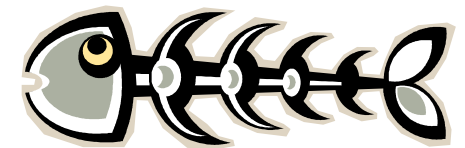


Individualisierte Tumorthherapie

Prognose des Mammakarzinoms im Zeitalter von FISH und Chips

Christoph Thomssen
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martin-Luther-Universität
Halle (Saale)



Disclosure of potential conflicts of interest

Potentielle Interessenkonflikte bestehen mit

- Hoffmann-La Roche (H,A,F,T)
- Sanofi-Aventis (H,A,F,T)
- Pfizer (H,A,F,T)
- American Diagnostica (F)
- Genomic Health (A, F)

(Honorare (H), Advisory Boards (A), Forschungs-
kooperation (F), Tagungsreisen (T))



+



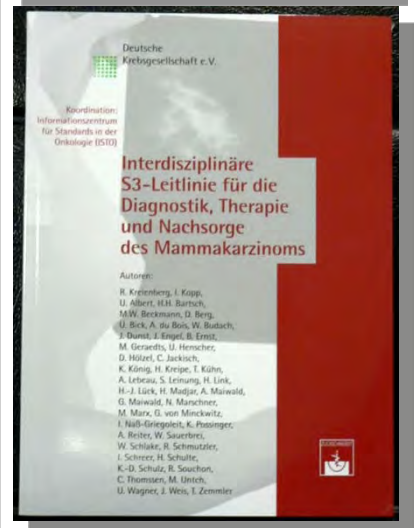
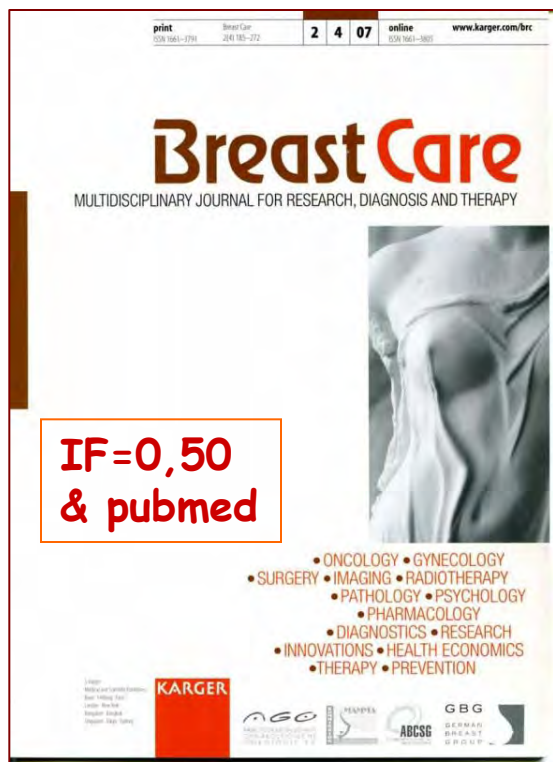
Empfehlungen und Leitlinien AGO Kommission Mamma

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.0



www.ago-online.de



www.krebsgesellschaft.de

Wie würden Sie entscheiden?

- 49 J. BET inkl. Radiotherapie
- pT2 (ø 2,1cm) pN0 (0/15) M0
G2 ER (30%) / PgR (20%) positiv
- Rezidivrisiko: 20 - 30 %



- Adjuvante systemische Therapie

Chemotherapie:

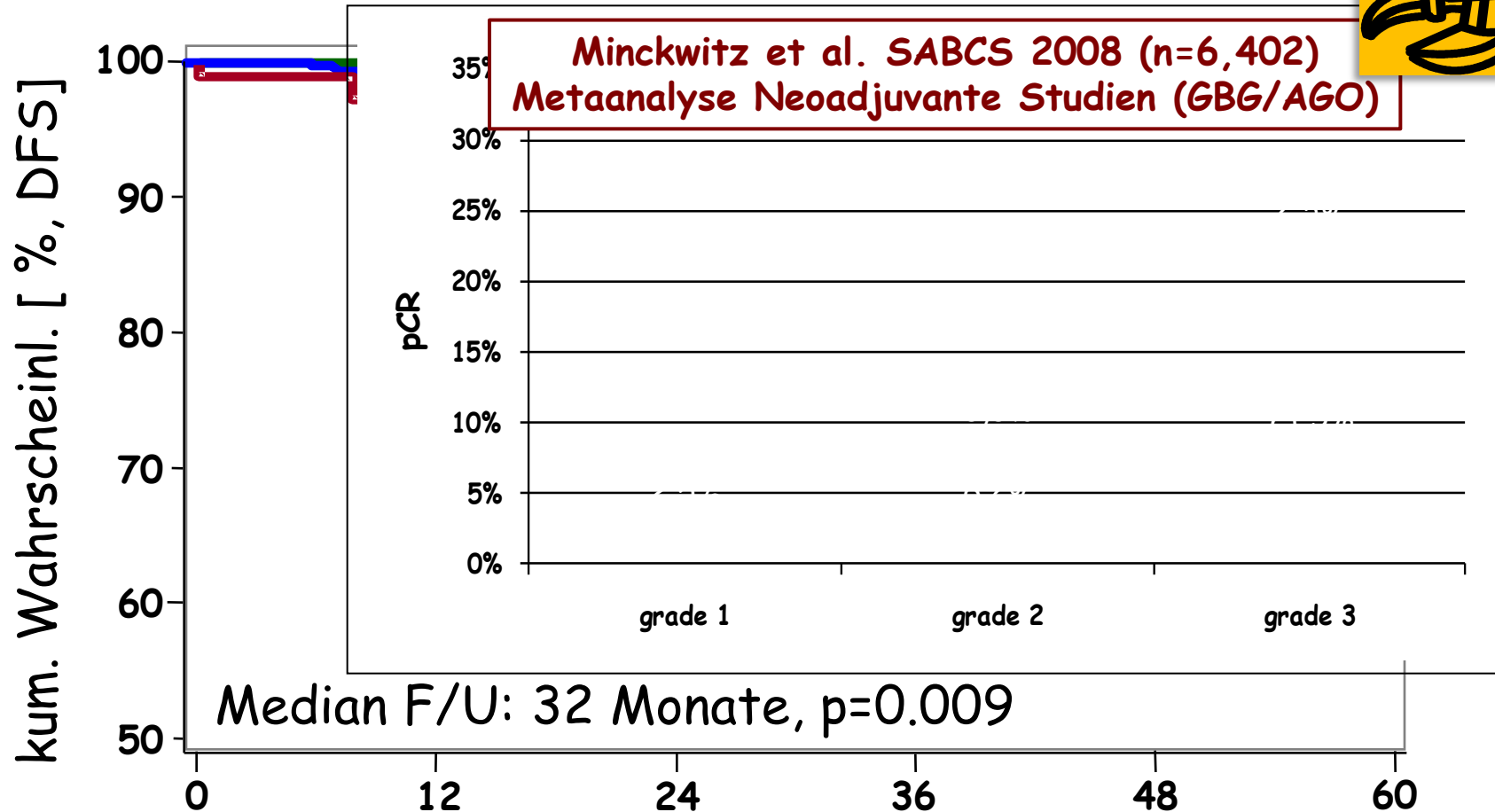
EC-Tax, DocAC, FE₁₀₀C*6,

Endokrine Therapie: Tam / AI



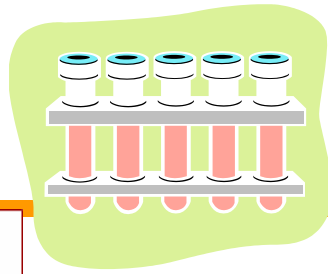
- Wer braucht adjuvante Chemotherapie?

Weder FISH noch CHIP: Grading

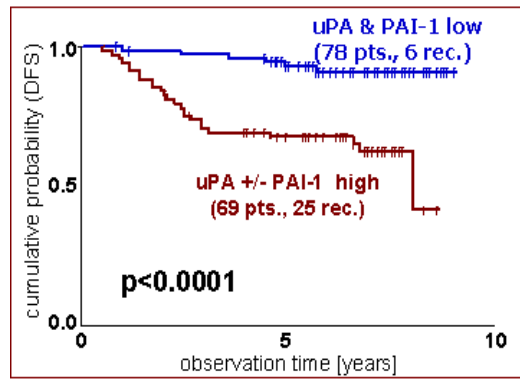


- Entwicklung Prognosefaktor am Beispiel uPA/PAI-1?

