Das low risk Mammakarzinom

JUNGE AKADEMIE
GYNÄKOLOGISCHE
ONKOLOGIE

Nikola Bangemann
Chefärztin Senologie CTK Cottbus

Fall:

30 jährige Patientin,
stellt sich vor mit einem 7cm durchmessenden Tumor,
N0, G1,
ER 90% PR 100% WF 10% HER2 negativ.

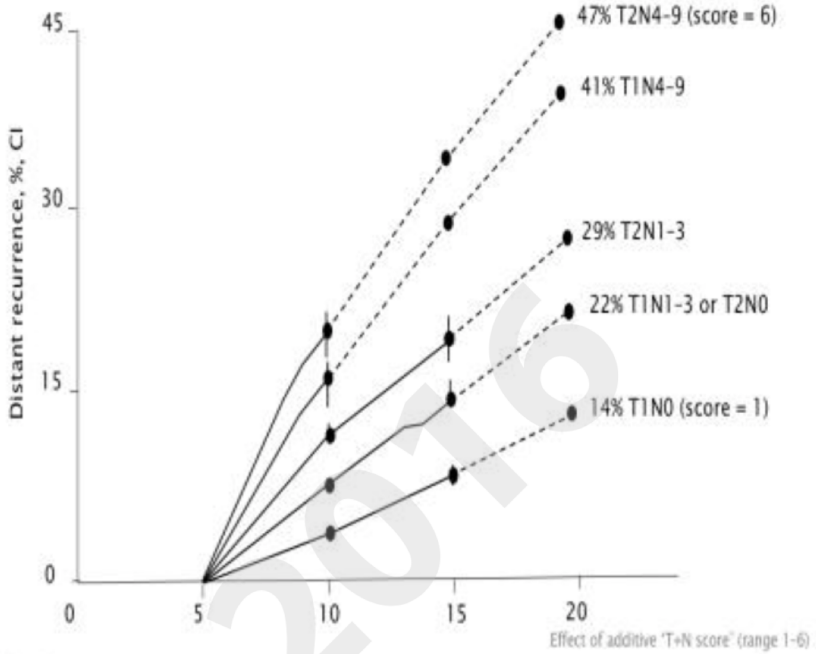
Keine relevanten ND,
kein familiäres Risiko
Keine Mutation

Junge Patientin = Hochrisiko = Chemotherapie ?!

Einschluss in die Mindact: Mammaprint low risk, keine Chemo

Low risk Mammakarzinom ?!

- After 5 years' endocrine therapy, recurrences continue steadily to at least year 20
- Absolute recurrence risk in years 5-20 is appreciable even for T1N0 disease



Pan H, et al. Presented at ASCO 2016, Abstract 505 (oral abstract)

Wie sicher ist die Einschätzung „low risk"?!

In diesem Vortrag zu klären:

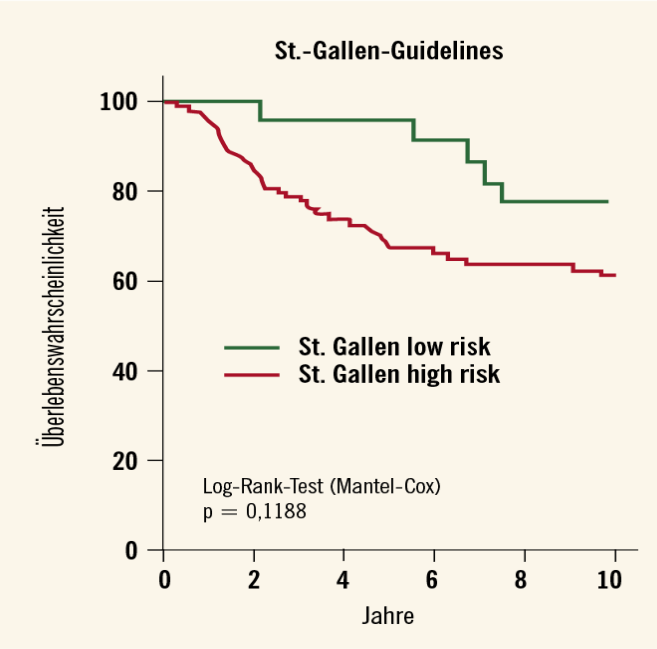
- Wie ist das niedrige Risiko zu möglichst sicher zu identifizieren?

- Lässt sich eine Unter- oder Übertherapie schon heute vermeiden ?

Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom

Faktor	Oxford LoE_{Ox2001}	GR	AGO
▪ Tumorgröße	1a	A	++
▪ Lymphknotenstatus	1a	A	++
▪ Vorliegen von Fernmetastasen	1a	B	++
▪ Histologischer Typ (muzinös, tubulär etc.)	2b	B	++
▪ Grading (Elston & Ellis)	2a	B	++
▪ Alter	2a	B	++
▪ Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße	2b	B	+
▪ pCR nach NACT* bei (HR+/G3, HER2+, TN)	1a	A	++
▪ Übergewicht (BMI > 30 kg/m²)	1b	B	+
▪ Resektionsstatus	1a	A	+
ER / PgR	2a	B	+
HER2 (IHC, FISH)	2b	B	+
ER / PgR / HER2/Ki-67als Surrogatmarker für molekulare Subtypen	2b	B	+
uPA / PAI (Femtelle® ELISA)§ in N0	1a	A	+
Proliferationsmarker			
▪ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+

Klassifikation Mamma Ca 2007



Risikogruppen, Einteilung nach Ergebnissen der Konsensuskonferenzen in St.Gallen

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Anzahl der betroffenen Lymphknoten	keiner	1 bis 3, oder keiner, 1 weiteres Kriterium	mehr als 4 oder 1 bis 3 und
Tumorgröße	T1 (max. 2cm)	T2 bis T4 (größer als 2 cm)	
Differenzierung	G1	G2 und G3	
Tumoreinbruch		Invasion in Gefäße	
Hormonstatus	ER/ PR-positiv (Östrogen-/ Progesteron- positiv		
HER2/ neu Status	HER2/ neu-negativ	HER2/ neu-positiv	HER2/ neu-positiv
Alter	35 Jahre und älter		oder jünger als 35 Jahre

Je schlechter die Risikoeinschätzung, desto schlechter die Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

"Low absolute risk implies low absolute benefit"

... Und langfristige NW von Systemtherapien

- Chemomortalität < 1%
- Kardiotoxizität 10%, anhaltende Polyneuropathie
- Zweitkarzinome wie ALM/MDS bis 1,5%
- Infertilität, Fatigue, Depression, Alibidinie, Osteoporose.....

