



PROF. DR. MED. C. JACKISCH

## Nutzen und Nutzung biomarkerbasierter Brustkrebstests in der Praxis

### **SANA KLINIKUM OFFENBACH**

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Sana Klinikum Offenbach

Zertifiziertes Brust- und Genitalkrebszentrum mit Empfehlung der DKG

Internationales Studienzentrum der AGO,-Mamma, AGO-OVAR, BIG, GBG, WSG

Perinatalzentrum Level I

# Wer ist „at risk“

## Prognosefaktoren – Damals & Heute

### ADJUVANTE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

#### Prognosefaktoren

##### Etablierte Prognosefaktoren

TNM - Status  
Tumorgrösse, Nodalstatus

Morphologie  
Grading, Histologischer Typ,  
Vaskuläre Invasion

**Steroidrezeptoren**  
Estrogenrezeptor  
Progesteronrezeptor

##### Neue (tumorbiologische) Prognosefaktoren

Proliferation und Ploidie  
MIB-1, TLI, EGF-Rezeptor

**Onkogene/Suppressorgene**  
HER2/neu, p53, c-myc

**Invasion und Metastasierung**  
uPA, PAI-1, Kathepsine  
Matrixmetalloproteasen

### ADJUVANTE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

#### Prädiktive Faktoren

##### Etablierte Prognosefaktoren

TNM - Status  
Tumorgrösse, Nodalstatus

Morphologie  
Grading, Histologischer Typ,  
Vaskuläre Invasion

**Steroidrezeptoren**  
Estrogenrezeptor  
Progesteronrezeptor

##### Neue (tumorbiologische) Prognosefaktoren

Proliferation und Ploidie  
MIB-1, TLI, EGF-Rezeptor

**Onkogene/Suppressorgene**  
HER2/neu, p53, c-myc

**Invasion und Metastasierung**  
uPA, PAI-1, Kathepsine  
Matrixmetalloproteasen

**ER: Prädiktiv und Prognostisch**  
**PR: Prädiktiv und Prognostisch**  
**Her2neu: Prädiktiv und Prognostisch**  
**uPA /PAI-1: Prädiktiv und Prognostisch**  
**& 21 RS**

**Endokrine Therapie**  
**Endokrine Therapie**  
**anti Her2neu Therapie/ CHT**  
**Verzicht auf eine CHT**

# 20-Jahres Rückfallrisiko

nach Absetzen von Tamoxifen nach 5 Jahren (ER<sup>+</sup>/Her2<sup>-</sup>)



**Meta-Analyse der EBCTCG 88 Studien, 62.923 Patientinnen mit ER<sup>+</sup> EBC**

**Relevanz von Tumorgröße, Nodalstatus & Grading u. a. Faktoren auf das Langzeitüberleben (Jahr 5-20) nach Absetzen einer endokrinen Therapie<sub>5 Jahre</sub>**

**Relatives Rückfallrisiko @ 20 J. variiert von 10-41%**

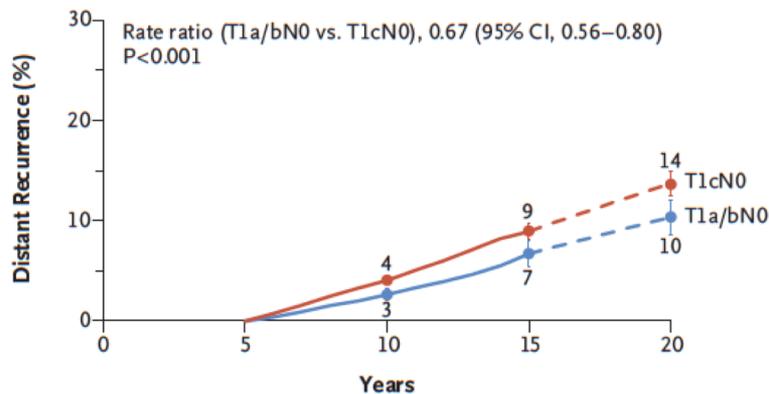
**Relatives Rückfallrisiko @ 20 J. pro Jahr ca. 0,5%-2%**

Pan H et al. N Engl J Med 2017;277:1836

# 20-Jahres Rückfallrisiko

nach Absetzen von Tamoxifen nach 5 Jahren (ER<sup>+</sup>/Her2<sup>-</sup>)

**A Risk of Distant Recurrence, According to Tumor Size**



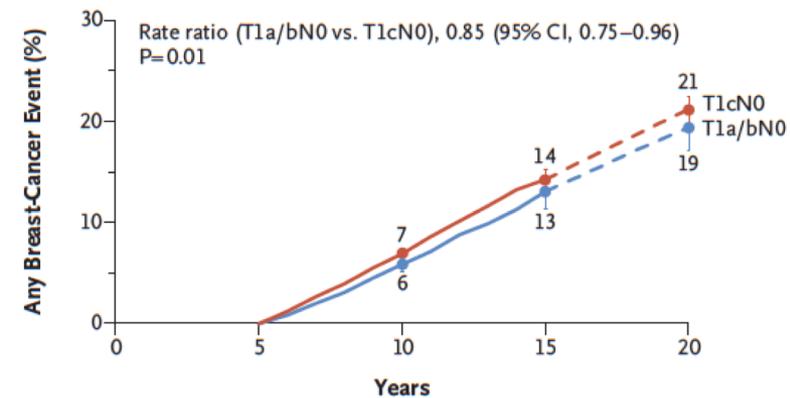
**No. at Risk**

	5	10	15	20
T1cN0	13,875	5967	1641	309
T1a/bN0	5,527	2053	704	131

**No. of Events —  
annual rate (%)**

	5	10	15	20
T1cN0	413 (0.8)	171 (1.1)	46 (1.2)	
T1a/bN0	96 (0.5)	47 (0.8)	12 (0.7)	