Weder FISH noch CHIP: ELISA uPA/PAI



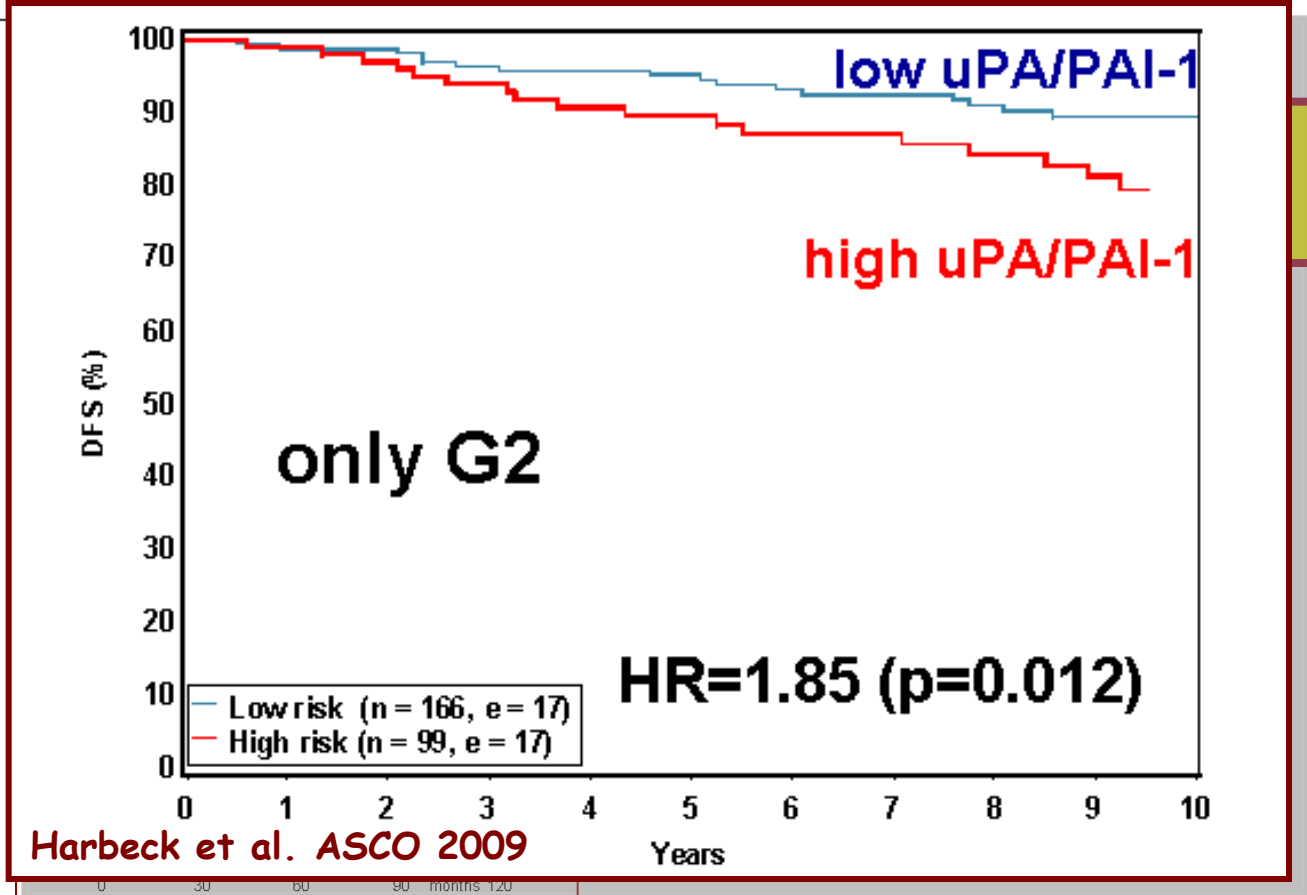
1987-91
MaCa I – „Pilot“
unicenter (TU Munich)



**EORTC RBG
Pooled analysis**

1993-98
Chemo-N0 – „Validation“

2003 - 2009
NNBC 3-Europe



Prognosefaktoren beim nodal-negativen primären Mammakarzinom

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.0D

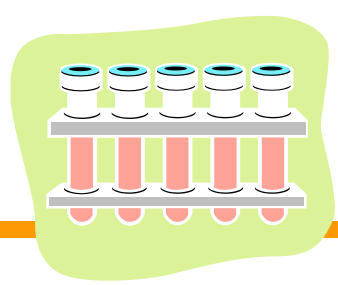
Faktor

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ Grading	2b	B	++
➤ Tumorgroße	2b	B	+
➤ Alter	2b	B	+
➤ uPA / PAI-1 (ELISA)	1a	A	+*
➤ Proliferation (SPF, TLI, Ki-67)	2b	C	+/-
➤ Oncotype DX™	2b	B	+/-*
➤ Mammaprint™	2b	B	+/-*