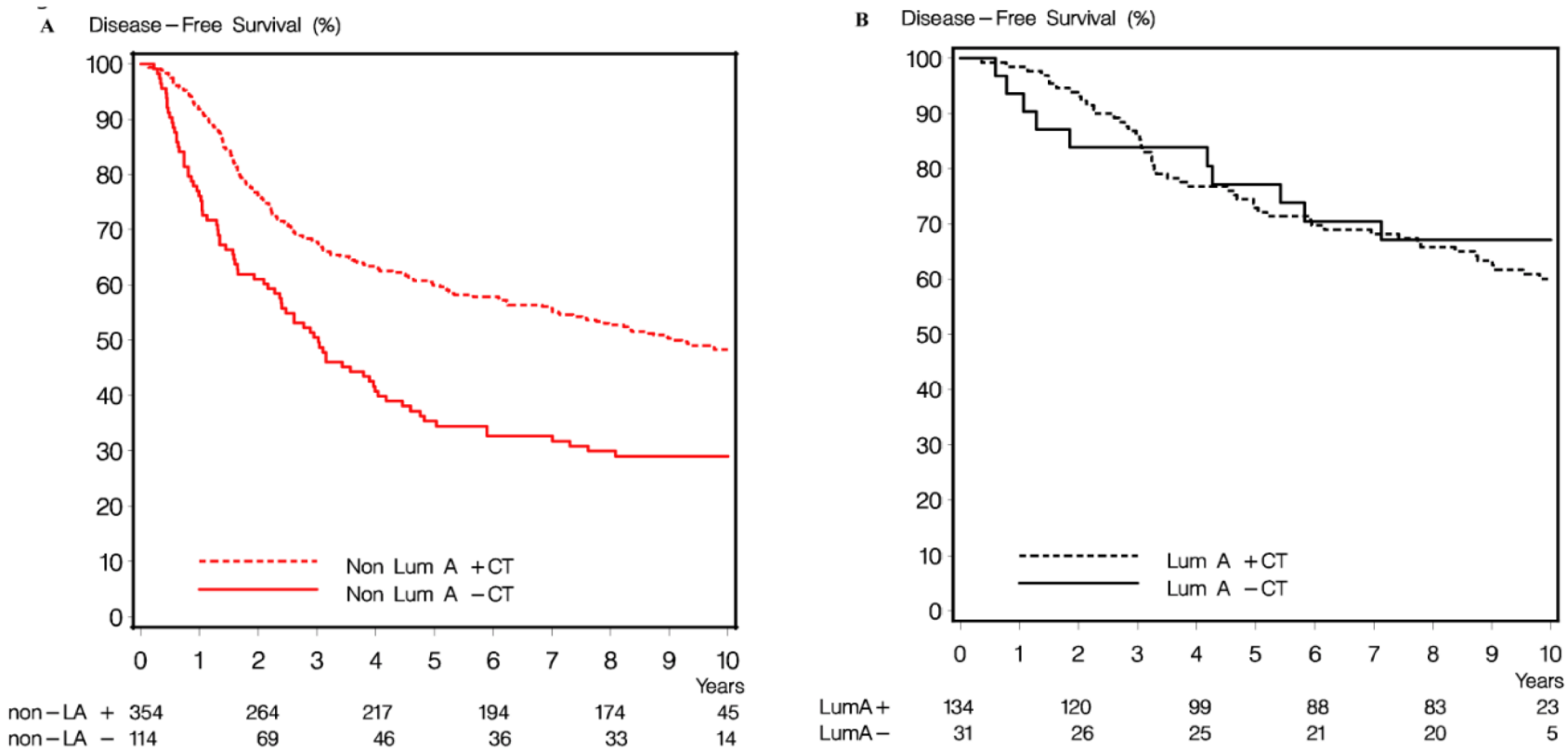
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Lancet 379: 432-444, 2012

Luminal A: kein Benefit von einer Chemotherapie.....

High risk premenopausal Luminal A breast cancer patients derive no benefit from adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy: results from the DBCG77B clinical trial

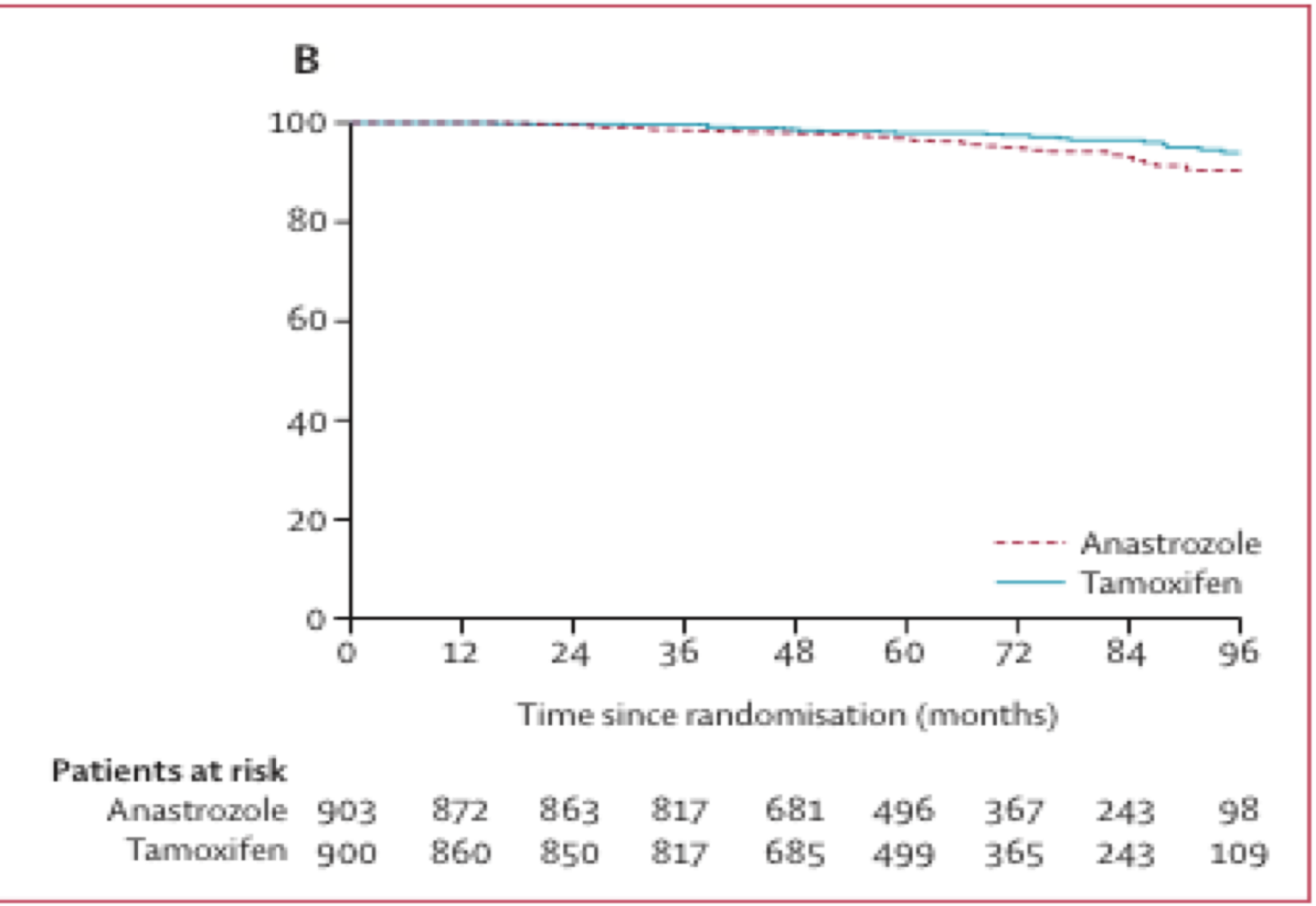
Torsten O. Nielsen MD/PhD[1]

WSG
WOMEN'S HEALTHCARE STUDY GROUP



©Gluz O 2017

Intermediäres Risiko – insgesamt hervorragene Prognose- selbst bei Berücksichtigung von N1 und ohne Chemotherapie.