**B Risk of Any Breast-Cancer Event, According to Tumor Size**



**No. at Risk**

	5	10	15	20
T1cN0	13,875	5832	1569	294
T1a/bN0	5,527	2002	659	119

**No. of Events —  
annual rate (%)**

	5	10	15	20
T1cN0	700 (1.4)	264 (1.7)	62 (1.7)	
T1a/bN0	210 (1.2)	86 (1.5)	22 (1.4)	

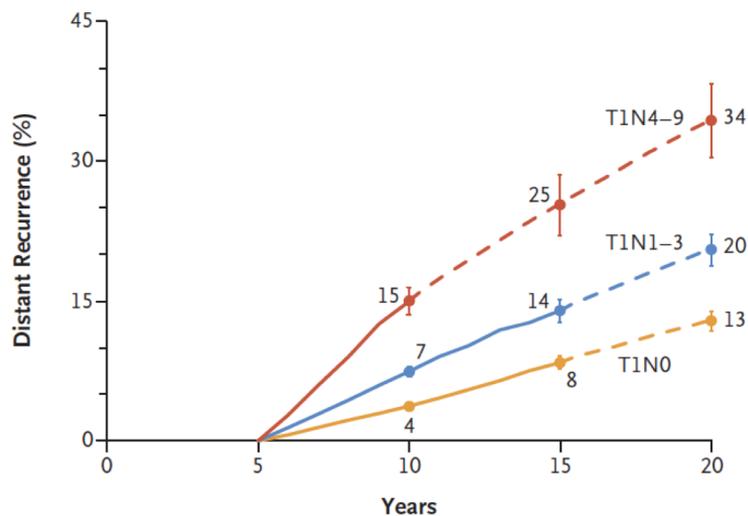
Pan H et al. N Engl J Med 2017;277:1836

# 20-Jahres Rückfallrisiko

nach Absetzen von Tamoxifen nach 5 Jahren (ER<sup>+</sup>/Her2<sup>-</sup>)



**A T1 Stage**



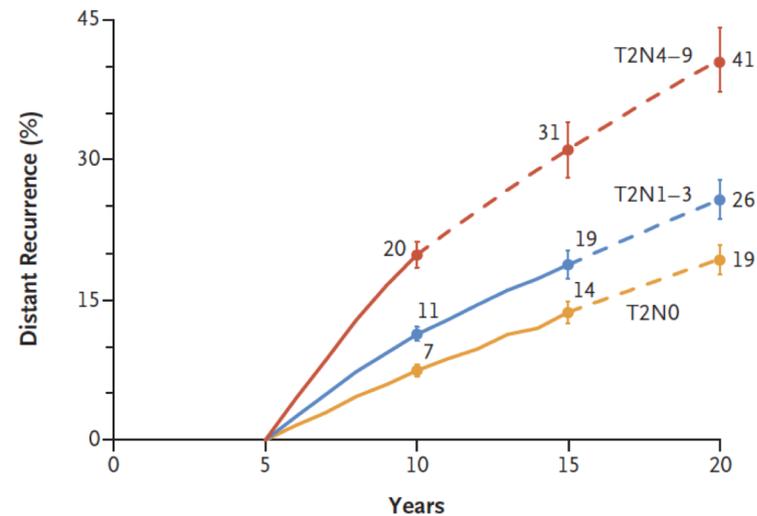
**No. at Risk**

T1N4-9	3,832	1193	214	32
T1N1-3	14,342	5138	817	154
T1N0	19,402	8020	2345	440

**No. of Events —  
annual rate (%)**

T1N4-9	391 (3.2)	68 (2.6)	11 (2.2)
T1N1-3	734 (1.5)	162 (1.5)	35 (1.7)
T1N0	509 (0.8)	218 (1.0)	58 (1.0)

**B T2 Stage**



**No. at Risk**

T2N4-9	4,952	1517	285	51
T2N1-3	10,950	3551	614	114
T2N0	9,445	3901	1129	218

**No. of Events —  
annual rate (%)**

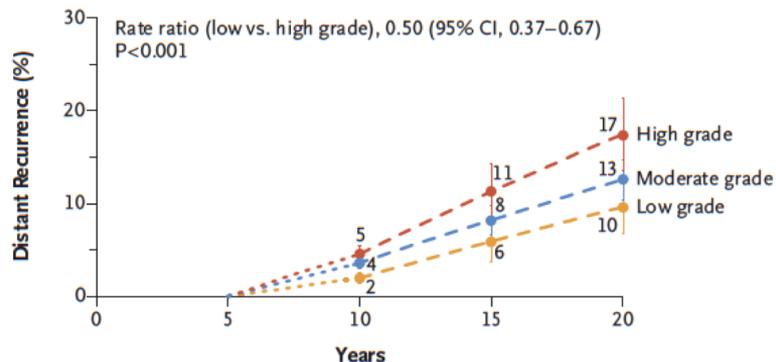
T2N4-9	688 (4.5)	106 (3.3)	12 (1.7)
T2N1-3	842 (2.4)	134 (1.8)	28 (1.9)
T2N0	512 (1.6)	152 (1.4)	37 (1.3)

