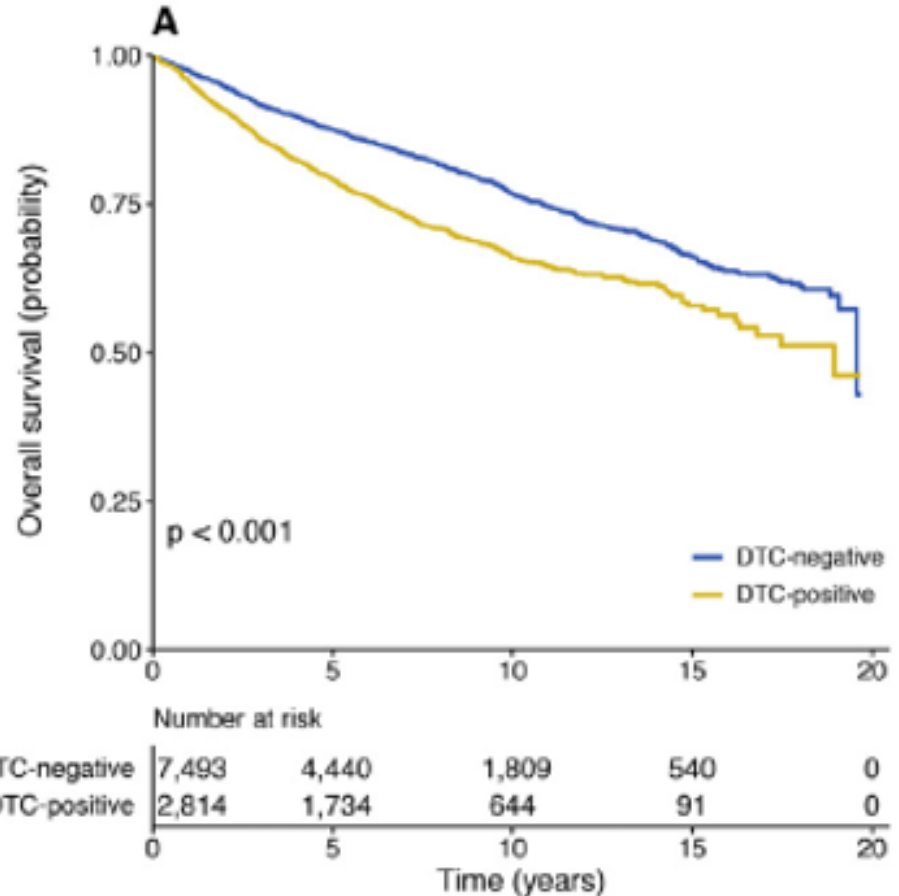
# ?? Prognostische Bedeutung

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, Márten 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**

# ?? Prognostische Bedeutung – DCIS (duktales carcinoma *in situ*)

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

## PRECLINICAL STUDY

**DTC-pos: 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

Breast Cancer Res Treat (2014) 144:531–538  
DOI 10.1007/s10549-014-2898-6

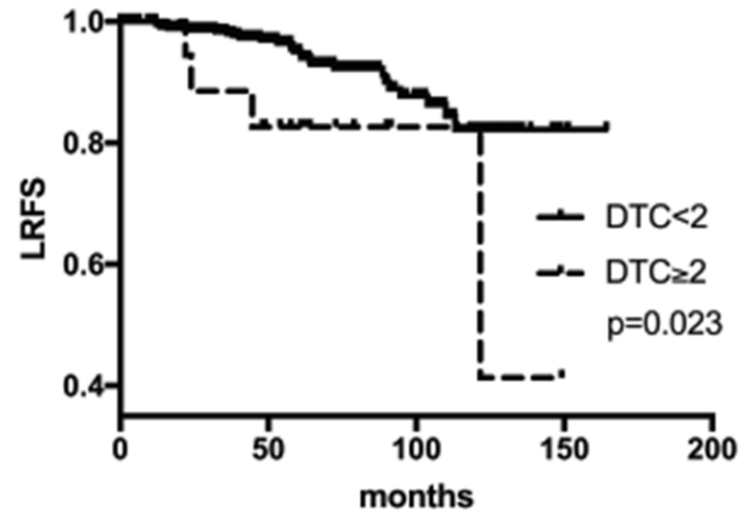
## PRECLINICAL STUDY

**DTC-pos: 63/404 (16%) Patientinnen**

Detection and clinical relevance of hematogenous tumor cell dissemination in patients with ductal carcinoma in situ

Malgorzata Banys · Markus Hahn · Ines Gruber · Natalia Krawczyk ·  
Markus Wallwiener · Andreas Hartkopf · Florin-Andrei Taran · Carmen Röhm ·  
Ralf Kurth · Sven Becker · Erich-Franz Solomayer · Diethelm Wallwiener ·  
Annette Staebler · Tanja Fehm

## Patientinnen mit DCIS



Walter VP et al., SABCS 2017

**CTC-pos: 12/19 (63%) Patientinnen**

Session PO.CL01.10 - Early Detection Biomarkers

**3354 / 29 - Isolation and characterization of circulating tumor cells from ductal carcinoma in situ patients using label free technology**

Nagrath S, AACR 2023

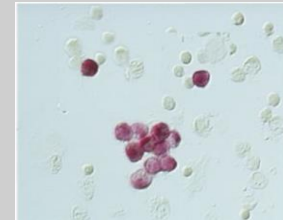
**?? Zuverlässige Nachweismethode**



**?? Prognostische Bedeutung**



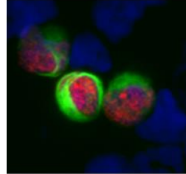
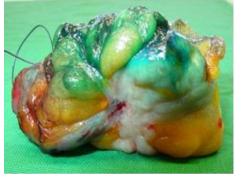
**?? Therapeutische Optionen**



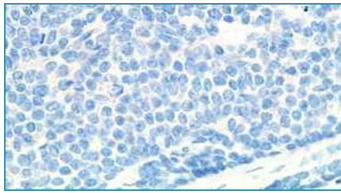


# ?? Therapeutische Optionen

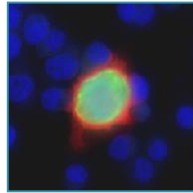
**Warum gelingt es therapeutisch kaum, DTCs zu eliminieren?**



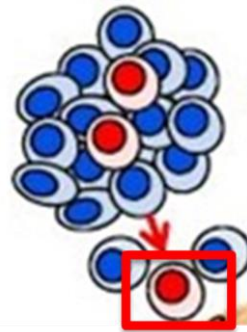
Diskordante Expression der prädiktiven Marker (ER, PR, HER2)



HER2-neg Tumor



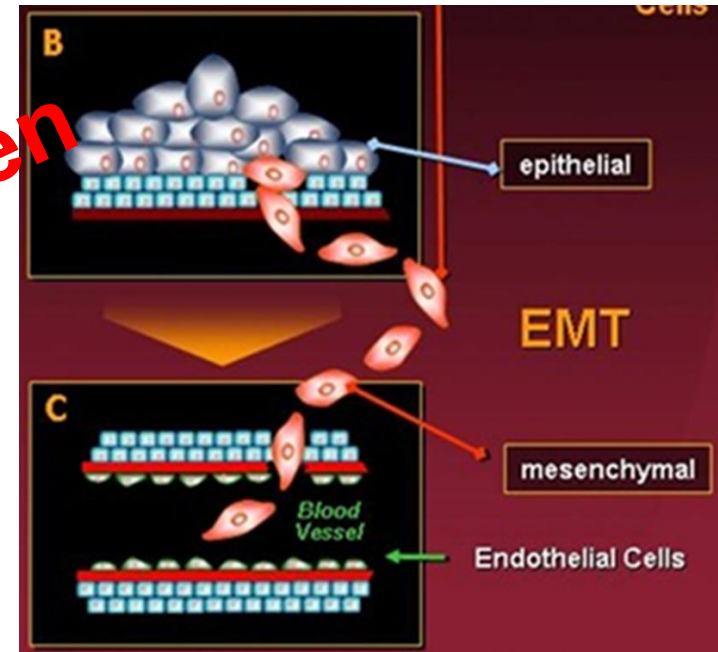
HER2+  
Tumorzelle



DTCs haben **Stammzellcharakter**

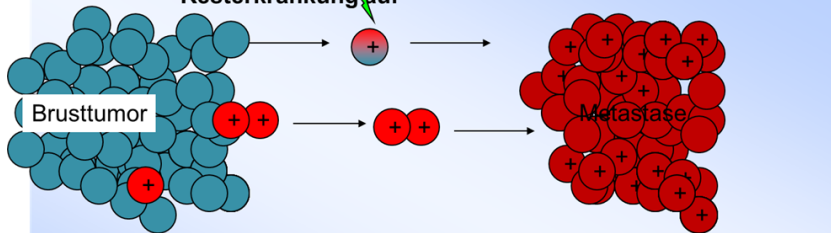
**Epitheliale-Mesenchymale Transition**

**Resistente Tumorzellen**



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

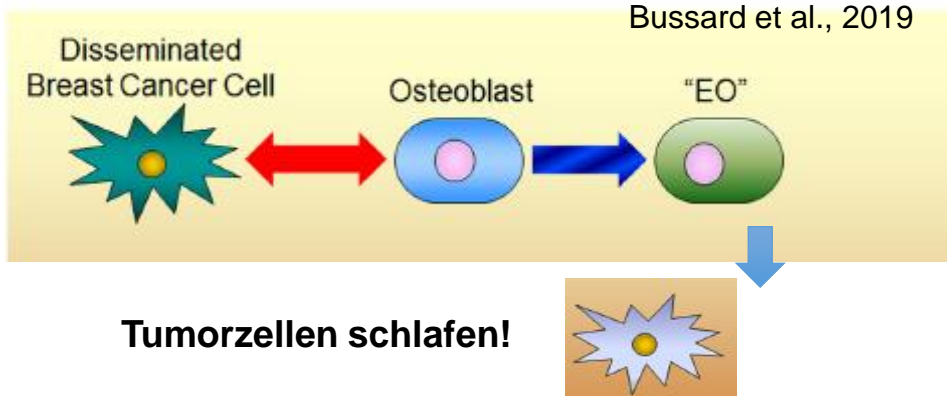
Theorie 1: Genetische Veränderungen treten in der minimalen Resterkrankung auf