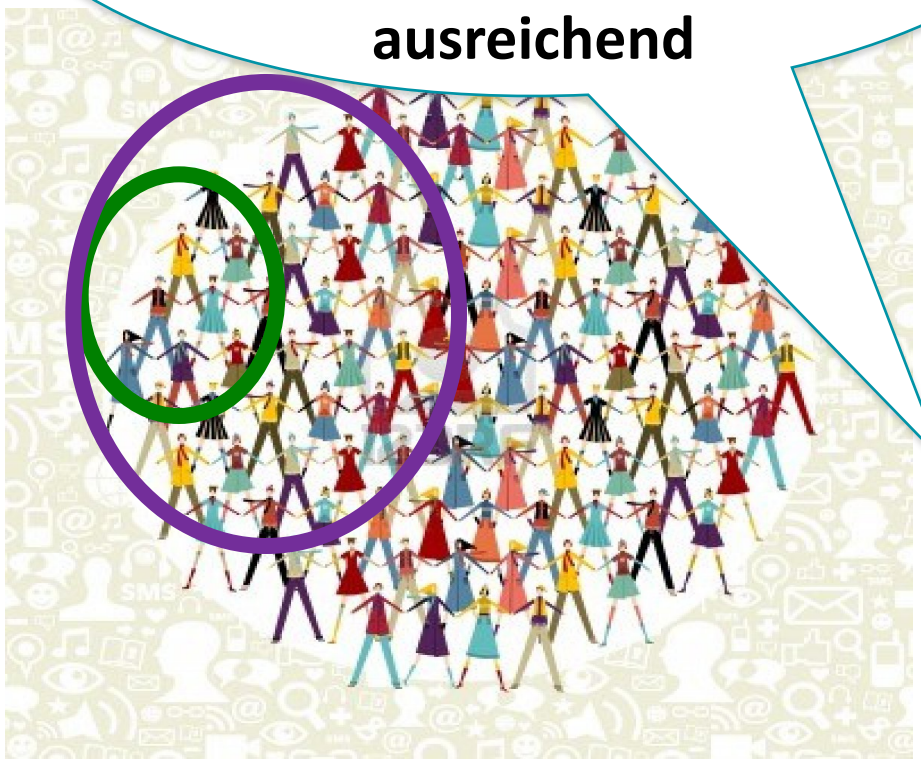


ABCSG 12

Von 1803 Rezeptor positiven Frauen, zu 30% N1, < 10% primäre Chemotherapie, haben unter endokriner Therapie nach 96 Monaten **> 92%** krankheitsfrei überlebt

Gnant et al: www.thelancet.com/oncology Vol12 July2011

Intermediäres Rezidivrisiko nach St. Gallen-
Die Kriterien sind für die Entscheidung zur Systemtherapie nicht ausreichend



% ohne Mikrometastasen
Sie sind mit einer Chemotherapie überbehandelt

30% haben Mikrometastasen, etwa **ein Drittel** wird erfolgreich behandelt

–**20%** unzureichend behandelt: Metastasen trotz Chemotherapie und Antihormontherapie

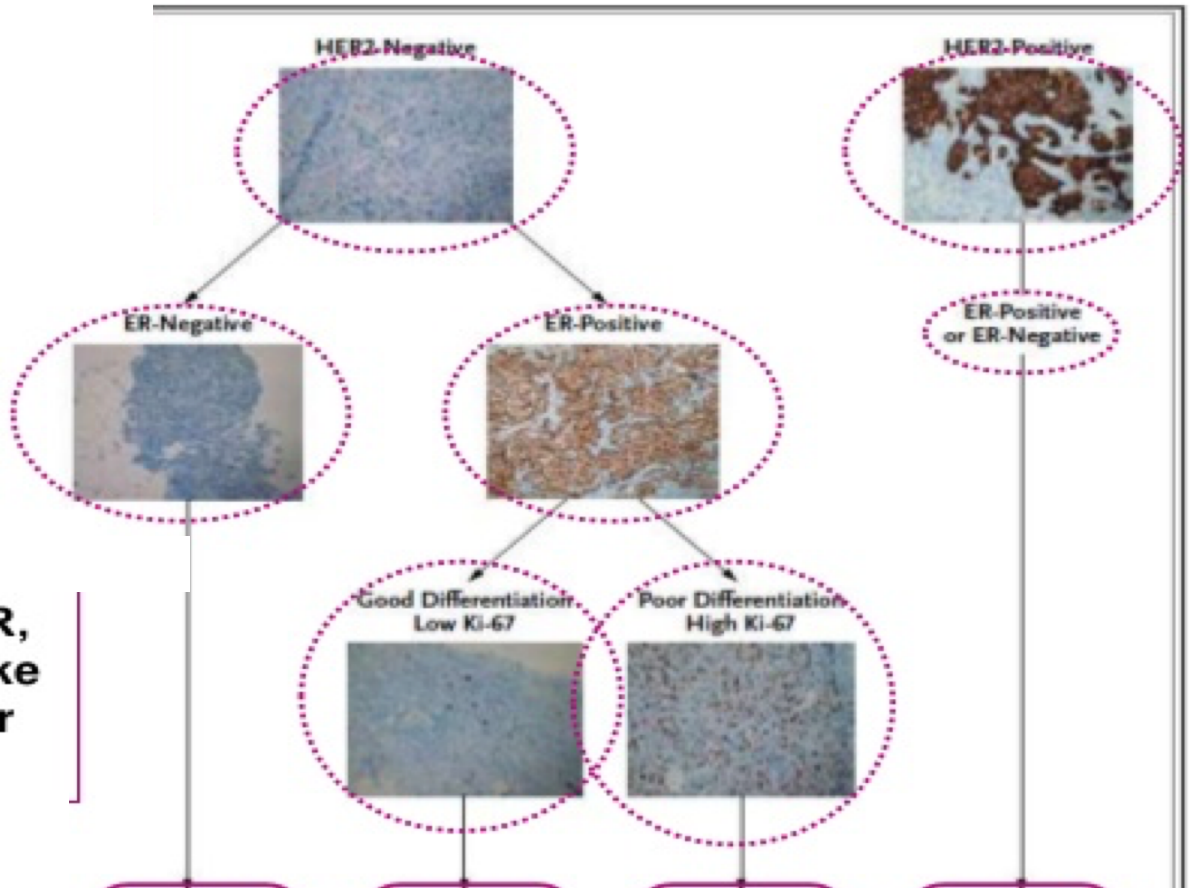
-10% profitieren von der Chemotherapie

Tumorgenetik als Prognosefaktor- Entwicklung

Unterscheidung von Brustkrebstypen nach Genaktivierungsmuster

Luminal A
Luminal B
HER2+
Basal-like

Express ↑ levels of EGFR, c-kit, & growth factors like hepatocyte growth factor and IGF



Variables	Basal-like (%)	Luminal A (%)	Luminal B (%)	HER2-like (%)
HER2-positive (IHC)	10	12	20	100
ER-positive (IHC)	12	96	97	46
Grade III	84	19	53	74
Tumor size >2 cm	75	53	69	74
Node-positive	40	52	65	66

Molekulargenetische Klassifikation nach Perou, Nature 2000

Prognostischer Wert Molekulargenetik-Tumorregister München

Molekularer Typ	Häufigkeit	5 JÜR
Luminal A	62,5%	**96%**
Luminal B	12,5%	72-81%
HER2	15,8%	76-87%
Basal like	9,2%	**70%**

Keine CT

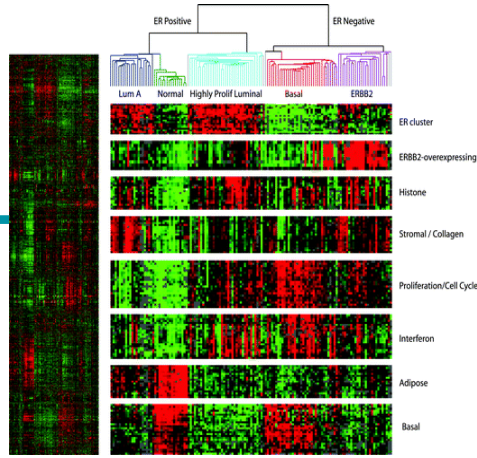
CT und AK

CT

Luminal A: keine Chemotherapie
HER2 : Chemoimmuntherapie
Basal Like: Chemotherapie