Pan H et al. N Engl J Med 2017;277:1836

# 20-Jahres Rückfallrisiko

nach Absetzen von Tamoxifen nach 5 Jahren (ER<sup>+</sup>/Her2<sup>-</sup>)

**C Risk of Distant Recurrence, According to Tumor Grade**



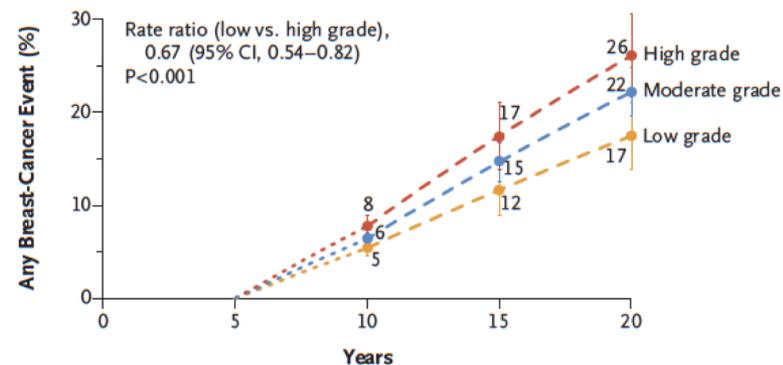
**No. at Risk**

	0-5	5-10	10-15	15-20
High grade	3054	1010	188	2
Moderate grade	7363	2761	474	6
Low grade	3524	1258	239	6

**No. of Events —  
annual rate (%)**

	0-5	5-10	10-15	15-20
High grade	92 (0.9)	32 (1.3)	6 (2.6)	
Moderate grade	186 (0.7)	60 (1.0)	6 (1.1)	
Low grade	49 (0.4)	23 (0.8)	2 (0.6)	

**D Risk of Any Breast-Cancer Event, According to Tumor Grade**



**No. at Risk**

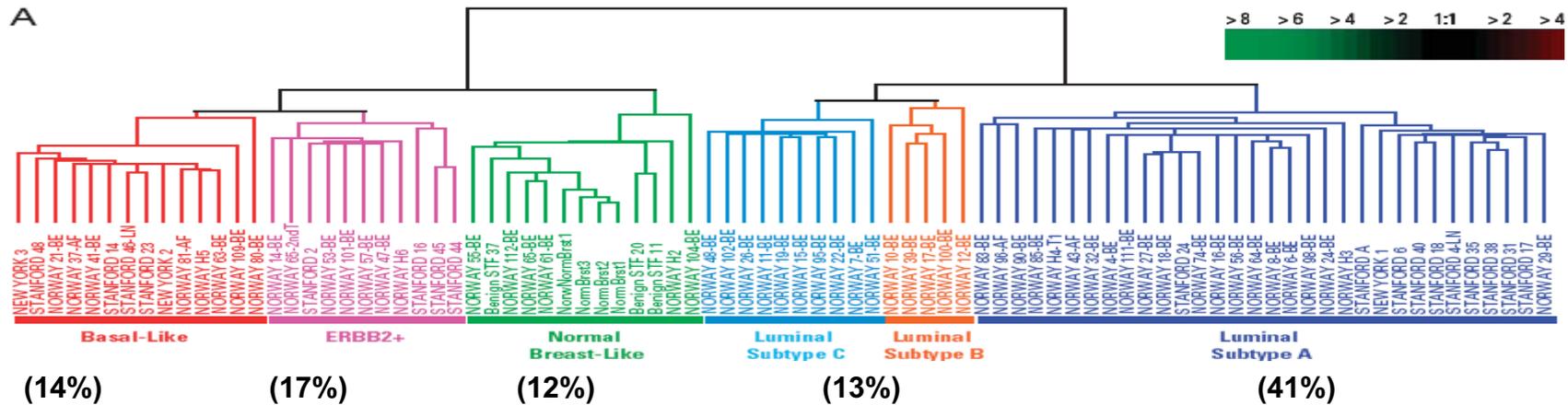
	0-5	5-10	10-15	15-20
High grade	3054	987	174	0
Moderate grade	7363	2693	449	6
Low grade	3524	1224	227	6

**No. of Events —  
annual rate (%)**

	0-5	5-10	10-15	15-20
High grade	158 (1.6)	49 (2.1)	6 (3.0)	
Moderate grade	337 (1.3)	108 (1.8)	11 (2.1)	
Low grade	136 (1.1)	36 (1.4)	4 (1.4)	

