

Identificación de células  
tumoraes circulantes en el cáncer  
de mama  
metastásico mediante CellSearch™  
System

Ficha de Tecnología  
2 / 2006

**Consejería de Salud**  
**Agencia de Evaluación de**  
**Tecnologías Sanitarias de**  
**Andalucía**

**Observatorio de Tecnologías**  
**Emergentes**

**Ficha de tecnología**

**Identificación de células**  
**tumorales circulantes en el**  
**cáncer de mama metastásico**  
**mediante CellSearch™ System**

**Sevilla, marzo 2006**

**Ficha 2/2006**



**Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1**  
**41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)**  
**Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677**  
**Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es**

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**  
Directora: Purificación Gálvez Daza

[www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

Autores: M<sup>a</sup> José Aguado

Revisores: Víctor Sarmiento, Román Villegas

***Esta ficha se ha realizado después de haber sido priorizada por la Dirección del Plan Integral de Oncología de Andalucía.***

***La autora del presente informe declara que no está sujeta a ningún conflicto de intereses, relacionado con el tema tratado, que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados de dicho informe.***

Depósito Legal: SE-1844-06

## ÍNDICE

PUNTOS CLAVES .....	5
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	6
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	8
EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.....	9
ASPECTOS ECONÓMICOS .....	11
REFERENCIAS .....	12
ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13

La **misión** del Observatorio de Tecnologías Emergentes es detectar y vigilar la evolución de las Tecnologías Sanitarias emergentes en los principales campos diagnósticos y terapéuticos, y proporcionar herramientas que anticipen el impacto de las tecnologías emergentes con la finalidad de aportar información oportuna y relevante para ayudar a la toma de decisiones en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Los **objetivos** específicos son:

- ❖ Detectar precozmente nuevas tecnologías -o cambios en las existentes- con impacto potencial sobre el SSPA.
- ❖ Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- ❖ Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del SSPA.

La **metodología** se basa en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

La búsqueda se centra en localizar ensayos clínicos aleatorizados y las bases de datos usadas son: MedLine y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se busca en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan), el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>) y el Registro Nacional de Investigación (<http://www.update-software.com/national/>).

Para las fichas de citostáticos se realiza una búsqueda específica entre las comunicaciones y abstracts de congresos organizados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).

Las estrategias de la búsqueda se presentan en el Anexo I .

Se realiza un análisis crítico utilizando una adaptación del U.S. Preventive Services Task Force (Harris et al. 2001) más una lista de comprobación para test diagnósticos: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING). Grading system for recommendations in evidence-based clinical guidelines. Notes and Checklist. Edinburgh: SING; 2000.

## PUNTOS CLAVES

- Las células tumorales en sangre periférica aparecen en pacientes con patología cancerígena cuando la enfermedad está en una situación clínica muy avanzada, en la que las barreras defensivas hematógenas se alteran y las células tumorales pasan al torrente circulatorio.
- CellSearch™ System es un procedimiento analítico para la detección automatizada de células tumorales en sangre periférica (CTCs). Es un método no excesivamente agresivo para la paciente (las muestras para el análisis se obtienen por punción venosa), permitiendo las repeticiones necesarias de las determinaciones durante el curso de la enfermedad.
- Sobre la efectividad diagnóstica del CellSearch™ System, únicamente se ha identificado un estudio. Este trabajo, multicéntrico y prospectivo, no utiliza pruebas de comparación por lo que ha sido considerado de baja calidad.
- CellSearch™ System podría aportar ventajas sobre otros métodos de obtención de CTCs al utilizar un sistema inmunomagnético de selección celular, facilitando la recogida de un mayor número de células circulantes en sangre periférica. No obstante, no aporta ventajas sobre la identificación celular, ya que no informa sobre las características morfológicas, inmunohistoquímicas o moleculares de las células analizadas, identificando únicamente células epiteliales que expresen citoqueratina 8, 18 y 19.
- La existencia de células tumorales en sangre periférica se correlaciona con la existencia de enfermedad en médula ósea, lo cual tienen una demostrada relevancia pronóstica. No obstante la ausencia de CTCs no descarta la existencia de metástasis medulares ni de otras localizaciones anatómicas situaciones en las que el CellSearch™ System no aportaría información adicional sobre el pronóstico del paciente.
- Con la identificación de CTCs mediante CellSearch™ System, el laboratorio defiende que puede realizarse una monitorización de la respuesta terapéutica y determinarse el pronóstico y supervivencia de las pacientes, considerando únicamente en la cuantificación celular, al margen de otros parámetros analíticos, clínicos o de imagen.
- En la fase actual del desarrollo de esta tecnología no hay evidencia de que aporte ventajas sobre la tecnología existente en la identificación de CTCs ni sobre alguna utilidad clínica adicional. La determinación de las CTCs proporciona una información analítica y no debería de ser considerado de forma aislada como un factor pronóstico.