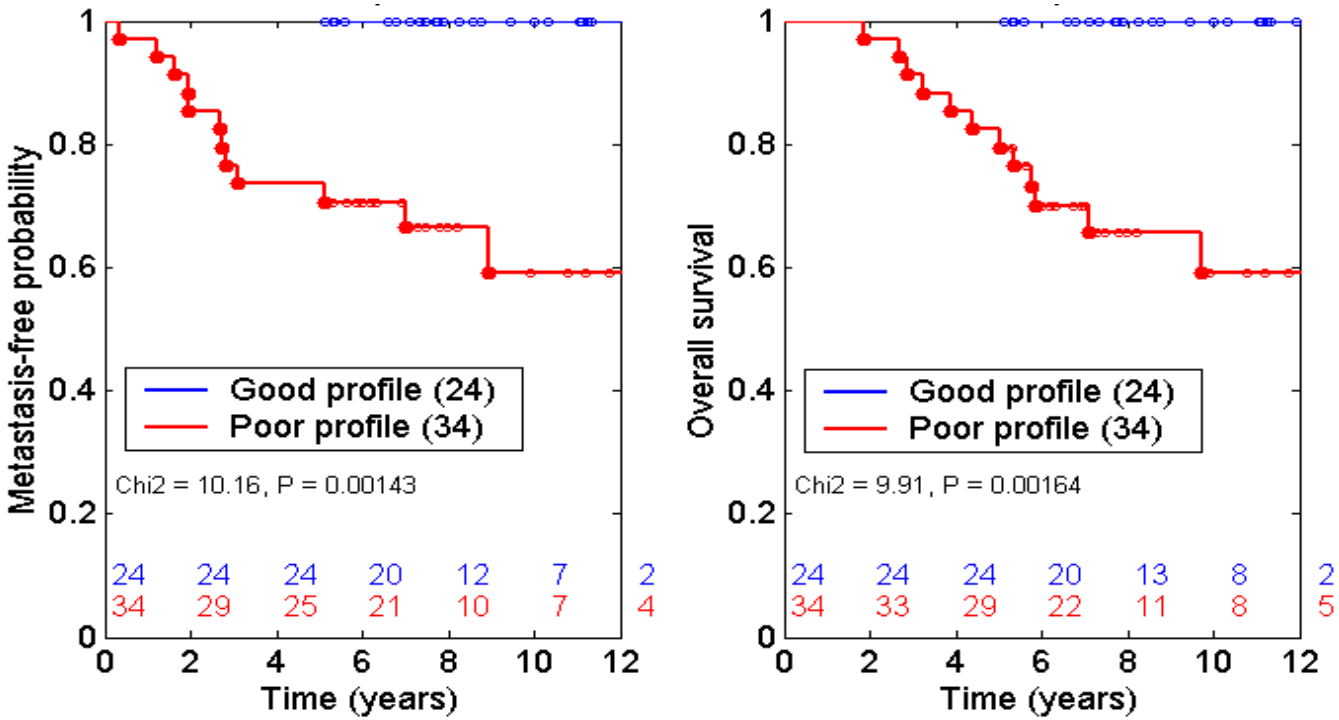
Luminal B:
Chemotherapie verbessert Prognose?!

Tests zur tumorgenetischen Differenzierung bei Luminal B Typ



- Mammaprint/ Blueprint(70 Gen Test)
- Recurrence Score (Oncotype DX -21 Gene Test)
- Endopredict Test (8 Gene + LK Status und pT)
- Pam 50 (Prosigna)

Als erster Test in aller Munde: Mammaprint®



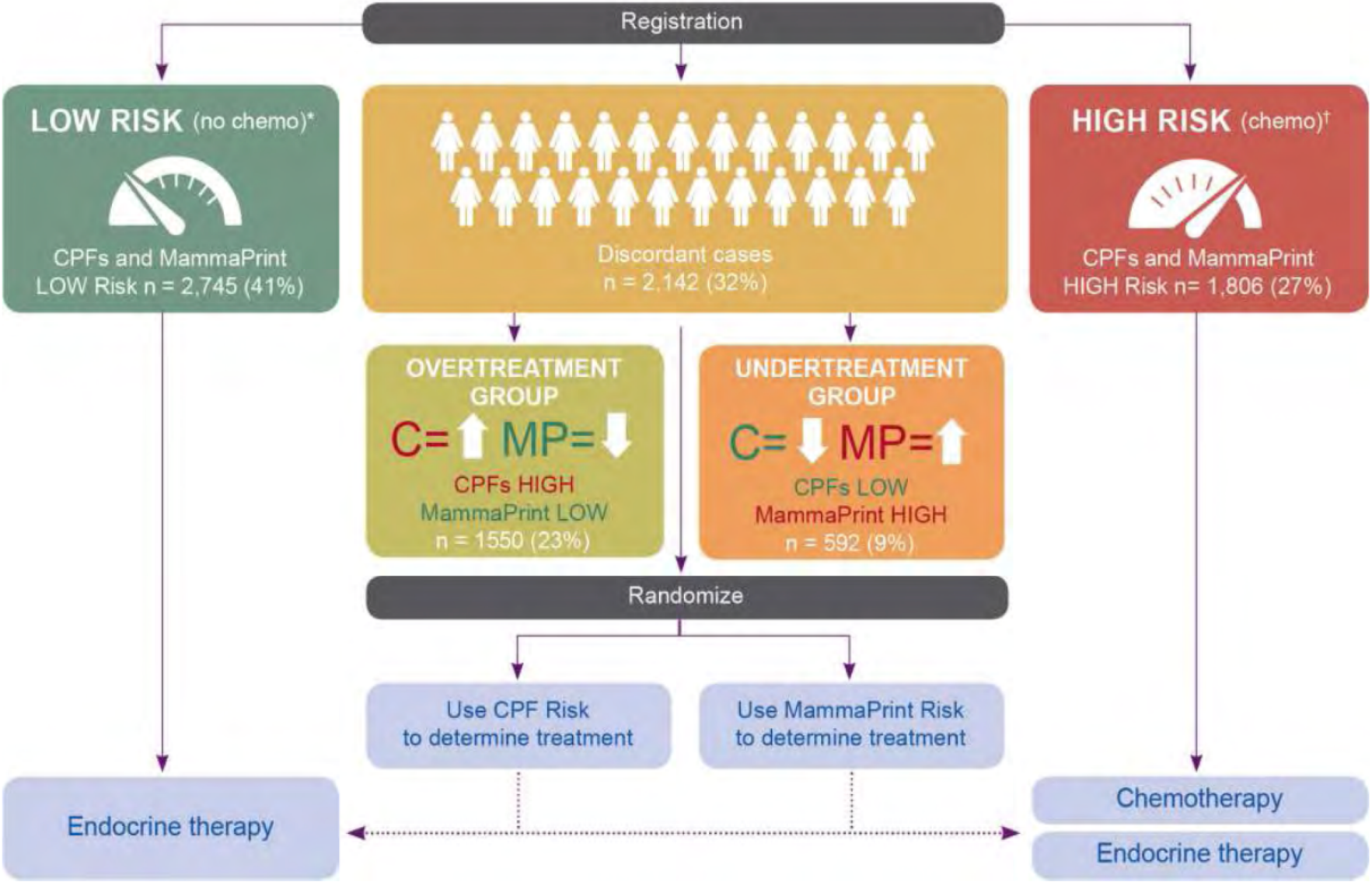
- Untersuchung von 70 Genen am Tumorfrischgewebe
- Diskriminierung von 2 Risikogruppen
- Validierung prospektiv in Mindact Studie

Mammaprint, Agendia, Niederlande, van de Veer et al.