Pan H et al. N Engl J Med 2017;277:1836

# Mammakarzinom 2018: Genomische Subtypisierung



Basal-like BRCA	Basal-like spor.	HER-2 +	Luminal B	Luminal A
ER- / PR-	ER- / PgR-	ER- / PgR-	ER+ / PgR-	ER+ / PgR+
G3	G3	G3	G1,2	G1
Ki67: 50-60%	Ki67: 50-60%	Ki67: 40-50%	Ki67: 5-20%	Ki67: 5%
HER2 - / EGFR +	HER2 - / EGFR +	HER2 +	HER2 -	HER2 -
BRCA 1/2 pos	BRCA 1/2 neg			
P53 / cMYC ↑	P53 / cMYC ↑			

Sortie Breast Cancer Research Volume 7 Supplement 2, June 2005 S35

# Antihormonelle Therapie

## Welches Karzinom benötigt was

**15% TNBC**

**20% Her2neu<sup>+</sup>**

**65% Luminaler Subtyp**

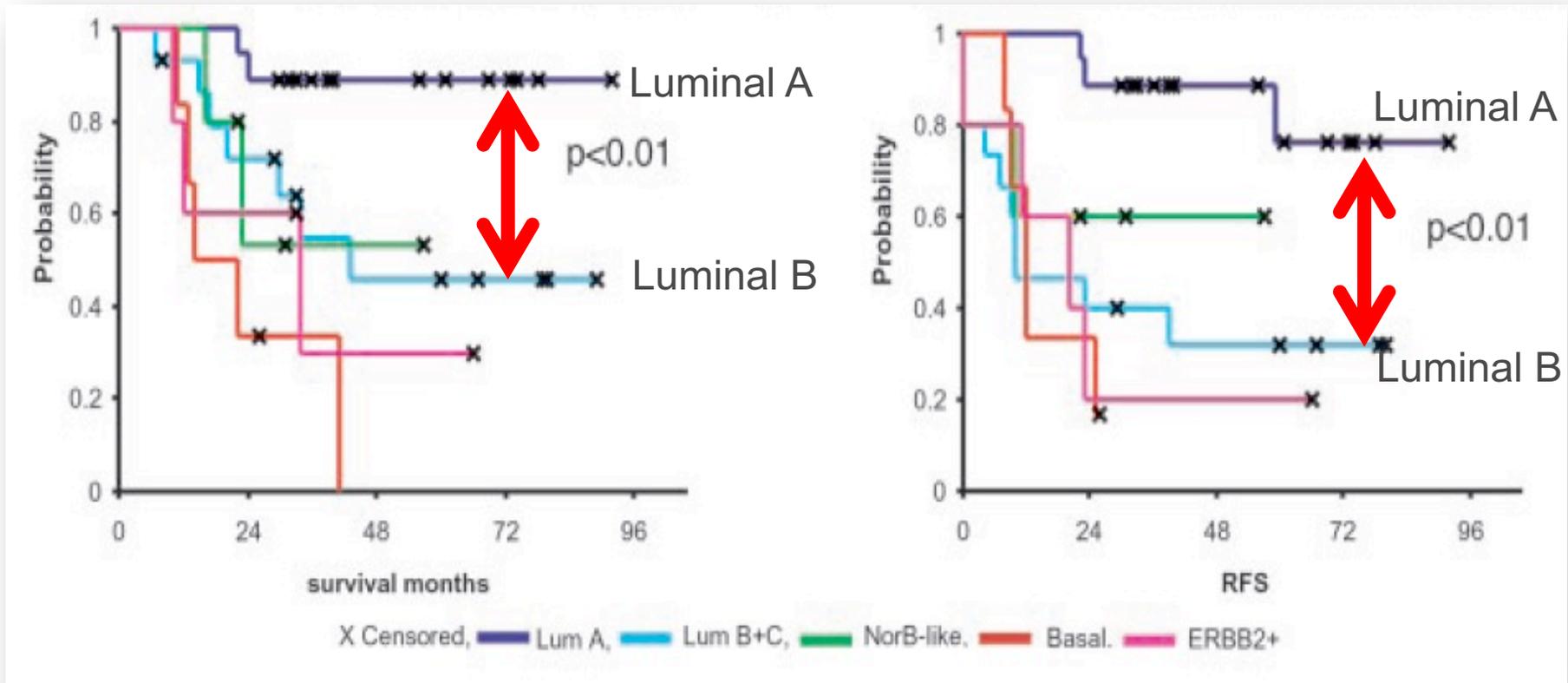
- Luminal A
- Luminal B Her2neu negativ
- Luminal B Her2neu positiv

# Antihormonelle Therapie

## Luminal ≠ Luminal

### Luminale Karzinome

- Hormonrezeptor-positiv



Endokrine Therapie vs. Endokrine Therapie + Chemotherapie

# Aus Sicht der Patientin:



**Luminal A**

**Luminal B  
Her2neu<sup>+</sup>**

**Basal like**

**Luminal B  
Her2neu<sup>-</sup>**

**HER2neu**

**Basal like  
BRCA<sup>+</sup>**

# Mammakarzinom 2018: Worum es Patientinnen & Ärzten geht

## Aus Sicht der Patientinnen:

Herr Doktor wie steht es um mich – wie lange habe ich noch...  
Wird mir eine Chemotherapie helfen?  
Wer entscheidet über meine Therapie, Gyn oder Pathologe?