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

<p>Nombre de la tecnología:</p>	<p>CellSearch™ System</p>
<p>Descripción de la tecnología:</p>	<p>La detección de células tumorales circulantes (CTCs) en sangre periférica habla a favor de una diseminación hematológica en el desarrollo de una enfermedad metastásica. Su identificación, por lo tanto, indica una situación avanzada de la enfermedad y suele ir asociada a una mala evolución clínica del paciente <sup>(1,2,3)</sup></p> <p>Estas células están ausentes en la sangre periférica de individuos sanos <sup>(4,5)</sup>.</p> <p>Uno de los objetivos de la investigación sobre el cáncer es el desarrollo de métodos con suficiente sensibilidad y especificidad en la identificación de CTCs bajo la suposición de que pueden tener utilidad clínica.</p> <p>En el caso de los tumores mamarios las CTCs tienen un origen epitelial y estos métodos deben de permitir en primer lugar diferenciar las células epiteliales de las hematológicas y el segundo lugar las si células epiteliales son tumorales o no. <sup>(2,3,6)</sup></p> <p>El CellSear™ Circulating tumor cells Kit es un método automático que identifica, cuantifica y caracteriza las células tumorales circulantes en sangre periférica de origen epitelial utilizando los marcadores CD45 (marcador leucocitario); DAPI (marcador nuclear) ; EpCam cytoqueratina 8,18 y/o 19 (marcadores de células epiteliales). El patrón de CTCs en las pacientes con cáncer de mama que caracteriza el CellSear™ Circulating es CD45 negativo, DAPI positivo, EpCam cytoqueratina 8,18 y/o 19 positivos, es decir, células epiteliales circulantes.</p> <p>Los pasos del procedimiento son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obtención y preservación de sangre total.</li> <li>• Separación inmunomagnética de las células.</li> <li>• Tinción inmunohistoquímica/fluorescente de las células.</li> <li>• Cuantificación celular y almacenamiento de imágenes.</li> </ul> <p>Este método combina técnicas biológicas y automáticas de aislamiento, detección celular y visualización con microscopia inmunofluorescente de las células tumorales circulantes. No utiliza técnicas de identificación morfológica ni molecular.</p>
<p>Estado de desarrollo de la tecnología:</p>	<p>El CellSearch™ System esta considerado por la FDA como dispositivo de clase II (sometido a controles especiales)<sup>A</sup></p>

<sup>A</sup> <http://www.fda.gov/cdrh/reviews/K050245/pdf>.

Difusión:	Distribuido por VERIDEX LLC.Johnson-Johnson Company
Tecnologías alternativas:	Técnicas inmunohistoquímicas, inmunofluorescentes, de citometría de flujo y técnicas moleculares (PCR, NT-PCR) de médula ósea y sangre periférica <sup>(2,3)</sup> .  Parámetros biológicos y técnicas de imagen.



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tipo de Tecnología:	DIAGNÓSTICO
Ámbito de aplicación de la Tecnología:	HOSPITALARIO.
Indicaciones Propuestas:	Monitorización terapéutica, información sobre la progresión de la enfermedad y la supervivencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico.
Número de pacientes:	<p>El cáncer de mama tienen una incidencia anual en España de 15.979 nuevos casos con un IC95%( 10,508-23,586) y una tasa acumulada 67/100.000 habitantes.</p> <p>La tasa ajustada con relación a los Unión Europea es 66,81 inferior a la detectada en el resto de los países europeos que oscila entre un 86,14 y 115,45 dato que parece estar relacionado con un infradiagnóstico de la enfermedad en nuestro país.</p> <p>En Andalucía la incidencia del cáncer de mama es de 2.500 nuevos casos cada año con una tasa bruta de 67/100.00 habitantes con una mortalidad de 24.1/ 100.000 de mujeres entre 35 y 54 años <sup>(B,C)</sup></p>

---

<sup>B</sup> Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III.

<sup>C</sup> Plan integral de Oncología de Andalucía 2002-2006.

## EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

### Efectividad clínica:

Se ha encontrado una única publicación que estudia el empleo del CellSearch™ System en la identificación de células tumorales circulantes de origen mamario. (7) Se trata de un trabajo, prospectivo y multicéntrico que utiliza una población de mujeres (177) con diagnóstico de cáncer de mama avanzado, en progresión con metástasis medible y en tratamiento sistémico. La edad media es de 58 años y el tiempo de seguimiento desde noviembre de 2001 a enero 2003.

En el estudio realizan dos determinaciones de CTCs, con independencia de los tratamientos previos recibidos (quimioterapia 67%, inmunoterapia o tratamiento hormonal 30%) una determinación previa al inicio de un esquema terapéutico y otra después de transcurridas tres semanas del primer ciclo del esquema terapéutico seleccionado.

El objetivo de los autores es utilizar el nivel de CTCs como parámetro de respuesta al tratamiento quimioterápico y de predicción de la supervivencia de la paciente.

#### Principales problemas metodológicos:

- Validez interna: No utiliza un “patrón oro” de comparación.
- Validez Externa:
  - Utiliza en el análisis células que presupone tumorales y cuyo tumor original es el mamario.
  - La identificación celular que realiza es muy simplista no valora marcadores morfológicos, inmunológicos o moleculares.
  - No estudia la correlación de las CTCs con otros parámetros clínicos, analíticos o de imagen tienen relación con la progresión de la enfermedad y la supervivencia media de pacientes con cáncer de mama metastásico.