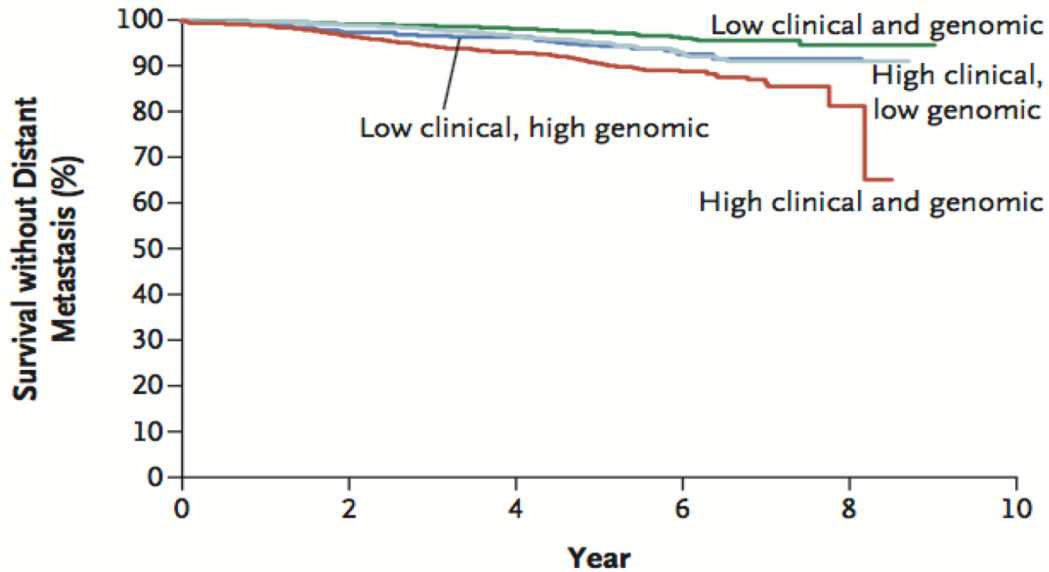
EORTC - 10041
The future of cancer therapy

BIG - 3-04
Breast International Group

pN0/pN1a



Mammaprint Ergebnisse Mindact

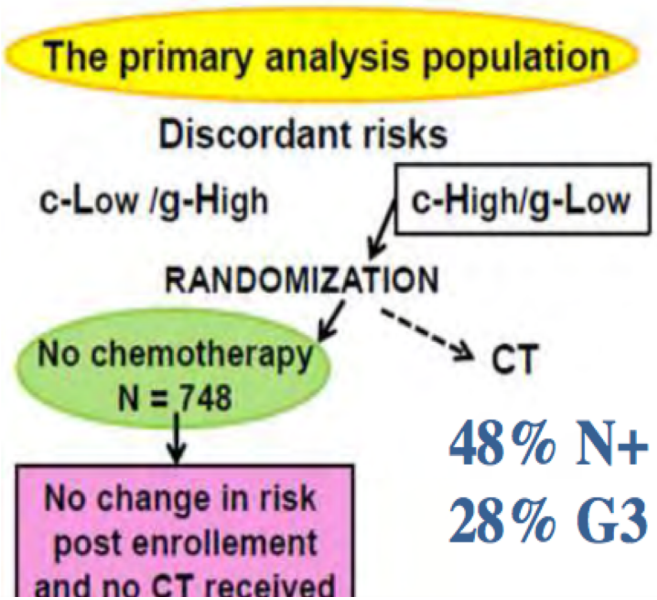


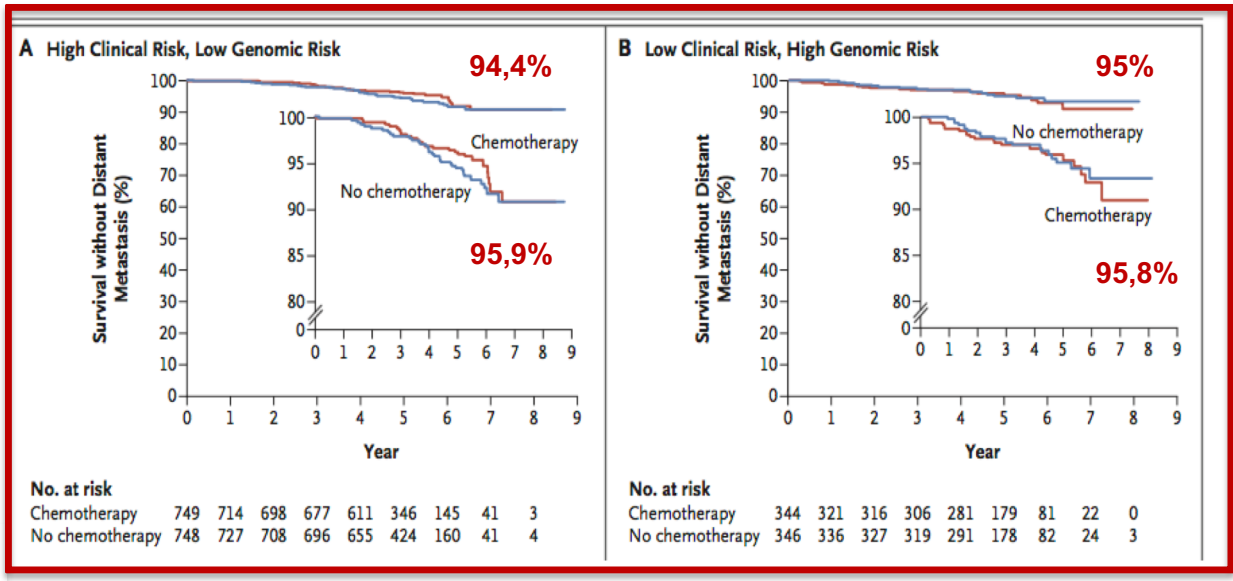
No. at Risk					
Low clinical and genomic risk	2745	2628	2331	735	33
Low clinical, high genomic risk	592	550	484	136	2
High clinical, low genomic risk	1550	1457	1317	311	9
High clinical and genomic risk	1806	1689	1462	395	11

Figure 3. Survival without Distant Metastasis in the Four Risk Groups.
The analysis includes all enrolled patients, and the risk groups are based on corrected risk. The time-to-event curves were estimated by means of the Kaplan–Meier method.