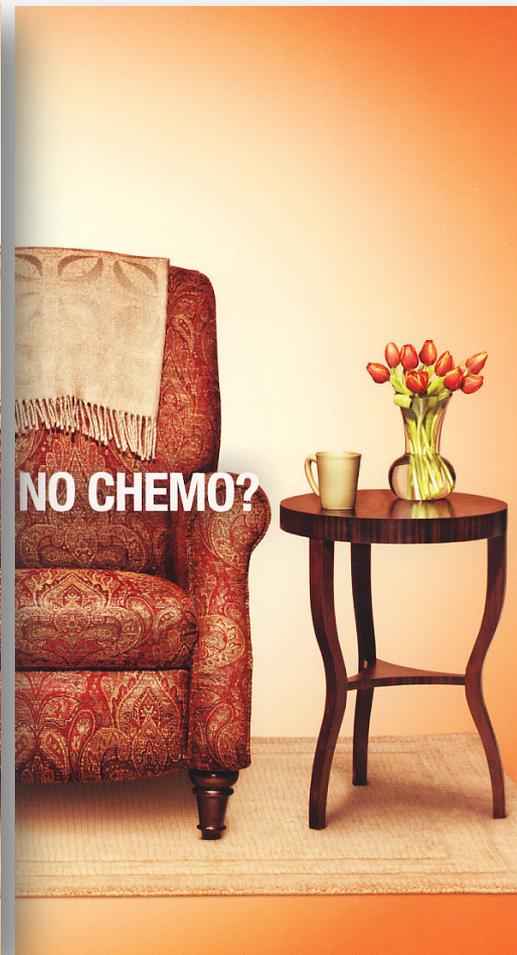
## Aus klinischer Sicht:

Nutzen der Chemotherapie  
Risk of relapse – Rückfallwahrscheinlichkeit und  
Therapieentscheidung ob lokal oder systemisch

## Therapieintervall:

Jahr 1-5	Adjuvante Therapie
Jahr 5-10	Erweiterte adjuvante Therapie
Jahr 10 -	Surveillance – Modifikation – Tertiäre Prävention

# Untertherapie vs. Übertherapie



Mit freundlicher Genehmigung Kriwy Natalie - Tagebuch einer Genesung – Prestel Verlag 2016

# Mammakarzinom 2018

## Erwägungen zum Therapieentscheid...

### ...aus Sicht der Patientinnen:

Möglichst wenig Beeinträchtigungen, aber verlässliche Wirkung  
Erhalt der sozialen, privaten und beruflichen Integrität  
Vertrauen den behandelnden Ärzten gegenüber

### ...aus klinischer Sicht:

Tumorboard: gemeinschaftliche, einverständliche Entscheidung in definierten Fällen lokaler Expertenkonsens:  
Leitlinien; (national, ggf. international)  
Persönliche Erfahrungen und Wertungen der Evidenz durch den verantwortlichen Behandler

### In jedem Fall unverzichtbar:

- Eindeutige Entscheidung am Ende des Findungsprozesses
- Volle Verantwortung beim behandelnden klinischen Facharzt
- „Informed Consent“ der Patientin, Unterstützung durch Umfeld
- Lebensort darf kein Prognosefaktor sein

# Mammakarzinom 2018

## Worauf es ankommt



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

## Reproducibility

- **ER/PR: concordance central vs local is high (97%; Plan B, SABCS 2014)**
- **Grading: concordance central vs local is 68% (PlanB, JCO 2016)**
- **HER2: frequency of false-positive test results 6% (ASCO /CAP JCO 2013)**
- **Impact of routine pathologic review in N0 BC: 20% changes : grading 40%, LVI 26%, N 15%, margin 12% (JCO 2012)**
- **pN0 from MIRROR study: pN0 was upstaged in 22%, in central pathology review (Ann Oncol 2012)**
- **Inter- and intraobserver variability in measurement of ki-67 is high (J Nat. Cancer Institute 2011)**