#### Resultados:

Se perdieron 8% de los pacientes (14 pacientes, diez defunciones y cuatro abandonos).

El nivel de células circulantes validado por el estudio fue de 5 células por 7,5 ml de sangre periférica como punto de corte.

Los autores correlacionan el número de CTCs identificadas con el tiempo de progresión de la enfermedad ( tiempo desde que se realiza la determinación analítica basal y la existencia de datos clínicos de progresión) y la supervivencia media de las pacientes. En el total de las pacientes, el tiempo de progresión de enfermedad fue de 5 meses (IC95% 4,0-6,4) y la supervivencia media fue superior a 18 meses. El subgrupo de las pacientes con un recuento superior a 5 células/7,5 ml presentaron un tiempo

	<p>libre de enfermedad de 2,7 meses (IC 95% 2,1-4,4) y una supervivencia media de 10,1 (IC95% 6,3-14,6 y el subgrupo de las pacientes que presentaron un recuento inferior a 5 células/7,5 ml presentaron un tiempo libre de enfermedad de 7 meses (IC 95% 5,8-8,9) y una supervivencia media de superior a 18 meses. Los datos son más informativos en pacientes que reciben quimioterapia frente a los que reciben otros tratamientos (hormonales, inmunoterapia, radioterapia )</p> <p>El análisis multivariable de este estudio intenta mostrar nivel de CTCs como un importante predictor de respuesta terapéutica, progresión de enfermedad y de supervivencia media. La determinación que se practica inicialmente es más informativa que las realizadas durante el seguimiento de la enfermedad.</p> <p>El estudio no informa sobre costes.</p>
<p>Riesgos y seguridad:</p>	<p>No supone riesgos importantes para el paciente ya que la muestra se sangre se obtiene mediante una punción venosa</p>
<p>Estudios en marcha</p>	<p>No se han identificado nuevos ensayos clínicos en marcha que utilicen el CellSearch™ System.</p>

## ASPECTOS ECONÓMICOS

Estudios de Evaluación económica:	No se han encontrado estudios de evaluación económica
Coste por unidad y precio:	No se han encontrado datos sobre el coste del aparato, ni del coste por determinación.

## REFERENCIAS

1. Pierga JY, Bonneton C, Vincent-Salomon A, de Cremoux P, Nos C, Blin N et al. Clinical significance of immunocytochemical detection of tumor cells using digital microscopy in peripheral blood and bone marrow of breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(4):1392-1400.
2. Gilbey AM, Burnett D, Coleman RE, Holen I. The detection of circulating breast cancer cells in blood. *J Clin Pathol.* 2004; 57(9):903-11.
3. Smerage JB, Hayes DF. The measurement and therapeutic implications of circulating tumour cells in breast cancer. *Br J Cancer.* 2006; 94(1):8-12.
4. Braun S, Marth C. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer-toward individualized treatment? *N Engl J Med.* 2004; 351(8):824-26.
5. Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant disease. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(20):6897-04.
6. Alix-Panabieres C, Brouillet JP, Fabbro M, Yssel H, Rousset T, Maudelonde T et al. Characterization and enumeration of cells secreting tumor markers in the peripheral blood of breast cancer patients. *J Immunol Methods.* 2005; 299(1-2):177-88.
7. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(7):1420-30.
8. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(8):781-91.

## ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

### MEDLINE

(#1 and #2)) and (PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL)(5 records)

#12 (((circulating tumor cells) in ti ,ab) or ((circulating near tumot near cells) in ti ,ab) or ((neoplasm near circulating near cells) in ti ,ab) or (explode "Neoplasm-Circulating-Cells" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME,PT)) and (((metastatic near breast) near (neoplasm or cancer)) or (metastatic near breast near neoplasm) or (#1 and #2))(48 records)

#11 ((circulating tumor cells) in ti ,ab) or ((circulating near tumot near cells) in ti ,ab) or ((neoplasm near circulating near cells) in ti ,ab) or (explode "Neoplasm-Circulating-Cells" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME,PT)(1435 records)

#10 (circulating tumor cells) in ti ,ab(268 records)

#9 (circulating near tumot near cells) in ti ,ab(0 records)

#8 (neoplasm near circulating near cells) in ti ,ab(0 records)

#7 explode "Neoplasm-Circulating-Cells" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME,PT(1315 records)

#6 ((metastatic near breast) near (neoplasm or cancer)) or (metastatic near breast near neoplasm) or (#1 and #2)(3170 records)

#5 (metastatic near breast) near (neoplasm or cancer)(2806 records)

#4 metastatic near breast near neoplasm(7 records)

#3 #1 and #2(416 records)

#2 explode "Neoplasm-Metastasis" / diagnosis ,economics ,immunology ,mortality ,therapy in MIME,MJME,PT(1690 records)

#1 explode "Breast-Neoplasms" / diagnosis ,drug-therapy ,economics ,immunology ,mortality ,pathology ,therapy in MIME,MJME,PT(27006 records)