F.Cardoso, LJ van´t VEER: NEJM 375;8 org August 25, 2016

Differenzierung der Chemowirkung





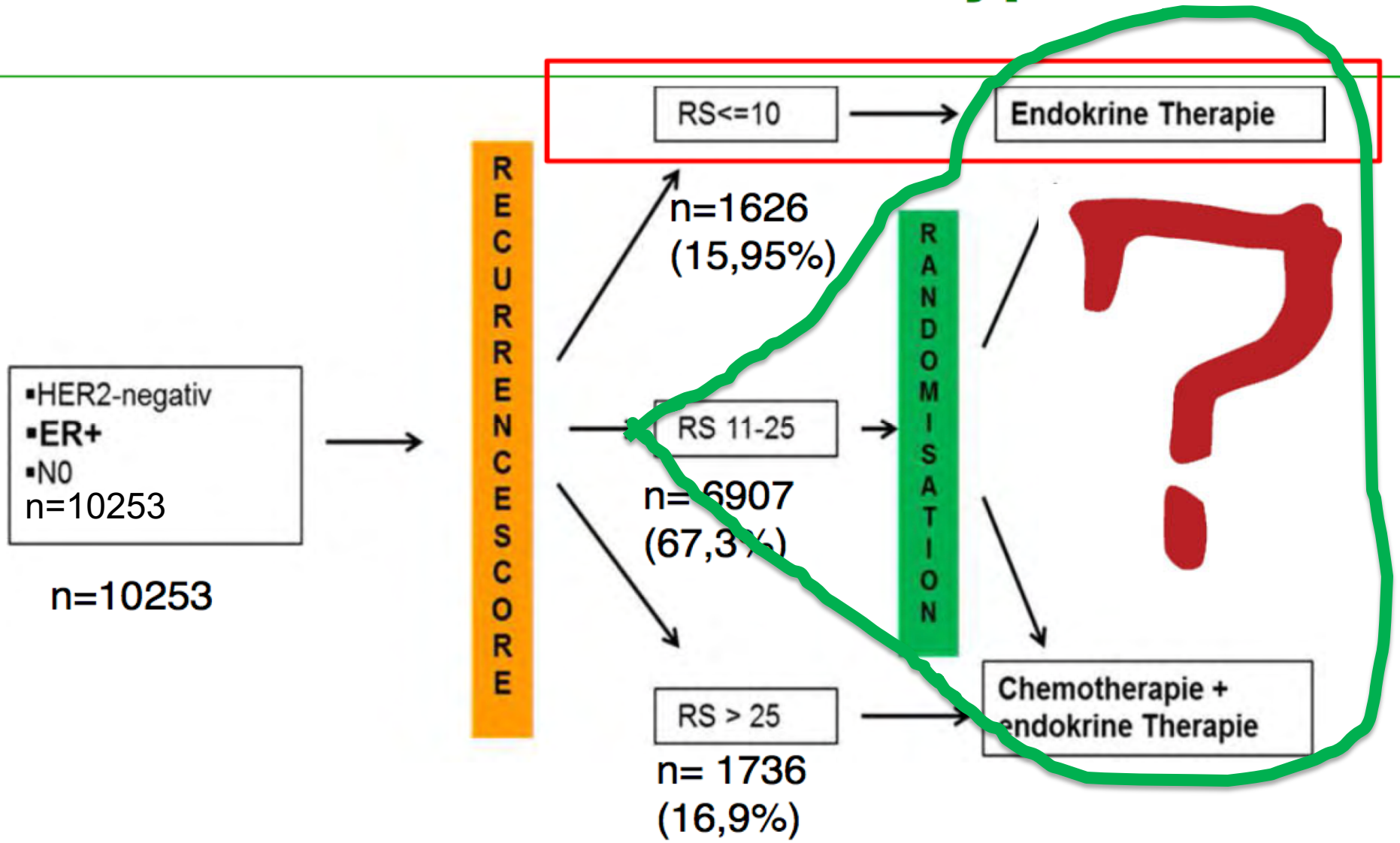
41% low cR low gR
8,8% low cR high gR
23,2% high cR low gR*
27% high cR high gR

Mindact- Resümee´

Hohes klinisches Risiko, niedriges genomisches Risiko:
Mit einem DFS von ca 95% sehr gute Prognose,
Durch Chemotherapie nur um 1,5% in 5 Jahren zu bessern
Bei 23,5% der Frauen mit clinical high risk
war Chemo durch Testung zu verhindern

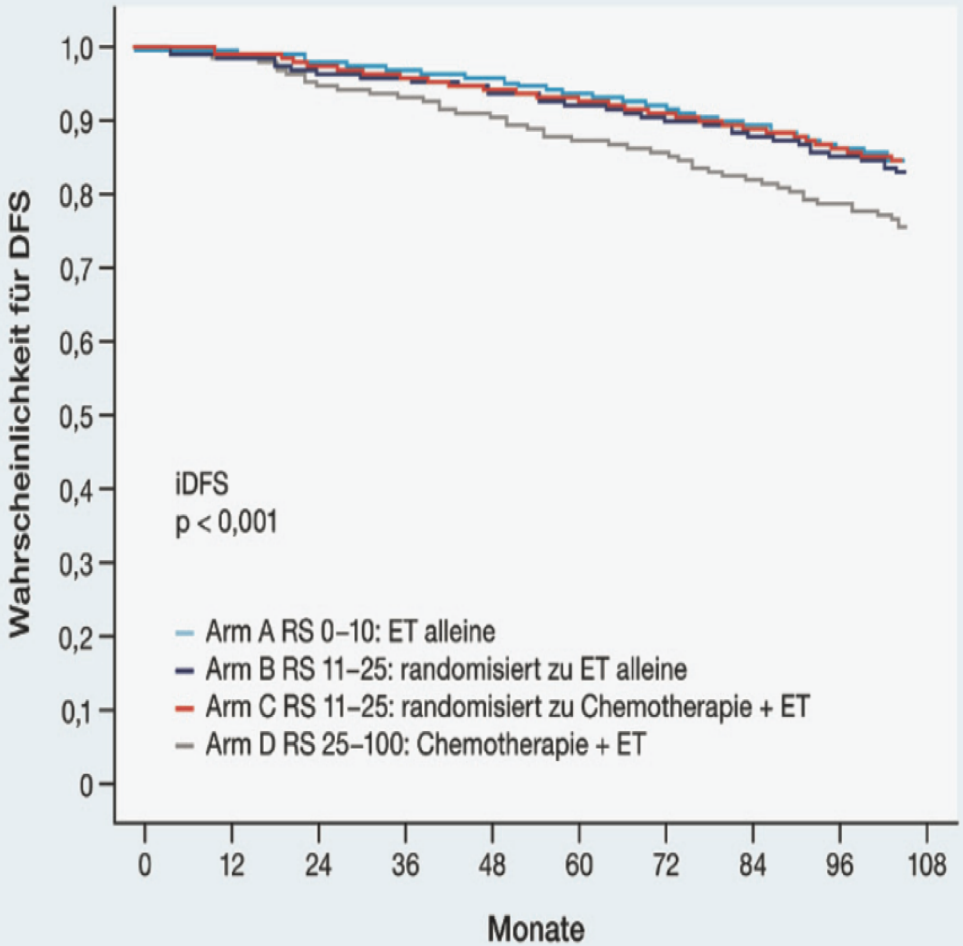
Niedrig klinisches Risiko, hohes genomisches Risiko:
DFS ohne Chemo 95%, kein Gewinn durch Chemo,
Keine klinische Testung!

TailorX Studie – Oncotype DX ®



Sparano et al., NEJM, September 28, 2015

TAILORx-Ergebnisse der ITT-Population: alle Arme



9-Jahres-Ereignisraten

RS 0–10 (Arm A):

- 3% Fernmetastasierung unter ET alleine

- **RS 11–25 (Arm B und C):**
- 5% Gesamtfernmetastasierungsrate
- ≤ 1% Unterschied für alle Endpunkte
  - iDFS (83,3 vs. 84,3%)
  - RFI (92,2 vs. 92,9%)
  - dRFI (94,5 vs. 95,0%)
  - OS (93,9 vs. 93,8%)

RS 26–100 (Arm D):

- 13% Fernmetastasierung trotz Chemotherapie + ET

RS = Recurrence Score; ET = endokrine Therapie; iDFS = invasives krankheitsfreies Überleben; dRFI = fernrezidivfreies Intervall; RFI = rezidivfreies Intervall; OS = Gesamtüberleben

O. Gluz, hematooncology.com-ASCO2018 nach Sparano JA et al. Presented at Plenary Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract LBA1

Ergebnisse in Tailor X:

Gesamtgruppe:
kein Benefit einer chemoendokrinen Therapie im Vergleich zur rein endokrinen Therapie

Frauen jünger als 50. LJ:
R-Score < 15:
9 J DFS > 98% (40%)

Score 16-20: Benefit CT 0,8%
Score 20-25: Benefit CT 3,2%

Nur 13% der initial prämenopausalen GnRH Analoga
Evtl. Effekt der CT auf Menopausenstatus ?

Untergruppenauswertung:

Minimaler Benefit in der Gruppe < 50.LJ
Risiko

„Auch in der klinischen Hochrisikosubgruppe der Population in der TAILORx Studie sind über 70% der Patientinnen keine Kandidatinnen für die Chemotherapie.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Oleg Gluz*

		±0.8
		2±1.0
		3.0±0.8
		93.6±1.4
		95.2±1.3
		86.9±2.9
re of 2	96.4±1.2	93.4±2.3

Ergebnisse der prospektiv randomisierten Plan B Studie unter Nutzung von Oncotype DX

PlanB: Design

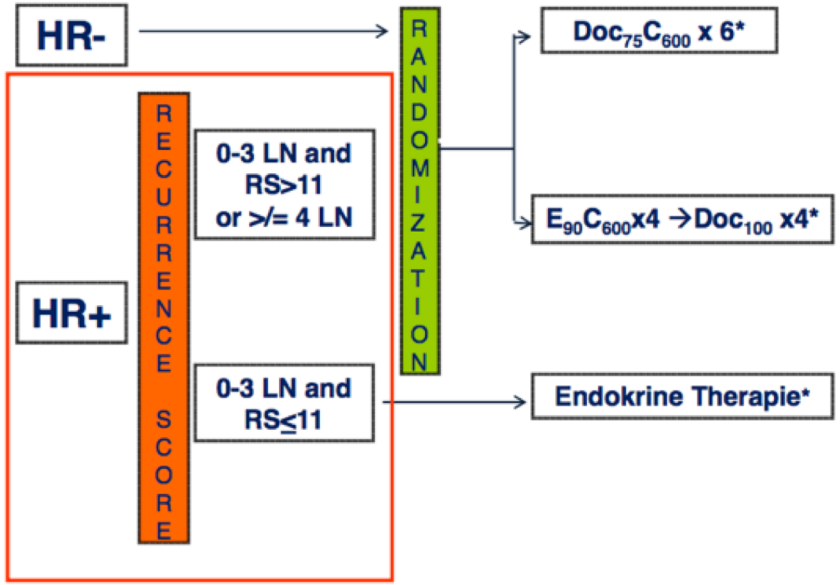
HER2-negatives Mamma-Ca.

WSG
WOMEN'S HEALTHCARE STUDY GROUP

- Alter≤75 years
- R0
- M0
- pN+
- pN0 Hochrisiko

- pT≥2
- G2-3
- uPA/PAI-1↑
- HR-
- age ≤35 years

(N0 + <= 1 Faktor)



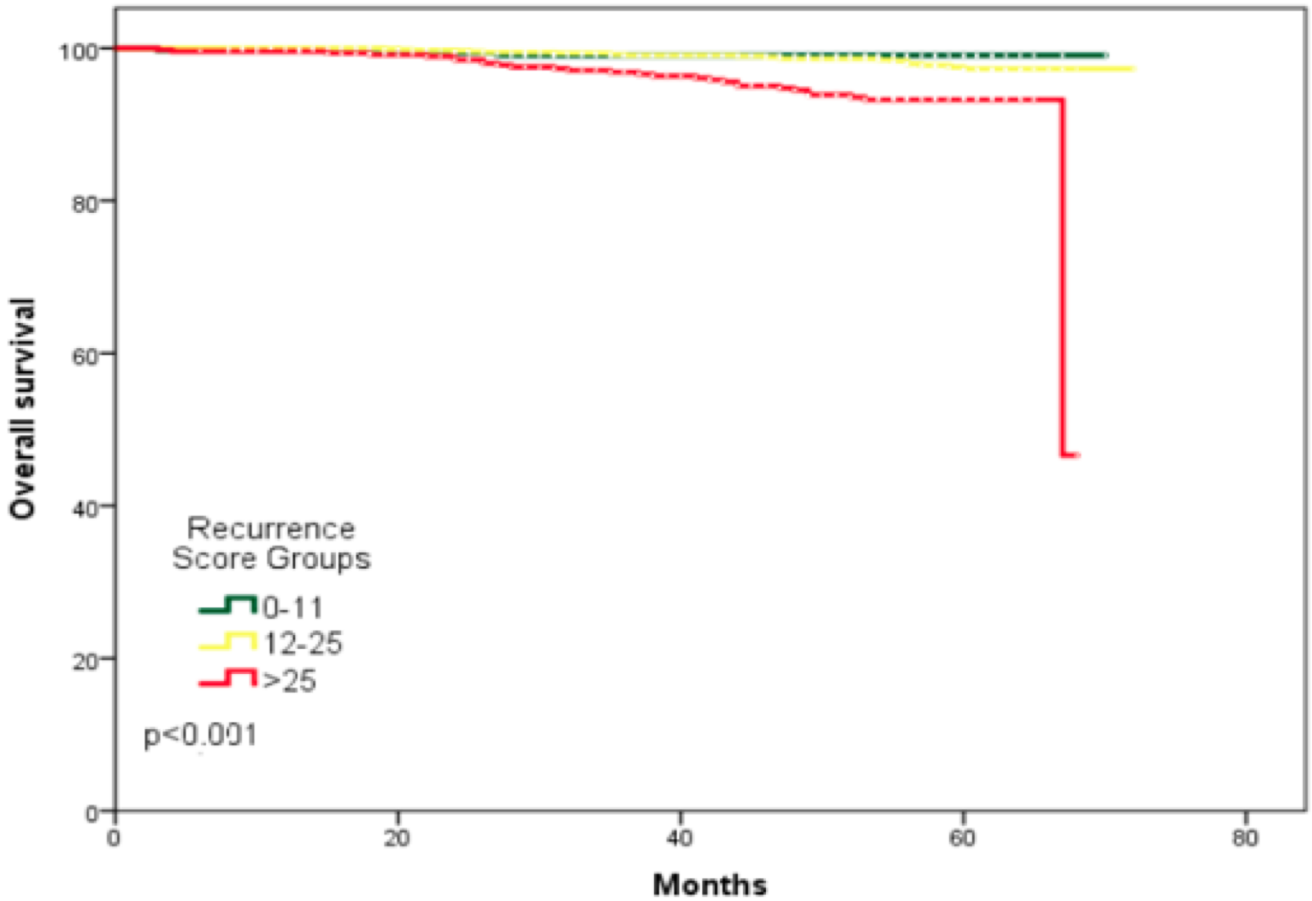
- endocrine therapy and RT according to national guidelines
- E: Epirubcin; Doc: Docetaxel; C: Cyclophosphamid

14.11.2016 3

Oleg Gluz, JCO 34 7/2016 2314-2349

PlanB: 5 Jahres OS Daten

WSG
WOMEN'S HEALTHCARE STUDY GROUP



Oleg Gluz, JCO 347/2016 2314-2349

EndoPredict in der intermediären Risikogruppe

1702 Patientinnen in ABCSG 6 & 8 (keine Chemotherapie, nur postmenopausal)

nach S3-Leitlinien

248 Pat.
„low risk“*

5,3 % Metastasen

1.371 Pat.
„intermed. risk“*

83 Pat.
„high risk“*

44,5 % Metastasen

840 EPclin
„low risk“

4,5 % Metastasen

531 EPclin
„high risk“

19,7 % Metastasen

*nach S3-Leitlinien

Ganz wichtig:

Niemals mehrere Tests machen!!!!
Auswahl des Tests abhängig von der Verfügbarkeit und der Fragestellung!