# Mammakarzinom 2018

## THE BIGGER PICTURE

### (Neo-) adjuvante Therapie

Niedriges  
Rückfallrisiko 10%



**ET 52%**

Mittleres Risiko  
Rückfallrisiko 65%



Hohes  
Rückfallrisiko 25%



**CTX 48%  
+/- AB**



**NACT vs. ADJUVANT  
Prädiktive Tests?**

**pCR**

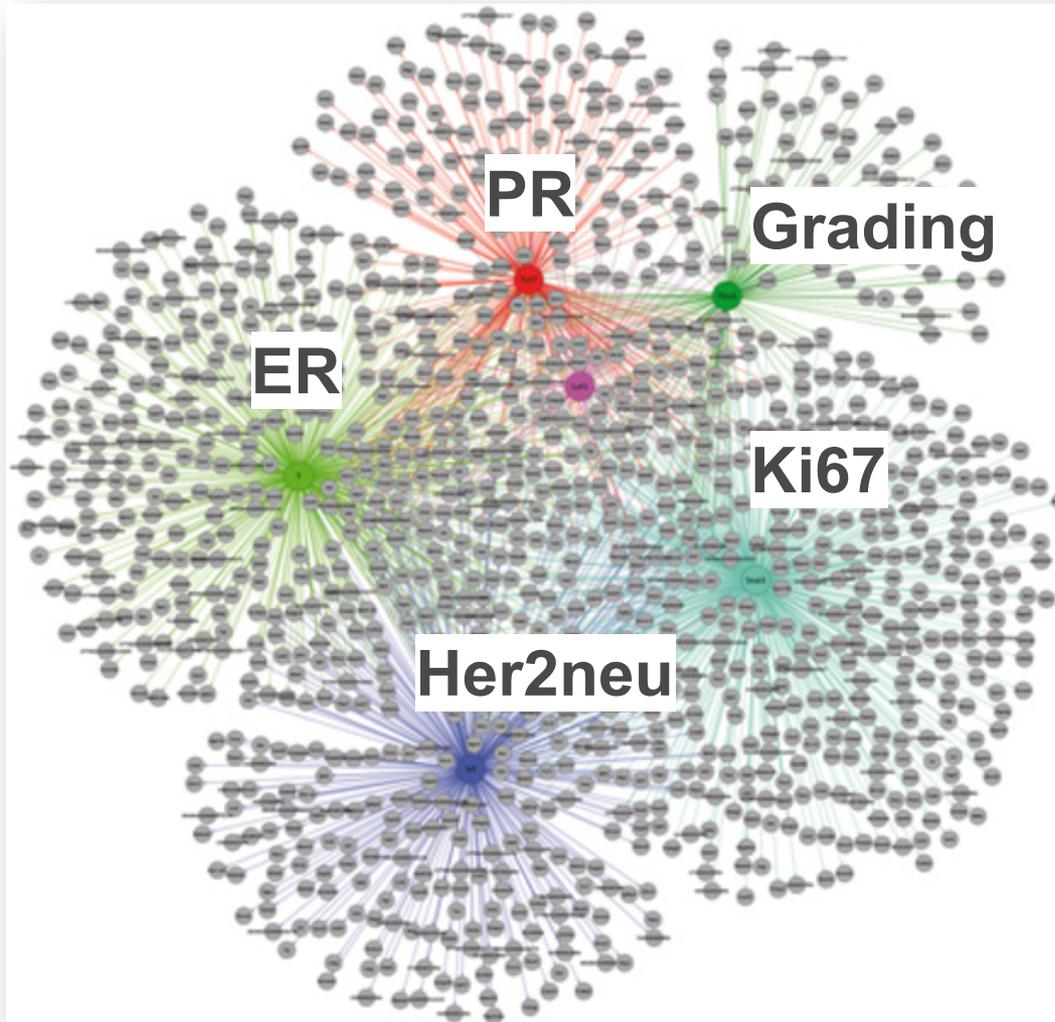
**non pCR**

**Post NACT**

CTX: Chemotherapie  
ET: endokrine Therapie  
NACT: neoadjuvante Chemotherapie  
MAG: Multigene Assay  
pCR: pathologische Komplettremission

# Interagierende Systeme

## Mammakarzinom 2018



# Interagierende Systeme am Beispiel des Recurrence Score

## Oncotype DX<sup>®</sup> Recurrence Score *berechnet aus 21 verschiedenen Genen*

### 16 KREBS ASSOZIIERTE GENE

Estrogen	Proliferation	HER2	Invasion	Others
ER PR Bcl2 SCUBE2	Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	GRB7 HER2	Stromelysin 3 Cathepsin L2	CD68 GSTM1 BAG1

### 5 REFERENZGENE

Beta-actin	GAPDH	RPLPO	GUS	TFRC
------------	-------	-------	-----	------

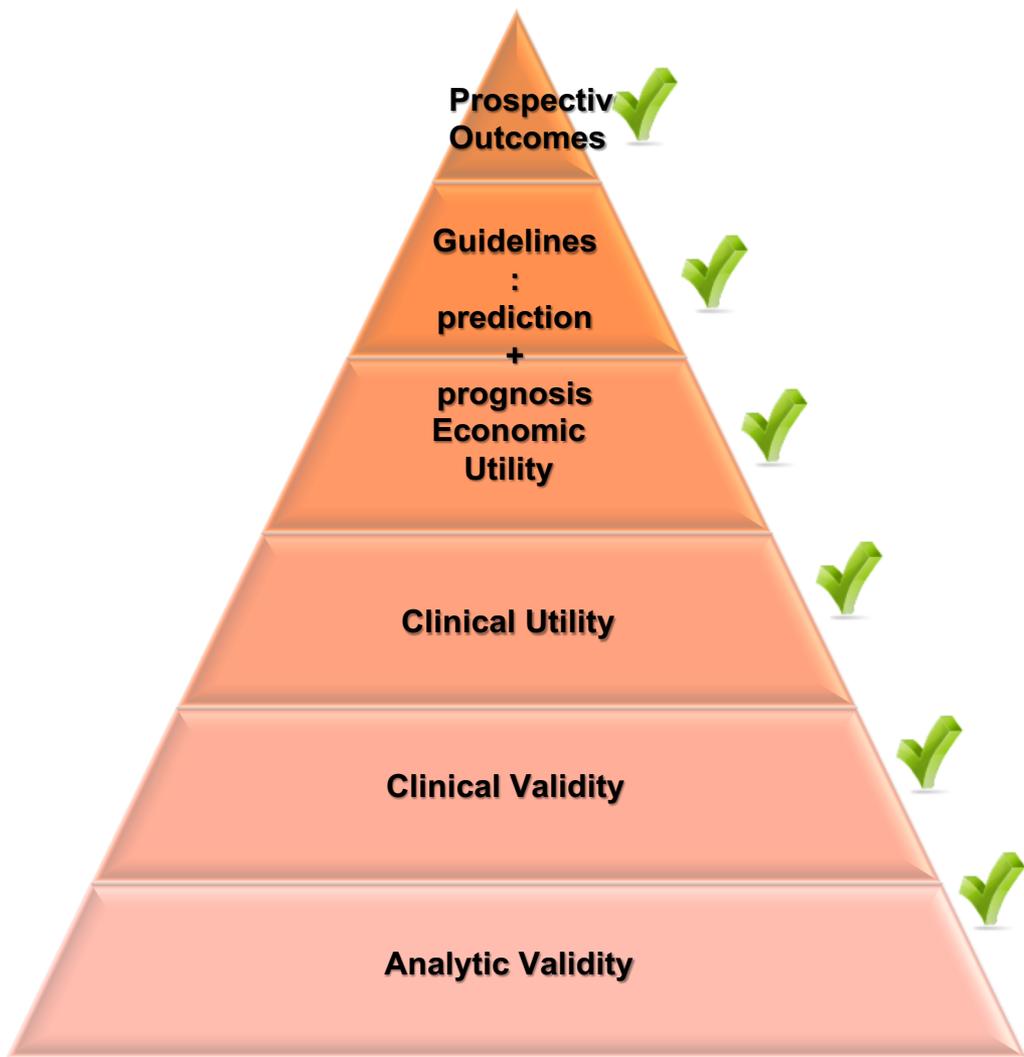
# Standard Chemotherapie – Was bedeutet das für die Patientin?