*Studienteilnahme empfohlen

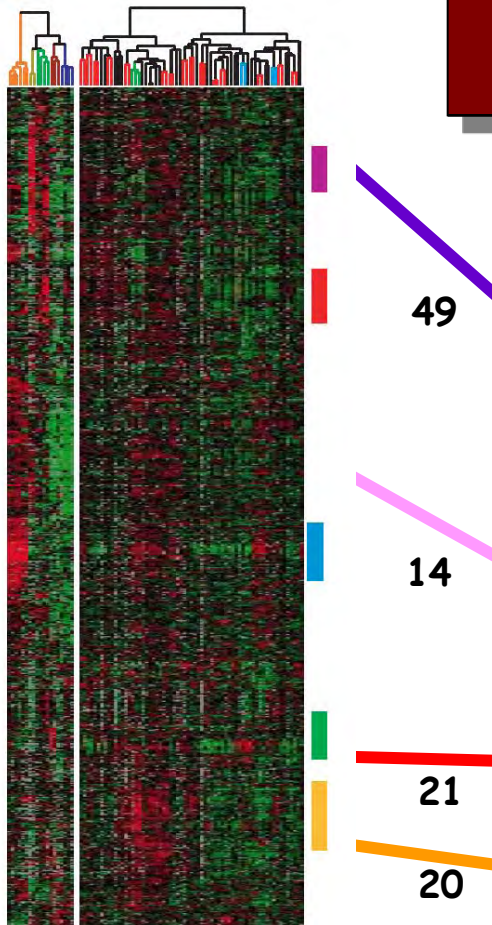
Falldarstellung - Prognose



- 49 J. BET inkl. Radiotherapie
- pT2 (ø 2,1cm) pN0 (0/15) M0
G2 ER/PR positiv, uPA: 1,6 / PAI-1: 10,0 ng/ml
Protein
- Rezidivrisiko (5J.): <8%
- Adjuvante systemische Therapie
 - Chemotherapie: Ø
 - Endokrine Therapie: Tam / AI