Abschließende Antwort auf die Ausgangsfragen:

1.) Ist ein Niedrigrisiko Kollektiv aus der Gruppe der Luminal B Fälle mit Sicherheit zu differenzieren?

Ja

Alle zugelassenen tumorgenetischen Tests
haben eine sehr hohe prognostische Wertigkeit
Das Risiko für ein Tumorrezidiv liegt für „low risk“ Fälle bei
< 2%

Eine intensivierte systemische Therapie bringt eher Schaden als Nutzen.....

2.) Lässt sich eine Über- oder Untertherapie bei Frauen mit ER positiven, HER2 negativen Tumor vermeiden ?!

a.) Die Chemotherapie nach Gruppierung in high risk verspricht nicht die Heilung: 13% Filae in Tailor X trotz Chemo

Fazit: **Unzureichende** Therapie nicht auszuschließen

Ausweg: Intensivierte endokrine Therapie +/- CK 4/6 Inhibitoren ?!
Anthrazyclinhaltige Chemo? (s.a. PlanB/SucessC ASCO 2018)

2.) Lässt sich eine Über- oder Untertherapie bei Frauen mit ER positiven, HER2 negativen Tumor vermeiden ?!

b.) Vermeidung der Übertherapie durch Molekulargenetik:

Nach Tailor X wäre die Chemo bei bis zu 85% postm. Pat. und 40-50% d. prämenopausalen Pat. nicht indiziert.

Bei Hinzunahme von N1 Fällen (Mindact) scheint die Chemotherapie immerhin noch bei 46% (23%) d. F. verzichtbar.

Wichtig: - Offensichtlich unterschiedliche Cutoffs prä- und postmenopausal

Fazit: - Übertherapie ist dank der tumorgenetischen Testungen seltener, die Cutoffs sind aber in der intermediären Risikogruppe noch nicht abschließend geklärt

ONKOLOGIE E.V.
MAMMA KOMMISSION
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Mammakarzinom

Faktor	LoE_{2009}	CTS	AGO
▪ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	B	+/-
▪ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) $	I	A	+/-
▪ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	I[a]	B	+/-
▪ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	III	C	-
▪ Multigene assays			
▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, Her2 -)	I	B	+*
▪ Prosigna® (N0-1, HR+, Her2 -)	I	B	+*
▪ MammaPrint® (70 gene signature) (N0-1)	I	A	+*
▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+ HER2-, 5 Jahre)	I	A	+*

* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen

$ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

AGO
ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V.
KOMMISSION MAMMA
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Neoadjuvante Chemotherapie
Therapieprädiktion II

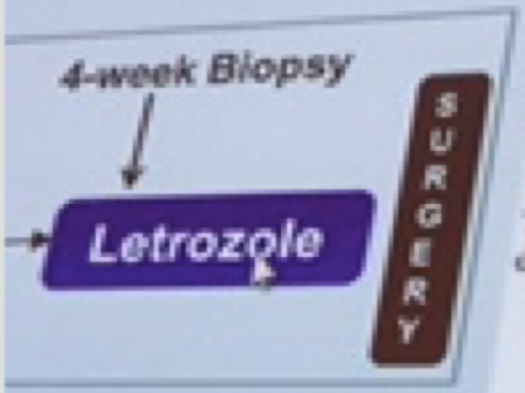
Faktor	LoE_{2009}	CTS	AGO
▪ Multigensignatur (Mammaprint, Endopredict, Oncotype Dx, Prosigna$^{\$}$)	II	C	+/-
▪ Ki-67	I	B	+
▪ Tumor infiltrating lymphocytes*	I	B	+
▪ *PIK3CA* mutation	I	B	+/-
▪ gBRCA bei TNBC	II	B	+

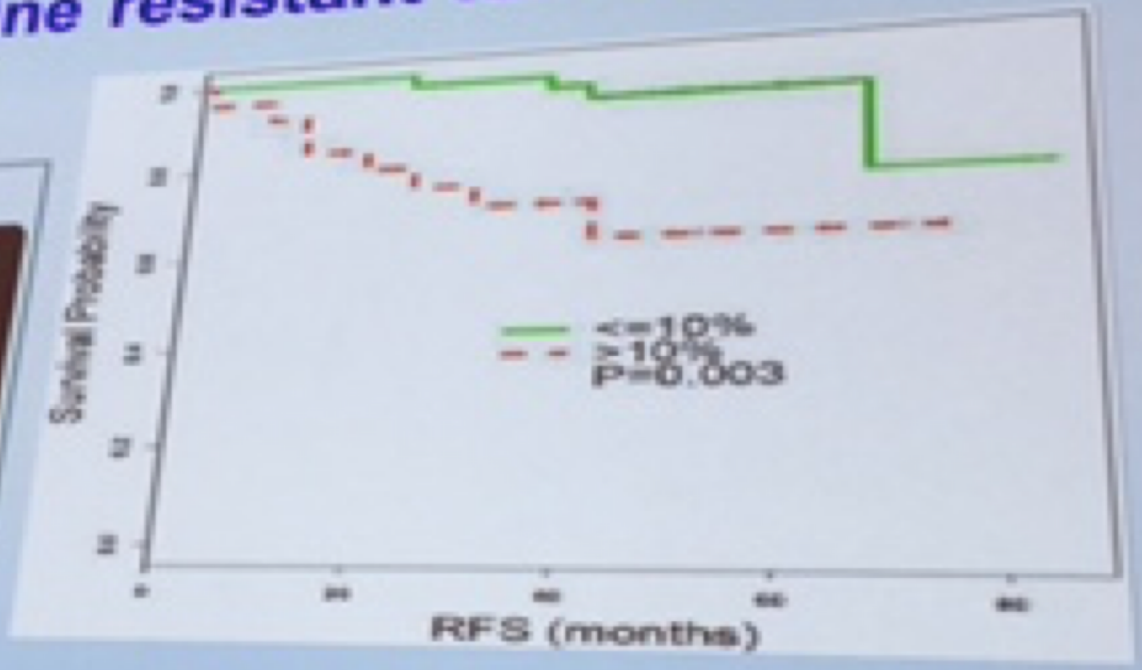
Information über Präoperative Effektivität endokrine Therapie als weiteres Kriterium +/- CT –Indikation

$ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay
* Definiert als dichte lymphozytäre Infiltration des inneren peritumora
außerhalb der Invasionsfront (Stroma besteht mit > 50% aus Lymphoz

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Ki67 > 10% on 4-week biopsy identifies endocrine resistant tumors





Ellis, MJ, et al SABCS 2009

...perty of the author/presenter. Contact Cynthia X. Ma, M.D., Ph.D. at cmaa@dom.wustl.edu for permission to reprint and/or distribute

Fall:

30 jährige Patientin,
stellt sich vor mit einem 7cm durchmessenden Tumor,
N0, G1,
ER 90% PR 100% WF 10% HER2 negativ.

Keine relevanten ND,
kein familiäres Risiko,
keine Mutation

Einschluss in die Mindact: Mammaprint low risk, keine Chemo

Unter Tamoxifen seit 9 Jahren tumorfrei, sehr guter AZ u. EZ

Brustkrebs mit „low risk“-

Ja, den gibt es - mit einem DFS von > 98% in 10 Jahren!

Es lohnt sich, danach zu suchen.....

Prädiktive Testungen für die sichere Indikation zur Chemotherapie gibt es noch nicht- aber die Ungenauigkeit wird kleiner.....