## Die Chemo: 4 x EC → 12 x Paclitaxel

- **Mindestens 20 Wochen Chemo ggf. Berufsunfähigkeit**
- **Therapiebedingte akute Mortalität < 1%**
- **Kompletter Haarverlust, Übelkeit, Schleimhautentzündung**
  
- **10% symptomatische Herzinsuffizienz nach 10 J,**
- **4 - 10% persistierende höhergradige periphere Polyneuropathie**
- **0,3 – 1,5 % sekundäre Malignome**
  
- **Chemo brain**
- **Infertilität bei Jüngeren.....**

# Genomische Tests zum Mammakarzinom 2018

Verfügbare Evidenz und Schritte zur Implementierung in Deutschland

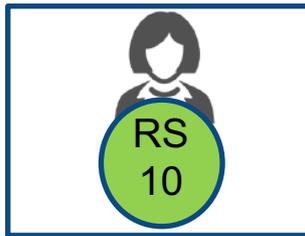


**Biomarkerbasierte Tests sind seit mehr als 10 Jahren weltweit im klinischen Einsatz bei der Entscheidung zur Therapie über hunderttausende von Patientinnen**

**Quantensprung im Vergleich zu und zugleich komplementär zur Immunhistochemie, höhere Reproduzierbarkeit (Varga et al.)**

# Beispiel Tumor – Twins: MGA Information hilft entscheiden

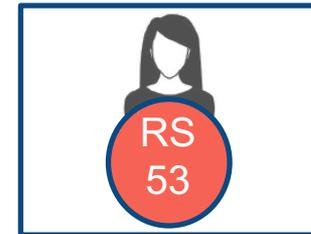
Tumorgröße: 1,3 cm;  
Ki 67%: 30%  
Grading: 2;  
Alter: 50



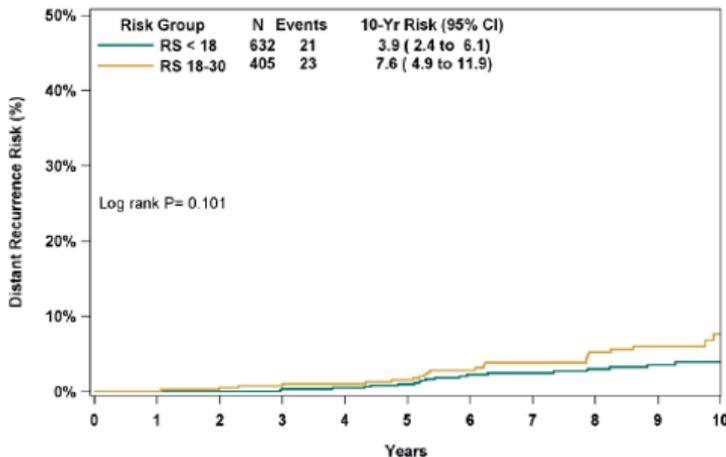
Beide Karzinome:

N0, G2

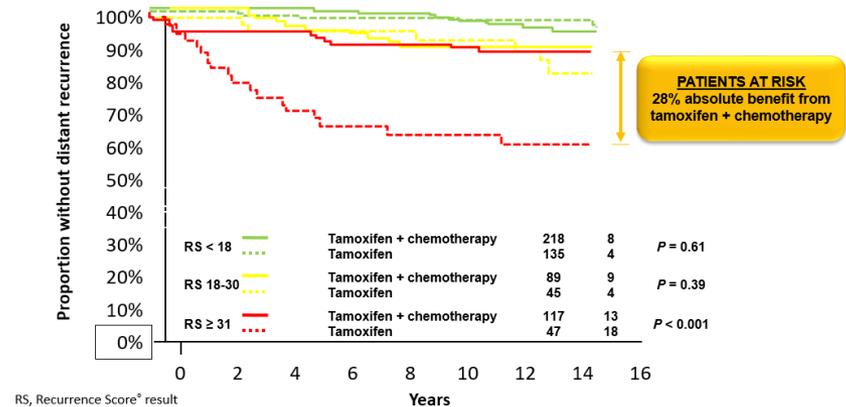
Tumorgröße: 1,2 cm;  
Ki 67%: 30%  
Grading: 2;  
Alter: 53