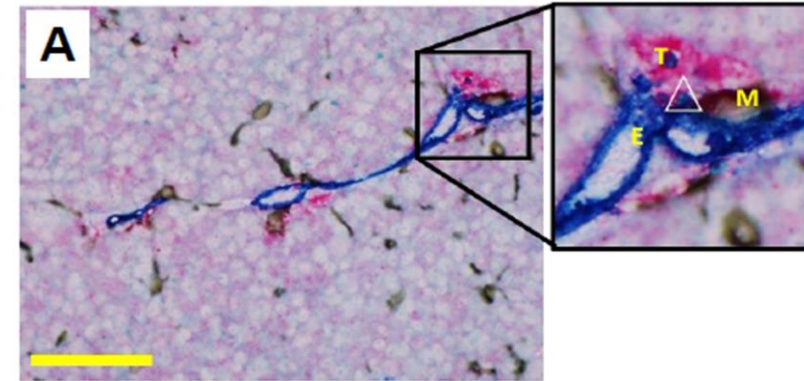
Theorie 2: Isolierte Tumorzellen oder Kluster mit spezifischen Markern können den Tumor verlassen und bilden dann die Metastase

# Warum können DTCs so lange in einer „fremden“ Umgebung ruhen?

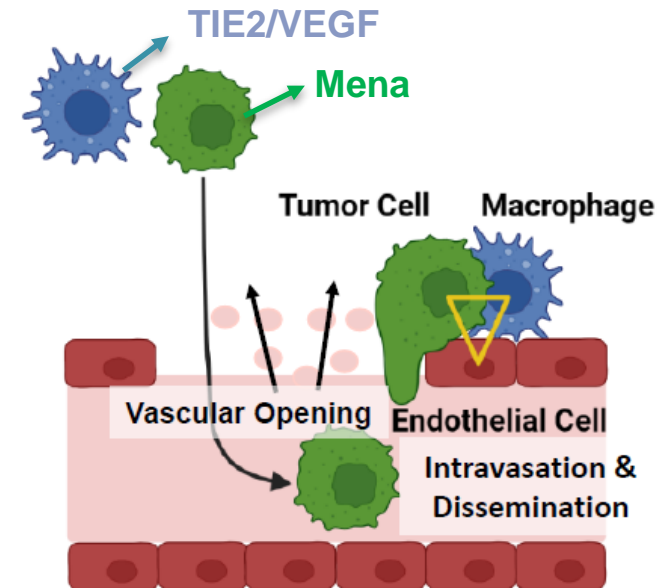
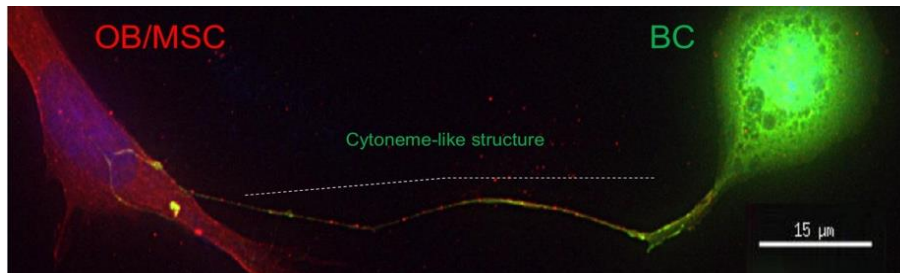
## Tumorzellen manipulieren ihre Umgebung



## Tumorzellen bilden kleine „Schlupflöcher“



## Tumorzellen ernähren sich aus ihrer Umgebung

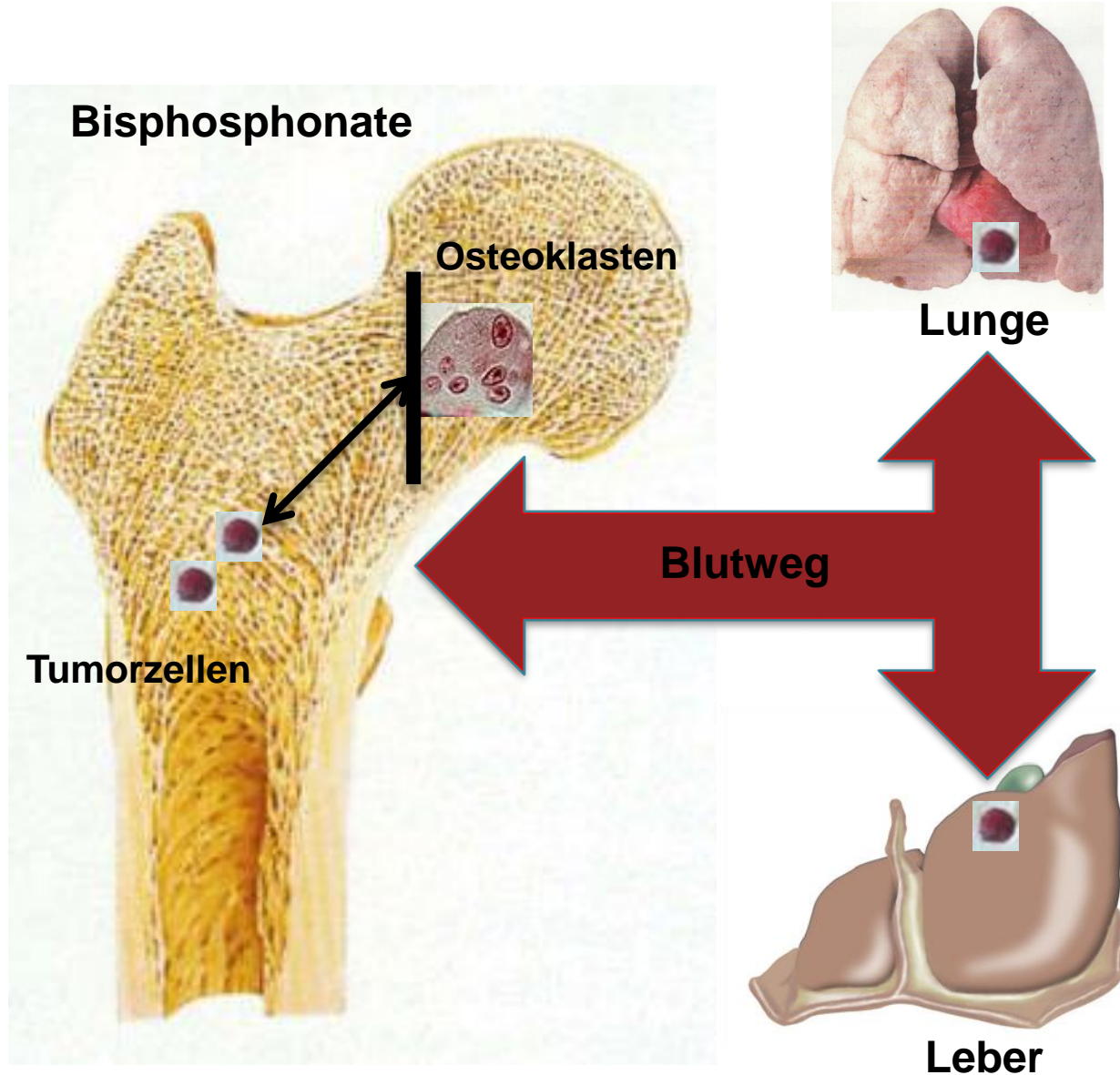


This illustration was created with BioRender.com.

**Karagiannis GS et al., 2017**

# ?? Therapeutische Optionen - Bisphosphonate

*Wie wirken Bisphosphonate auf Tumorzellen?*



## 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

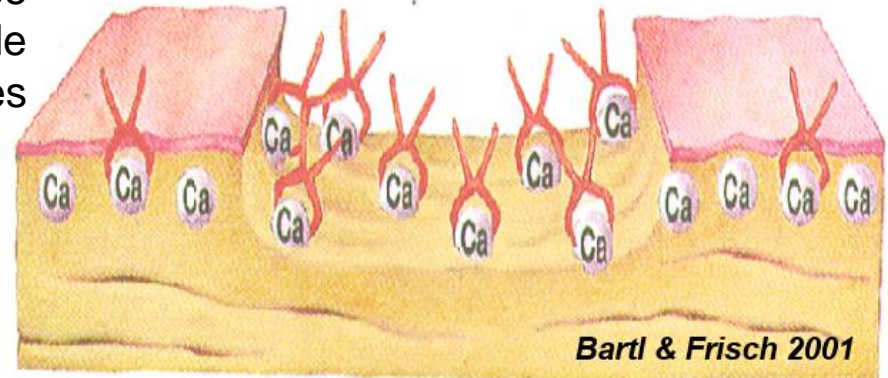
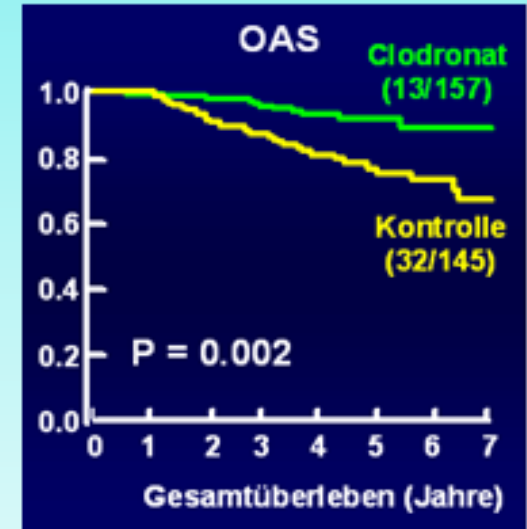
INGO J. DIEL, M.D., ERICH-FRANZ SOLOMAYER, M.D., SERBAN D. COSTA, M.D., CHRISTINA GOLLAN, M.D.,  
RONALD GOERNER, M.D., DIETHELM WALLWIENER, M.D., MANFRED KAUFMANN, M.D., AND GUNTHER BASTERT, M.D.



### 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



Bartl & Frisch 2001



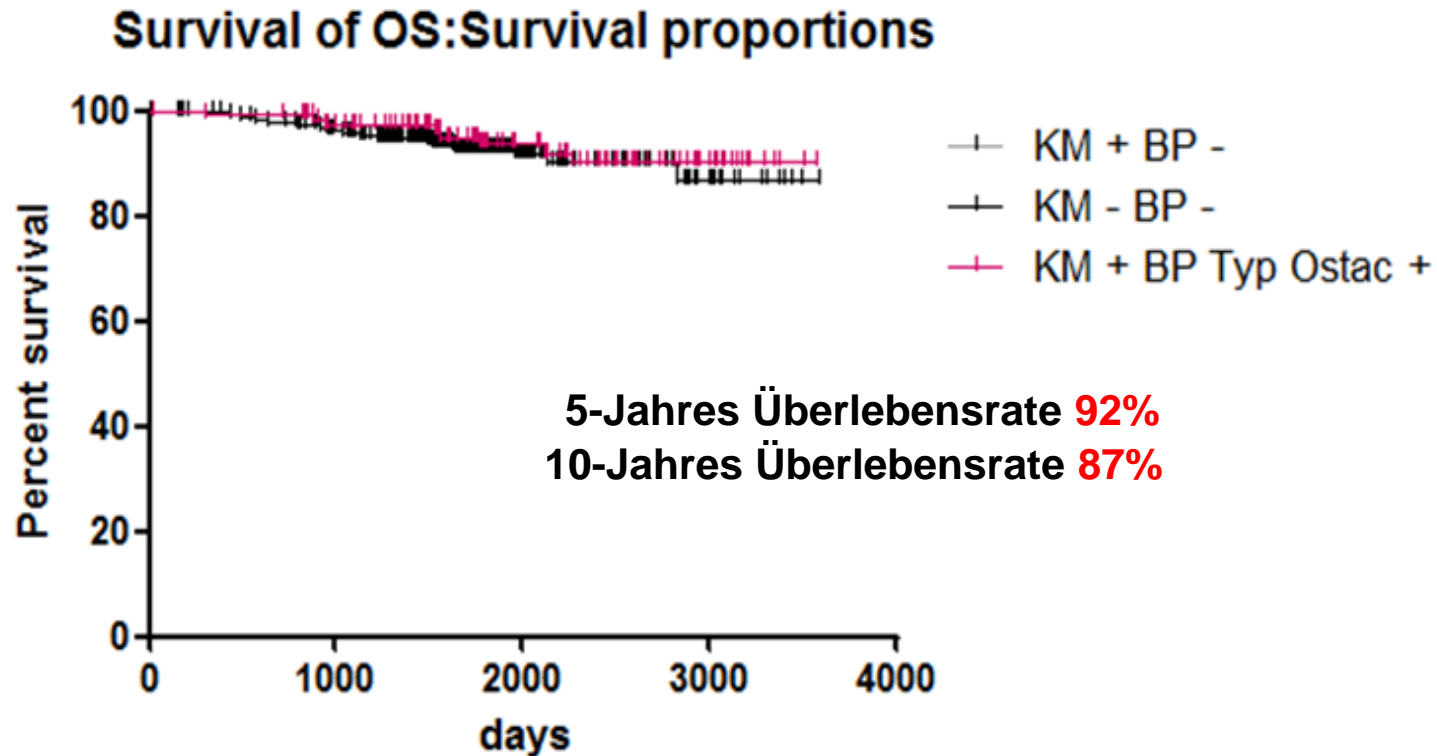
## SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Different prognostic value of circulating and disseminated tumor cells in primary breast cancer: Influence of bisphosphonate intake?

Received: 16 December 2015  
Accepted: 29 April 2016  
Published: 23 May 2016

Sabine Kasimir-Bauer<sup>1</sup>, Katharina Reiter<sup>1</sup>, Bahriye Aktas<sup>1</sup>, Ann-Kathrin Bittner<sup>1</sup>,  
Stephan Weber<sup>2</sup>, Thomas Keller<sup>2</sup>, Rainer Kimmig<sup>1</sup> & Oliver Hoffmann<sup>1</sup>



# ?? 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**



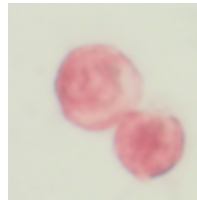
*Ch. Walter, B. Al-Nawas et al., 2013*

➔ **Gute Zahnprophylaxe, Gefahr der Kieferosteonekrosen!**

# Weitere Therapieoptionen

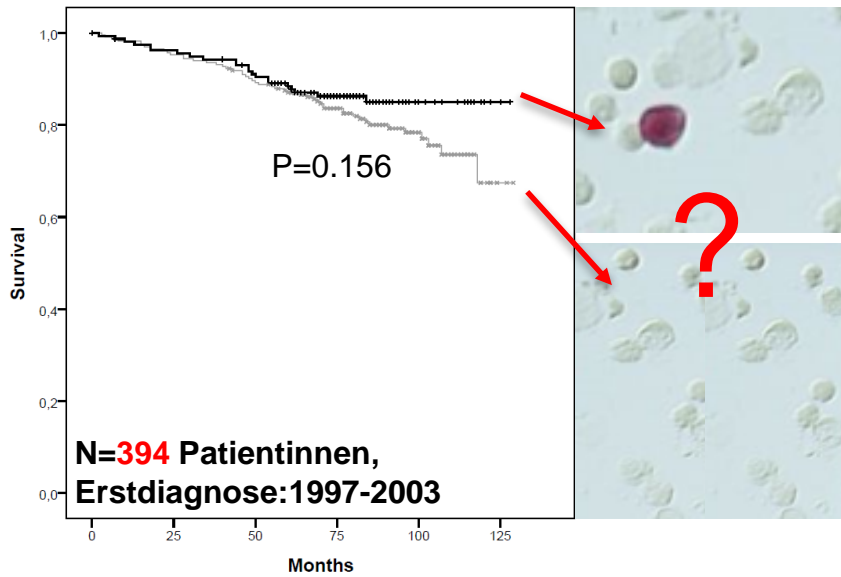
## Trials Targeting Disseminated Tumor Cells

	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	<b>ABemaciclIB</b> or <b>Abemaciclib and HydroxYchloroquine</b> to Target Minimal Residual Disease in Breast Cancer ( <b>ABBY</b> )	66	2028
NCT04841148	Treatment	<b>Avelumab</b> or <b>Hydroxychloroquine With or Without Palbociclib</b> to Eliminate Dormant Breast Cancer ( <b>PALAVY</b> )	96	2028
NCT03032406	Treatment	<b>CLEVER</b> Pilot Trial: <b>HydroxyChLoroquine, EVErolimus or the Combination</b> for Prevention of Recurrent Breast Cancer	60	2025
Navigation address (for referrals): <a href="mailto:BreastCancerClinicalTrials@penncancer.upenn.edu">BreastCancerClinicalTrials@penncancer.upenn.edu</a>				

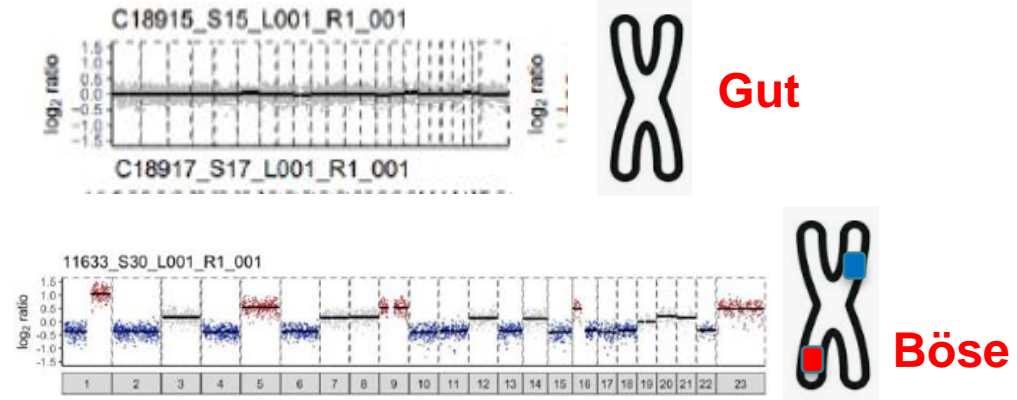


**DTC-pos**

# Problematik



**20-30 Mio** KM-Zellen pro Pat.



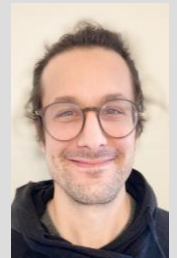
**Prof. N.  
Stöcklein**



**Dr. Rui Neves**



**Anne Rohloff**



**Dr. D. Doerr**



**420.000,-€**

**Deutsche Krebshilfe**  
 HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.



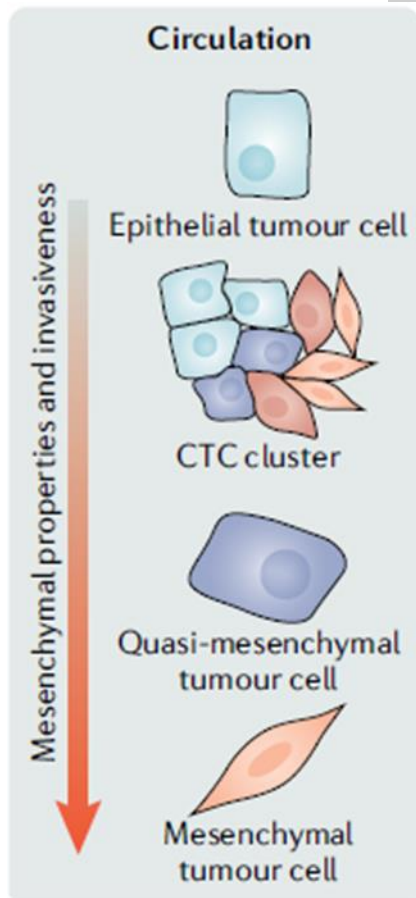
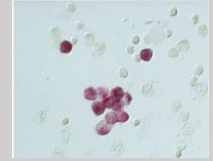
# FAZIT DTCs

?? **Zuverlässige** Nachweismethode 

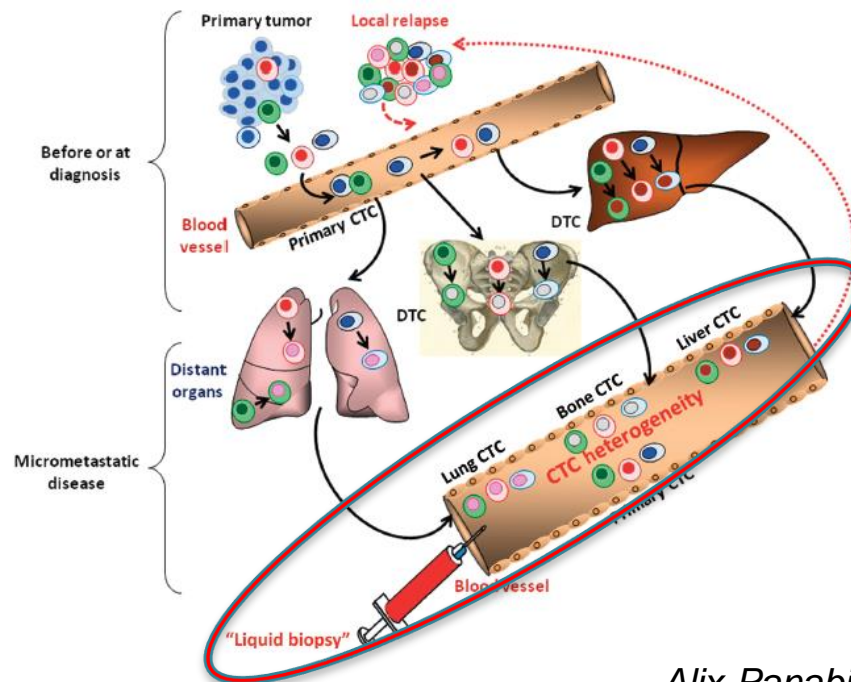
?? **Prognostische** Bedeutung 

?? **Therapeutische** Optionen  ?

?? Untersuchung von **Tumorzellen im Blut**



Lambert & Weinberg 2021



Alix-Panabieres and Pantel 2013

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

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**

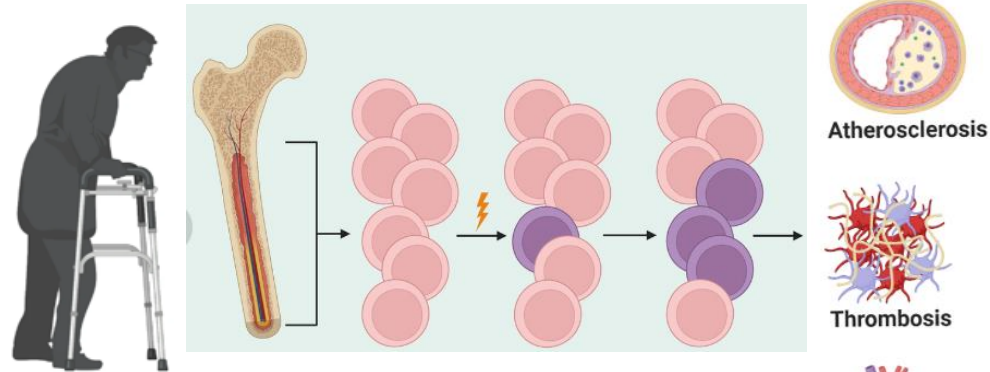
**N=15 Pat.**  
**ED 2006-10**

80% der Pat leben!!

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

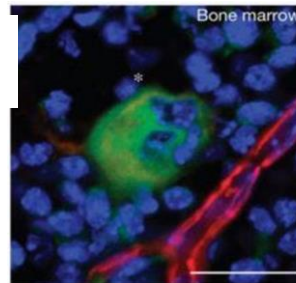
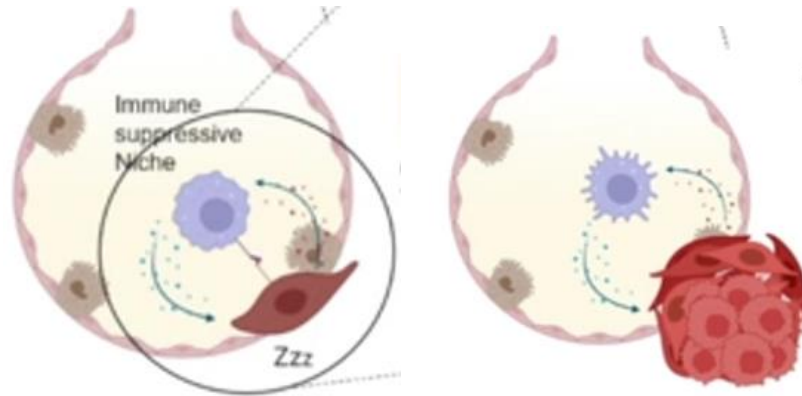
**Anzahl DTCs**
**0=lebt**  
**1=verst.**

## Altersbedingte Klonale Hämatopoese



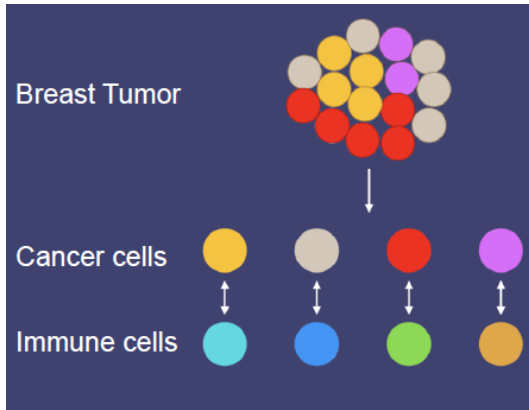
Stein et al., 2022

**Aguirre-Ghiso**  
**AACR 2024**



Ghajar et al., NCB, 2013

# Neue Mitspieler?



*Xu and Saunders, SABCS 2022*

Breast Care

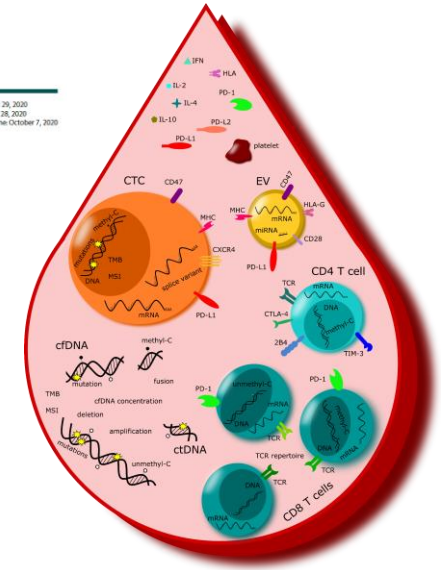
Review Article

Breast Care  
DOI: 10.1159/000510509

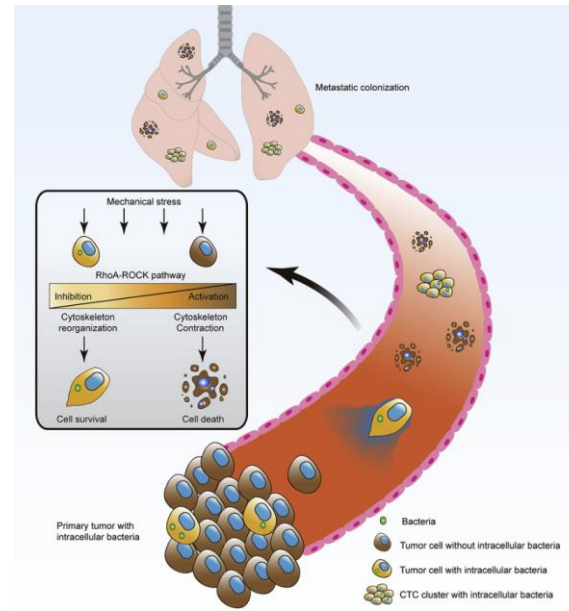
Received April 29, 2020  
Accepted July 08, 2020  
Published online October 7, 2020

## Liquid Biopsies to Evaluate Immunogenicity of Gynecological/Breast Tumors: On the Way to Blood-Based Biomarkers for Immunotherapies

Corinna Keup Rainer Kimmig Sabine Kasimir-Bauer  
Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen, Germany



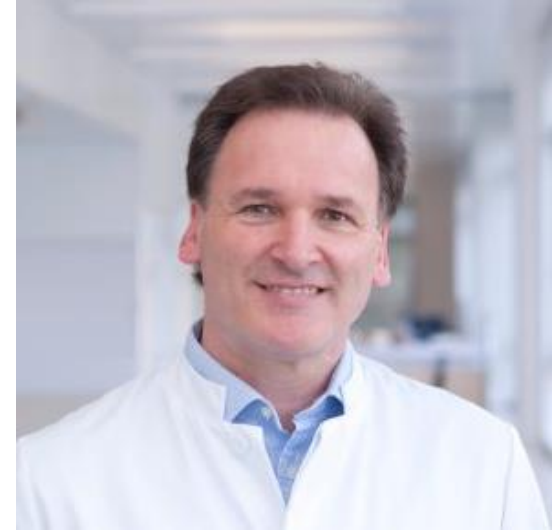
*Fu et al., Cell 2022*



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

# FAZIT

- **Minimale Tumorresterkrankung (DTCs/CTCs/ctDNA) 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**



**Prof. Dr. med. Rainer Kimmig**  
*Klinikdirektor*



**PD Dr. O. Hoffmann**



**Dr. AK. Bittner**



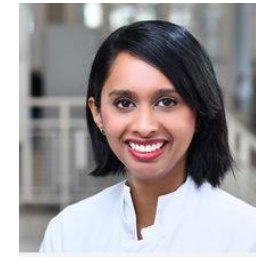
**Dr. S. Moukas**



**PD Dr. P. Buderath**



**Dr. A. Iannacone**



**PD Dr. F. Thangarajah**