Molekularbiologische Prognose und Prädiktion

Gen-Expressionsanalyse

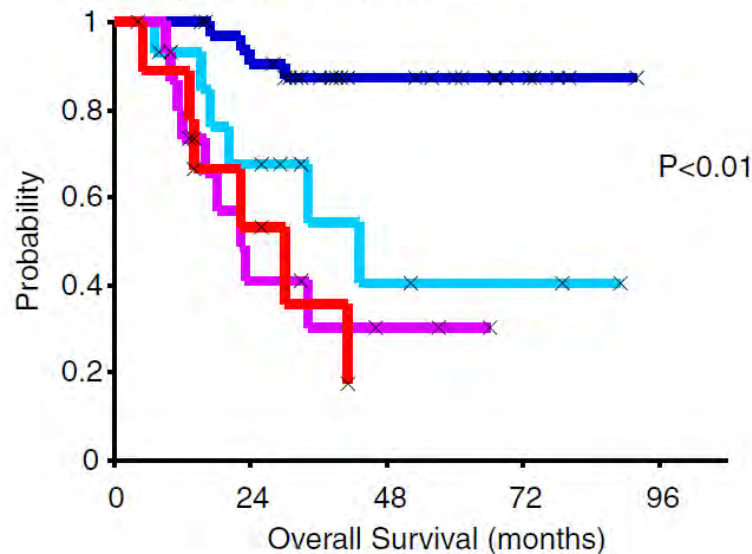


**Tumor
charakter**

Prognose

Prädiktion

A Norway/Stanford data-set



× Censored, ■ Luminal A, ■ Luminal B,
■ Basal, ■ ERBB2+

Sørlie T et al., PNAS, 98; 2001: 10869-74

luminal,
ER+

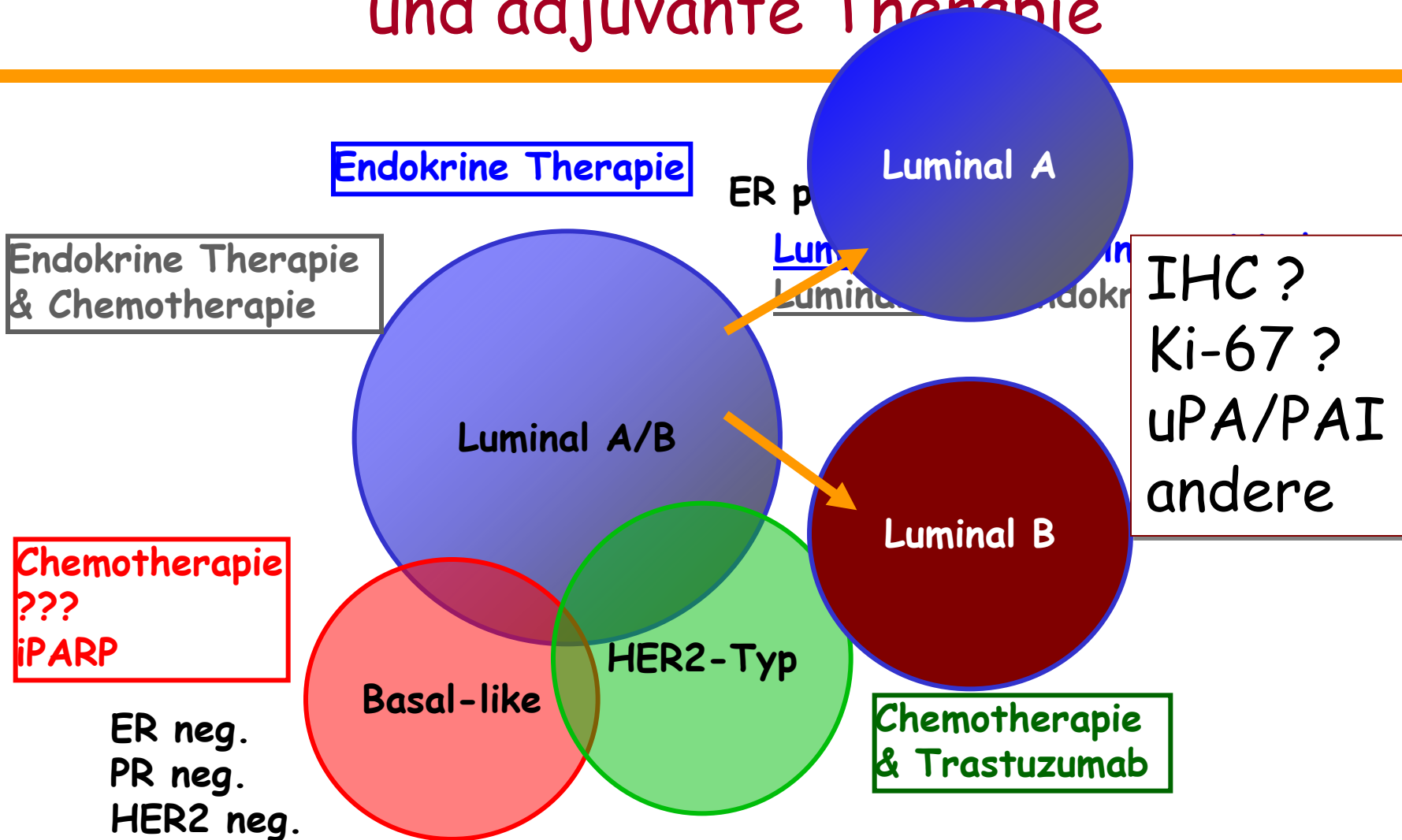
erbB-2

basal, ck 5/17

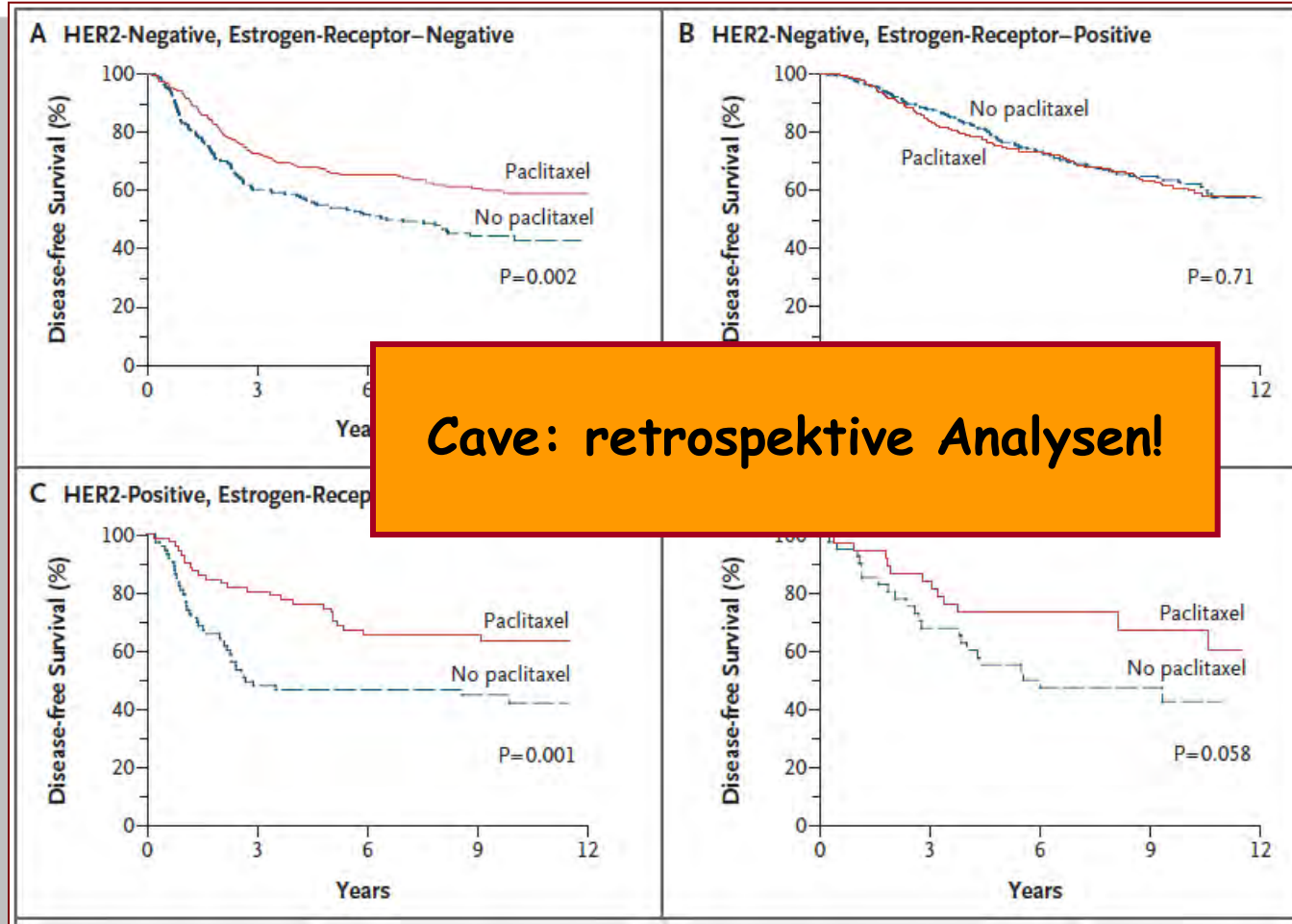
basal

Perou CM et al., Nature 2000; 406: 747-52

Modell: Molekularbiologische Klassifikation und adjuvante Therapie



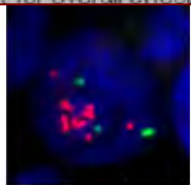
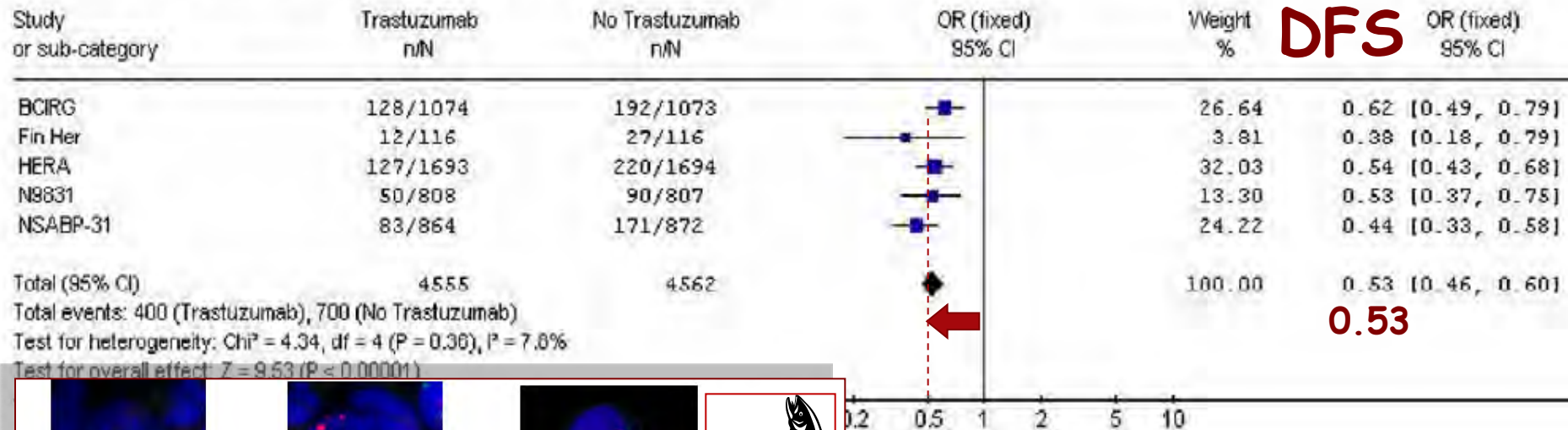
Taxan-Effekt in Abhängigkeit von ER und HER2



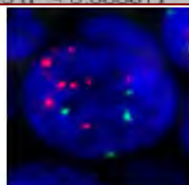
Cave: retrospektive Analysen!

CALGB 9344
/ INT0148
AC → Pac_{q3w} vs AC
3.121 Pat. N+
F/U ~5 yrs
1.322 Tumoren

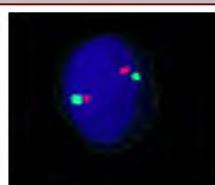
HER2-Überexpression: Adjuvante Antikörpertherapie (Meta-Analyse)



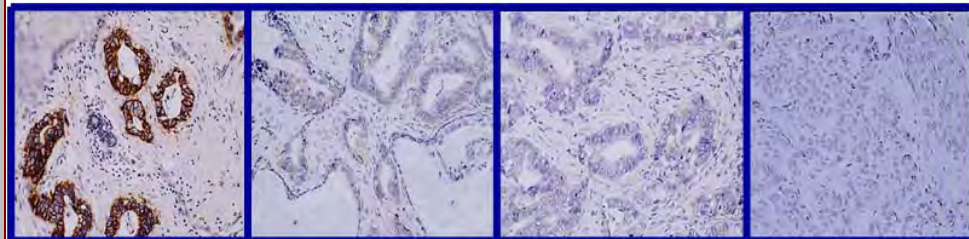
High amplification



Low amplification



Normal



3+

2+

1+

Negative/0

- Gezielte und wirksame Therapie
- Qualitätssicherung der Testung

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab (1)

Oxford / AGO
LoE / GR

- **Nodal-positive Erkrankung** **2b** **B** **++**
- **Nodal-negative Erkrankung mit
zusätzlichen Risikofaktoren
(z.B. ≥ 1 cm)** **2b** **B** **++**
- **Nodal-negative Erkrankung mit
Tumoren ≥ 5 mm und additional
zusätzlichen Risikofaktoren
(falls Chemotherapie indiziert)** **4** **C** **+**

Falldarstellung - Prädiktion

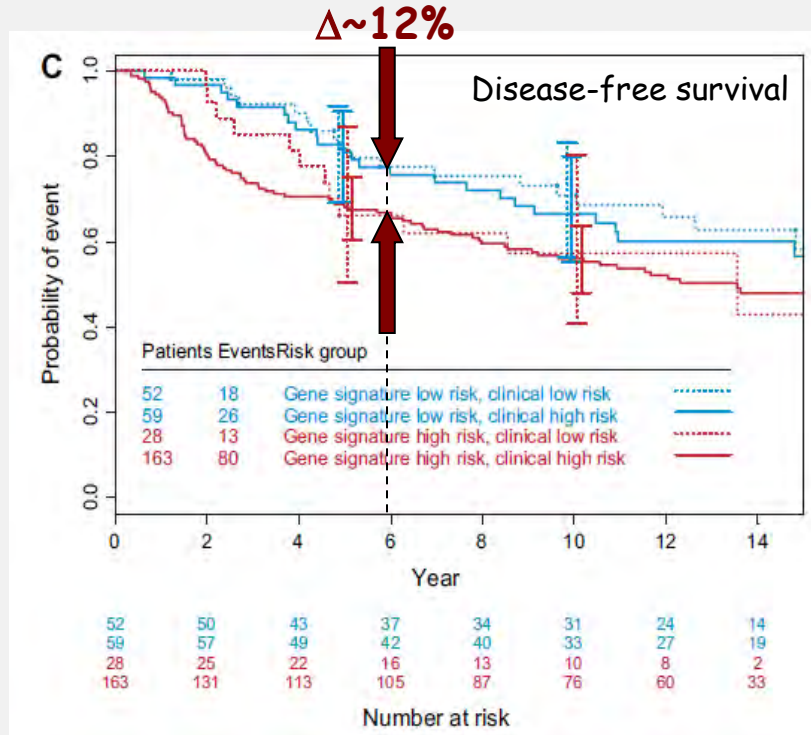
- 49 J. BET inkl. Radiotherapie
- pT2 (ø 2,1cm) pN0 (0/15) M0
G2 ER/PR positiv, uPA: 5,6 / PAI-1: 32,0 ng/ml
Protein
HER-2/neu +++
- Rezidivrisiko (5J.): >40%
- Adjuvante systemische Therapie
 - Chemotherapie: EC-Pac / EC-Doc
 - Endokrine Therapie: Tam / AI
 - Antikörpertherapie: Trastuzumab

Prognoseabschätzung durch Genprofile?

Microarray of gene expression - a prognostic tool?



NO, N=302

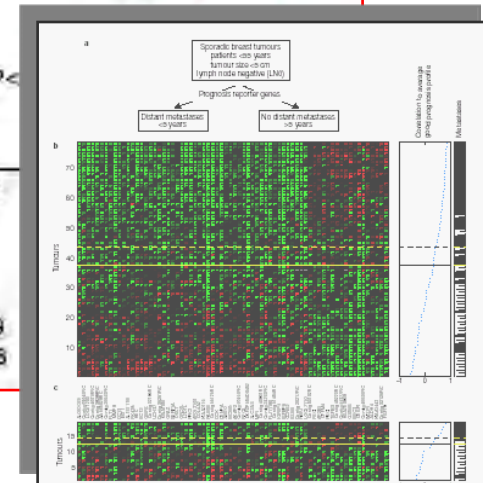


Buyse M et al. JNCI 2006

Negative Patients

Good signature

Poor signature



Van't Veer L et al., Nature 2002; 415: 530-6

Onco type DX (quantitative RT-PCR „TaqMan“)

- PCR-based assay:

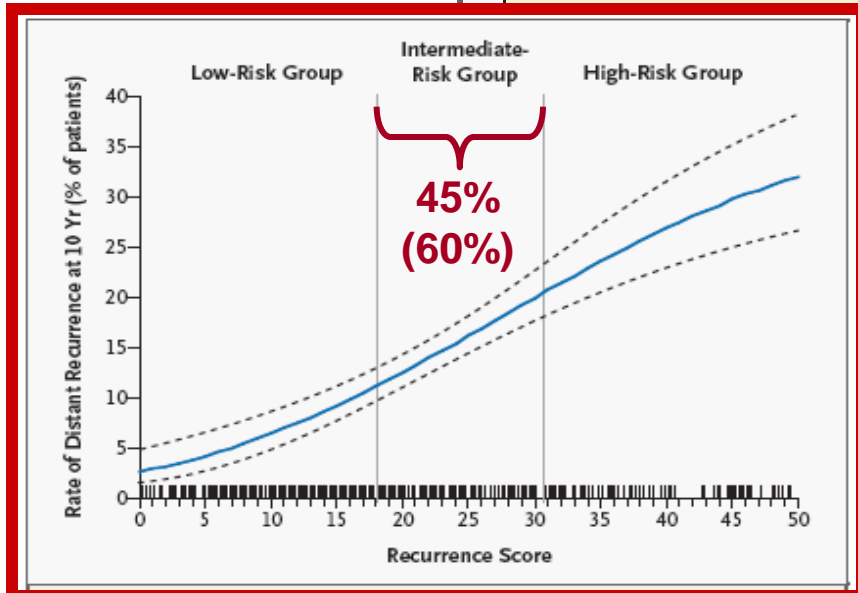
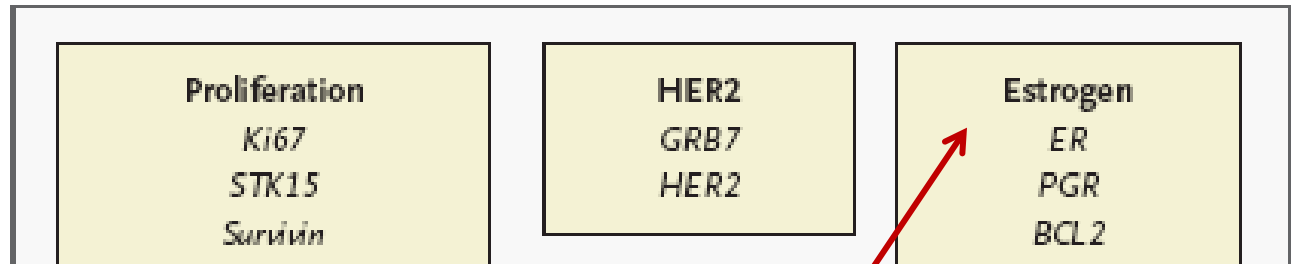


Table 2. Multivariate Cox Proportional Analysis of Age, Tumor Size, and Recurrence Score in Relation to the Likelihood of Distant Recurrence.*

Variable	P Value	Hazard Ratio (95% CI)†
Analysis without recurrence score		
Age at surgery	0.004	0.57 (0.39–0.83)
Clinical tumor size	0.06	1.44 (0.99–2.11)
Analysis with recurrence score‡		
Age at surgery	0.08	0.71 (0.48–1.05)
Clinical tumor size	0.23	1.26 (0.86–1.86)
Recurrence score	<0.001	3.21 (2.23–4.61)

Paik S et al., N Engl J Med 2004; 351:2817-26
 Tamoxifen adjuvant, med. F/U >10 Jahre

Fazit - „Personalized Medicine“

- **Abschätzung des Rezidivrisikos (Prognose)**
 - Nodalstatus, Grading
 - uPA / PAI-1
- **Prädiktion des Therapieeffektes**
 - ER / PR / Menopause / HER2
 - uPA / PAI-1
 - Dynamik Ki-67 unter neoadjuvanter endokriner Therapie
- **Zukünftige Optionen**
 - Intrinsische Typisierung: Luminal A/B / Basal-like / HER2-like
 - Proliferation (Ki-67...)
 - Gen-Expressionsprofile
- **Offene Fragen**
 - Qualitätssicherung der Bestimmung
 - „Bester“ Prognosefaktor, Differenzierung Luminal A/B
 - Nodalstatus oder biologische Charakterisierung

Saalesymposium 2011

11. gemeinsames Symposium der
drei Brustzentren in Halle (Saale)
und Weißenfels

21. und 22. Jan. 2011

Händelhalle in Halle (Saale)