Clalit 10 yrs follow up; SABCS 2017



Oncotype DX® (NSABP B-20 Study)



RS, Recurrence Score® result

\*10-Year distant recurrence comparison between low- and high-risk groups: P < 0.001

# Mammakarzinom 2018

## The bigger picture NEEDS TO CHANGE

(Neo-) a

**Niedriges Rückfallrisiko 10%**

**Mittleres Risiko Rückfallrisiko 65%**

**Hohes Rückfallrisiko 25%**



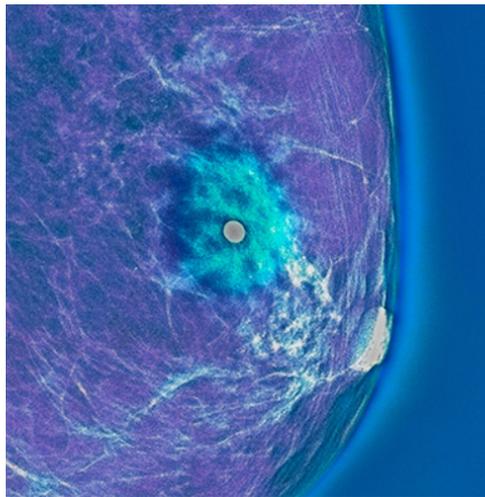
TABELLE	
<b>Checkliste zur Qualitätsverbesserung</b>	
Vor der Falldiskussion:	
<input type="checkbox"/> Sind die relevanten Kernmitglieder des Tumorboards anwesend?	
<input type="checkbox"/> Ist jemand anwesend, der den Patienten kennt?	
<input type="checkbox"/> Ist der/die derzeitig behandelnde Arzt/Ärztin des Patienten anwesend?	
Information	Diskussion
<input type="checkbox"/> Fallbericht	<input type="checkbox"/> Chirurg
<input type="checkbox"/> Komorbiditäten	<input type="checkbox"/> Internist
<input type="checkbox"/> Radiologische Befunde	<input type="checkbox"/> Onkologe
<input type="checkbox"/> Pathologische Befunde	<input type="checkbox"/> Pathologe
<input type="checkbox"/> Psychosoziale Beurteilung	<input type="checkbox"/> Pflege
<input type="checkbox"/> Patientensicht	<input type="checkbox"/> Palliativteam
<input type="checkbox"/> Klinische Studien	<input type="checkbox"/> Medizinische Assistenzberufe
<input type="checkbox"/> Genomischer Test	
Ergebnis	
<input type="checkbox"/> Was sind die Empfehlungen des Tumorboards?	
<input type="checkbox"/> Gibt es Bedenken?	
<input type="checkbox"/> Muss dieser Patient noch einmal diskutiert werden?	

CTX: Chemotherapie  
 ET: endokrine Therapie  
 NACT: neoadjuvante Chemotherapie  
 MAG: Multigene Assay  
 pCR: pathologische Komplettremission

# Klinischer Nutzen für die Patientin

- **Durch prädiktive Aussage der Recurrence Score® Information zur genauere Einschätzung des Rückfall Risikos und des möglichen Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie**
- **Mögliche Ersparnis von Chemotherapie (im Gesamtkollektiv signifikant)**
- **Mögliche Verordnung von Chemotherapie bei hohem RS trotz klinisch unscheinbarer Konstellation**
- **Prospektiv bewiesene Sicherheit der Recurrence Score® Information**

# Umfassende Dokumentation unter Berücksichtigung der test-basierten Therapieentscheidung



TAILOR  
x Trial

- 10.253 N- patients; 1.626 RS < 11
- 5 yr DRFI, RFI, DFS, OS

CLALIT  
Kranken-  
kasse

- 2.028 N- / Micromets patients receiving Oncotype DX
- 9 yr DRFI, BCSS, OS

Plan B  
Trial

- 2.642 high risk N- / N+
- 7 yr DRFI, BCSS, OS

US  
SEER  
Registry

- 46.733 N- / N+ patients receiving Oncotype DX
- 5 yr BCSS reported at SABCS 2017

# Nutzen und Nutzung biomarkerbasierter Brustkrebstests - Fazit



- **Zuverlässige standardisierte Information – allein das ist die Sache wert.....**
- **Level 1 a Evidenz für Prädiktion des Chemobenefits**
- **Prospektive Studien zur Wertigkeit der Tests bei der Indikationsstellung liegen vor (5 Jahres Daten, Mammaprint®, Oncotype DX®, Clalit 10 Jahres Follow-up)**
- **Ausreichend Evidenz über den Nutzen der Tests; zusätzlich erwartet: TAILORx (voraussichtlich Juni 2018)**
- **Weitere fünf Jahre warten bringt keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn**