

# Therapieentscheidung anhand molekularer Marker: Studien und klinischer Alltag

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



Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg



**UKH**

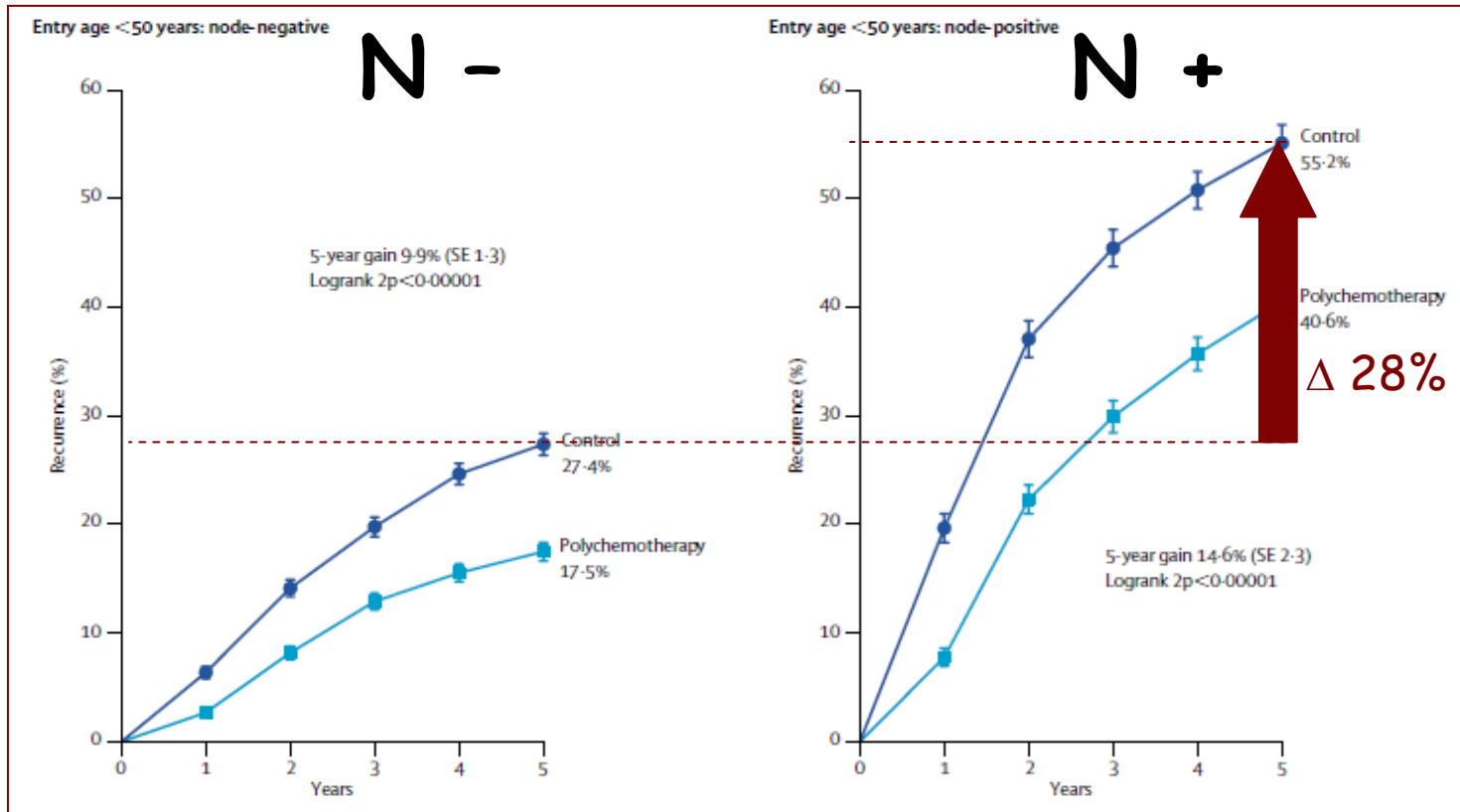
Universitätsklinikum  
Halle (Saale)



Brustzentrum Halle

Universitätsklinikum

# Prognosefaktor Nodalstatus



Rel. Effekt adjuvanter  
Chemotherapie (DFS):

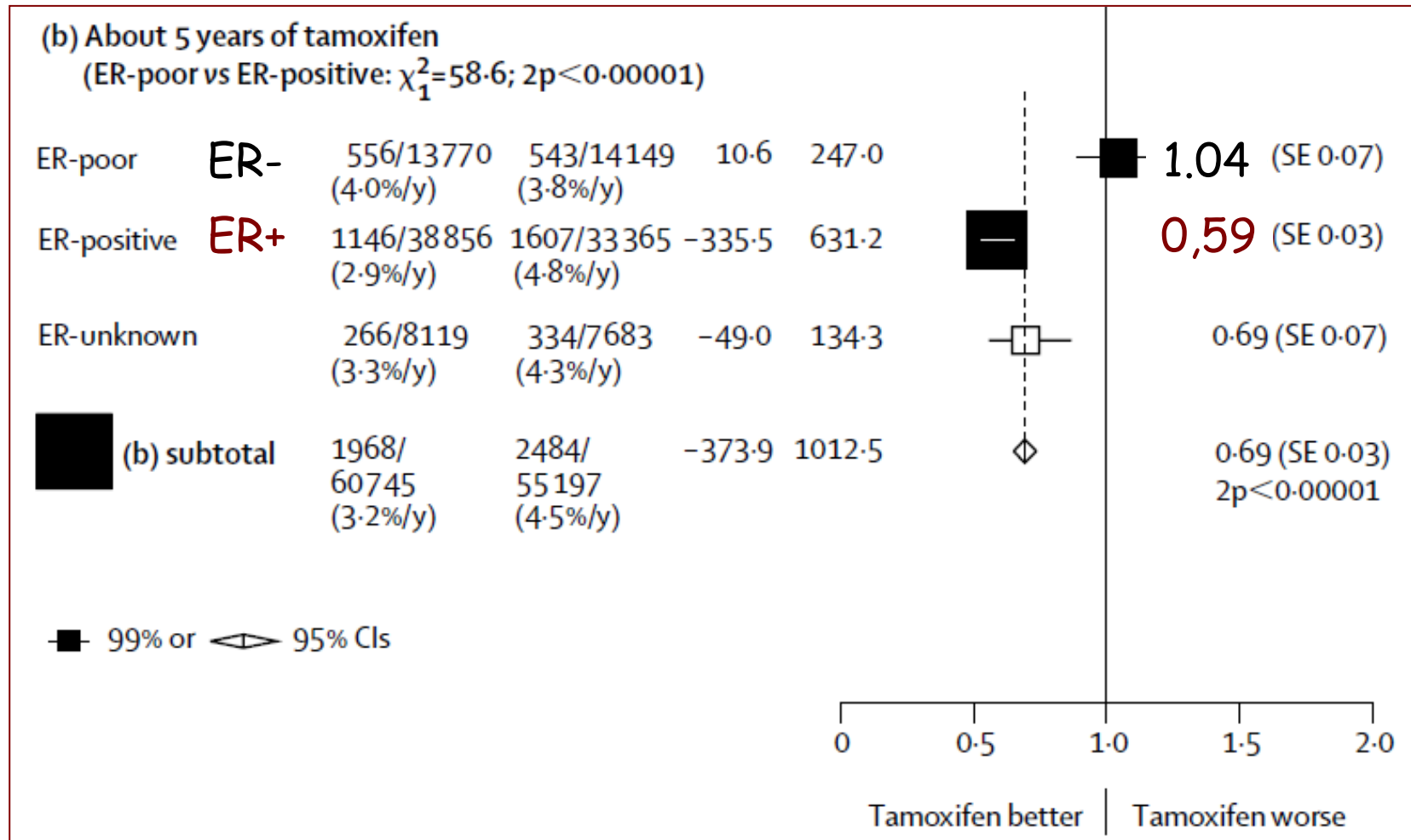
(d) Nodal status ( $\chi^2=0.0$ ; 2p>0.1; NS)

Node-negative	569/17375 (3.2%/y)	768/15336 (5.0%/y)	-136.1	307.5	0.64 (SE 0.05)
Node-positive	654/9104 (7.2%/y)	747/6698 (11.2%/y)	-125.6	372.5	0.63 (SE 0.05)

# Einschlußkriterien traditioneller Studien

Einschlußkriterien	Stratifizierung	(Neo-)Adjuvante Studie
N neg	0	Chemo-NO, NNBC-3, SUCCESS
N pos	1-3	AGO / WSG 1-3, ADEBAR
	10+	HDI-EC
	4+ / 10+	AGO 4+ (ETC)
	N+	GAIN, SUCCESS
Tumor >1/>3 cm		Gepardo, GeparDuo, GeparTrio, AGO neoadjuvant

# Biologischer Faktor Östrogenrezeptorstatus (Prädiktion)



# Molekulare Marker

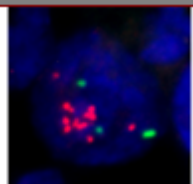
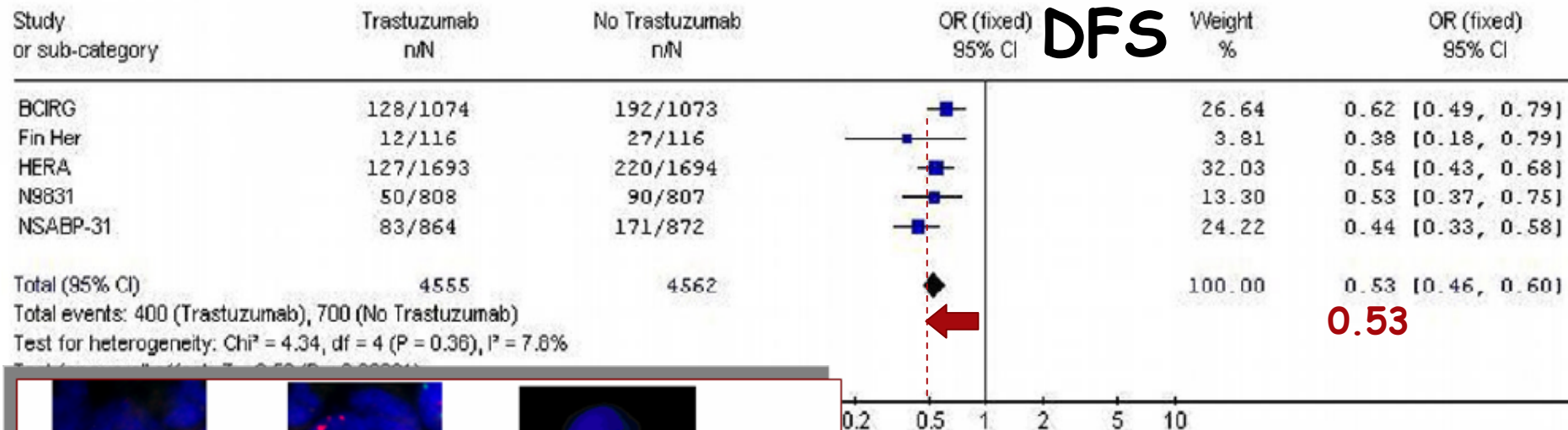
- Prognose - Verlauf ohne Therapie
  - uPA/PAI-1, Proliferation, MammaPrint™
- Prädiktion - Therapieeffekt
  - ER/PR, HER-2, OncotypeDX™, uPA/PAI-1
- Therapie-Target - Therapiemechanismus
  - ER, HER-2, VEGF, mTOR, uPA-R

# Anforderungen an die Entwicklung prognostischer Faktoren

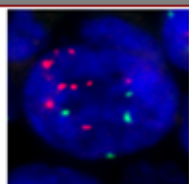
- biologische Hypothese oder Modell
- validierte, reproduzierbare und einfache Labormethode, Qualitätssicherung
- prospektive Evaluation (statistische Beratung)
- Validierung in einem zweiten Patientenkollektiv
- multizentrische Therapiestudie
- Meta-Analyse

=> TRANSFER IN DIE KLINISCHE ROUTINE

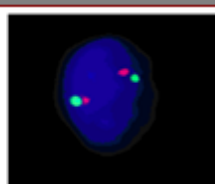
# HER2-Überexpression: Adjuvante Antikörpertherapie (Meta-Analyse)



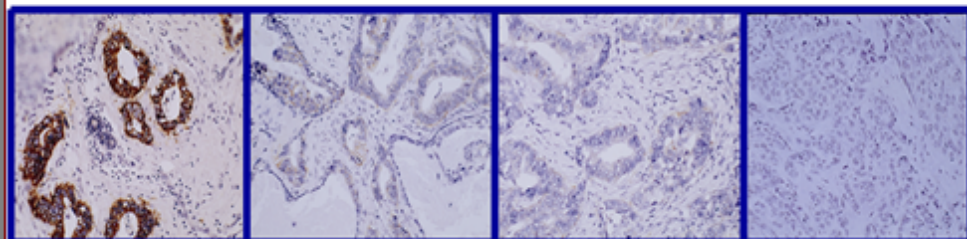
High  
amplification



Low  
amplification



Normal



3+

2+

1+

Negative/0

- Gezielte und wirksame Therapie
- Qualitätssicherung der Testung

# Prädiktive Faktoren Metastasiertes Mammakarzinom

## ASCO-Guidelines 2007

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

Guidelines Breast  
2008 Version 1.1D

Therapie	Faktor	Oxford / AGO LoE / GR
★ Endokrine Therapie	ER/PgR Status	1a A ++
	HER-2	3a C +/-
2 <sup>nd</sup> line endokrine Tx	Ansprechen 1 <sup>st</sup> line Tx	2b B +
GnRHa	Menopausenstatus	1c A ++
Aromatasehemmer	Menopausenstatus	1c A ++
Taxane	HER-2	2b C -
Anthrazykline	HER-2	3b C +/-
Chemotherapie	zirkulierende Tumorzellen	1b B +/-
★ Trastuzumab	HER-2	1b A ++
	HER-2 shed antigen (ECD)	2b C +/-



# Prognosefaktoren beim nodal-negativen Karzinom

## ASCO-Guidelines 2007

### Faktor

➤ Grading

➤ Tumorgroße

➤ Alter

★ ➤ uPA / PAI-1 (ELISA)

➤ Proliferation (SPF, TLI, Ki-67)

★ ➤ Oncotype DX™

➤ Mammaprint™

### Oxford / AGO LoE / GR

2b B ++

2b B +

2b B +

1a A +\*

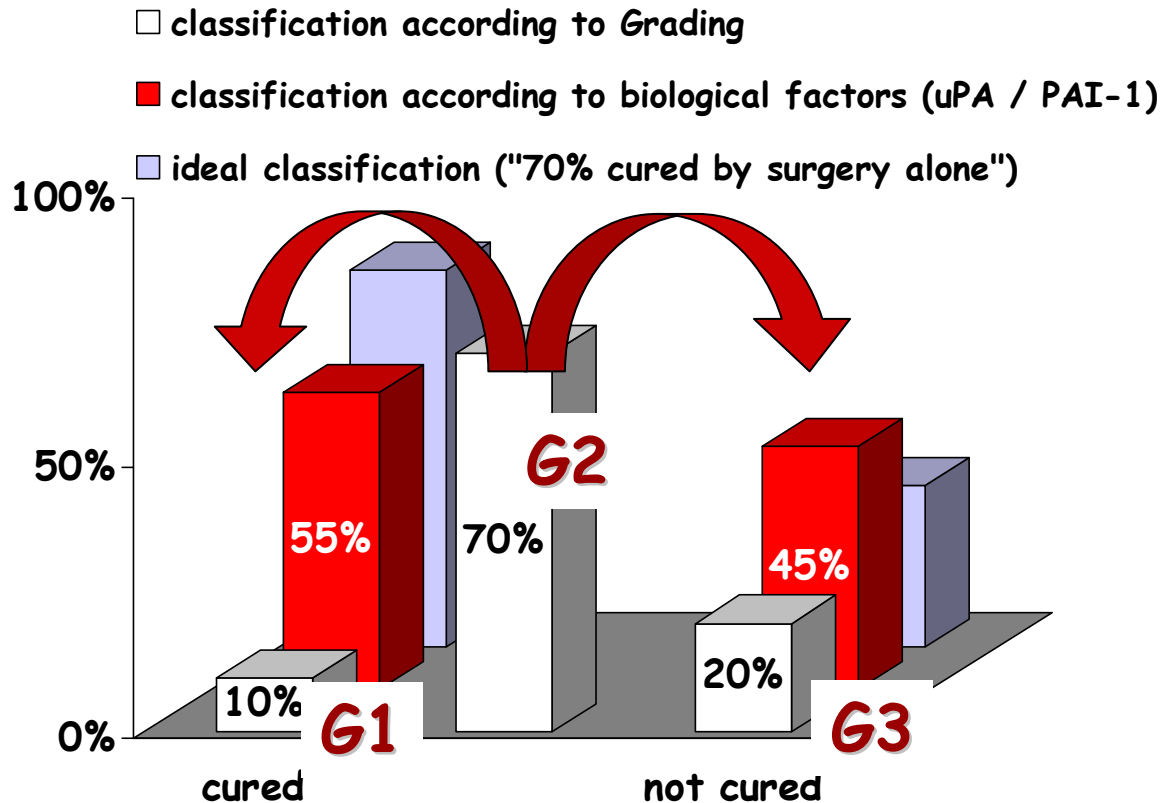
2b B +/-

2b B -\*

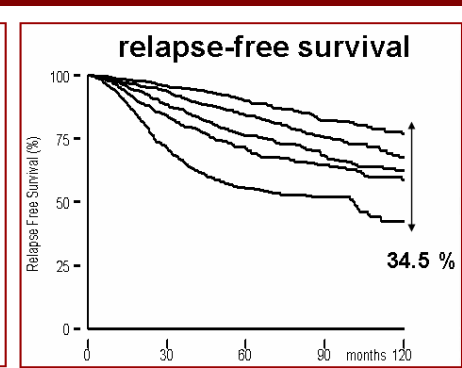
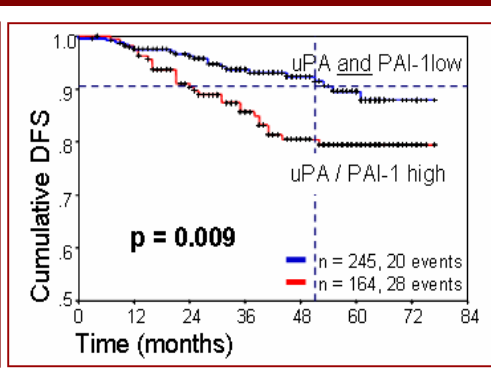
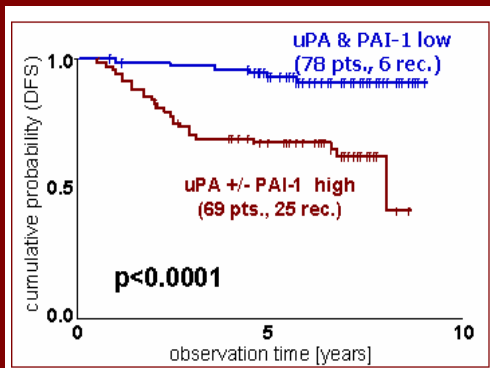
2b B -\*

\*Studienteilnahme empfohlen

# Risikoabschätzung bei nodal-negativem Mammakarzinom



# Validation of clinical utility of uPA/PAI-1 in primary breast cancer



**Clinical routine**

1987-91 MaCa I

1993-98 Chemo-No

Pooled Analysis  
EORTC RBG

NNBC 3-  
Europe

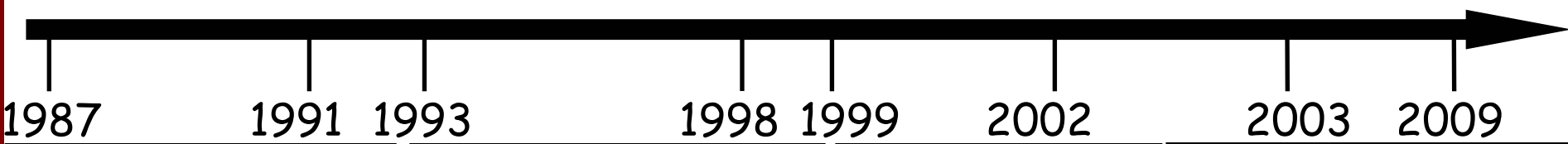
NNBC  
-4

unicenter

multicenter

meta-analysis

multicenter



Evaluation Study

Validation:  
clinical trial

Metaanalysis

St. Gallen 2005

ASCO 2007

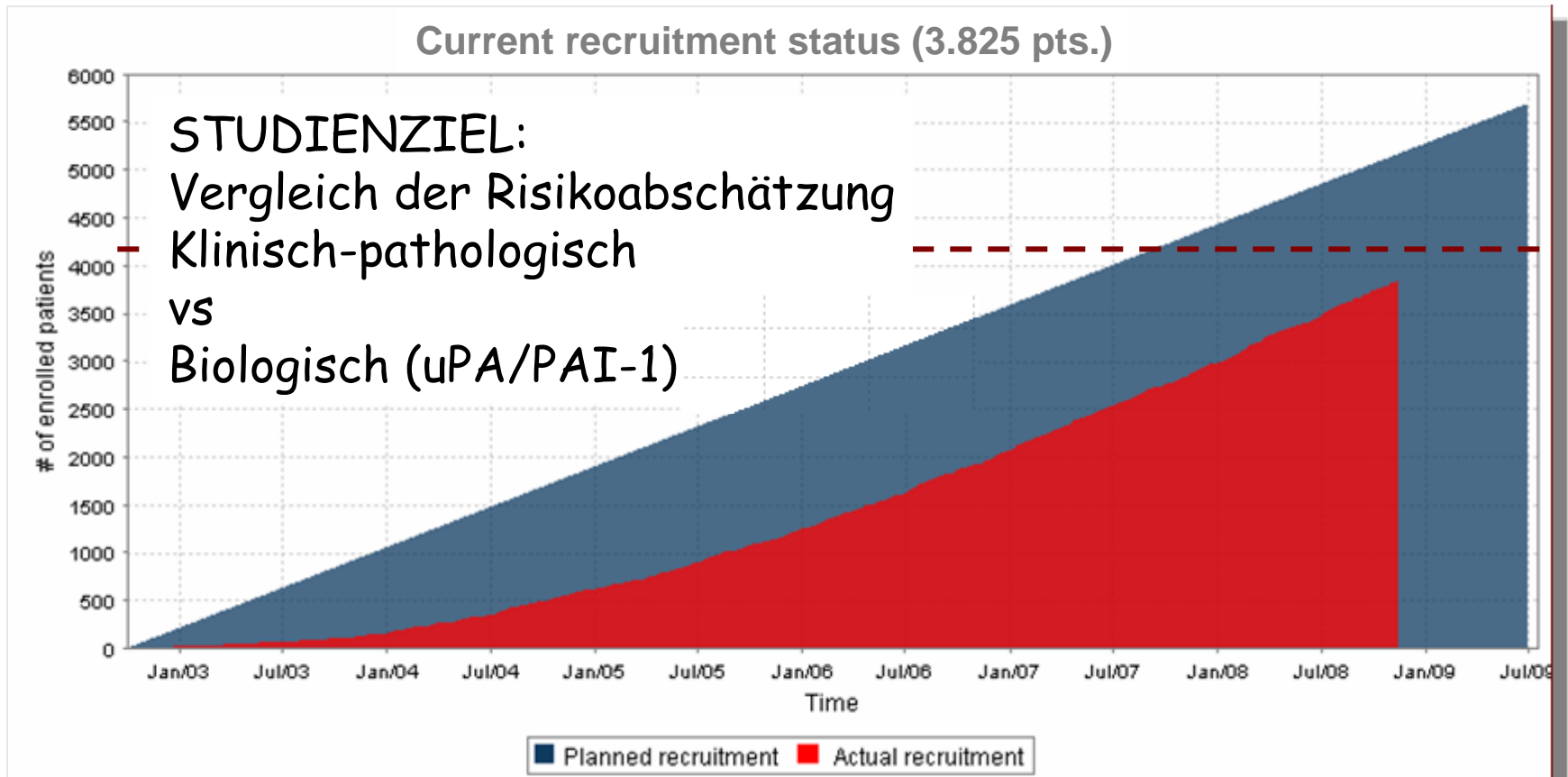
AGO++ 2003

Level of  
Evidence 1a

# Leitlinien-Aussagen zu uPA/PAI-1

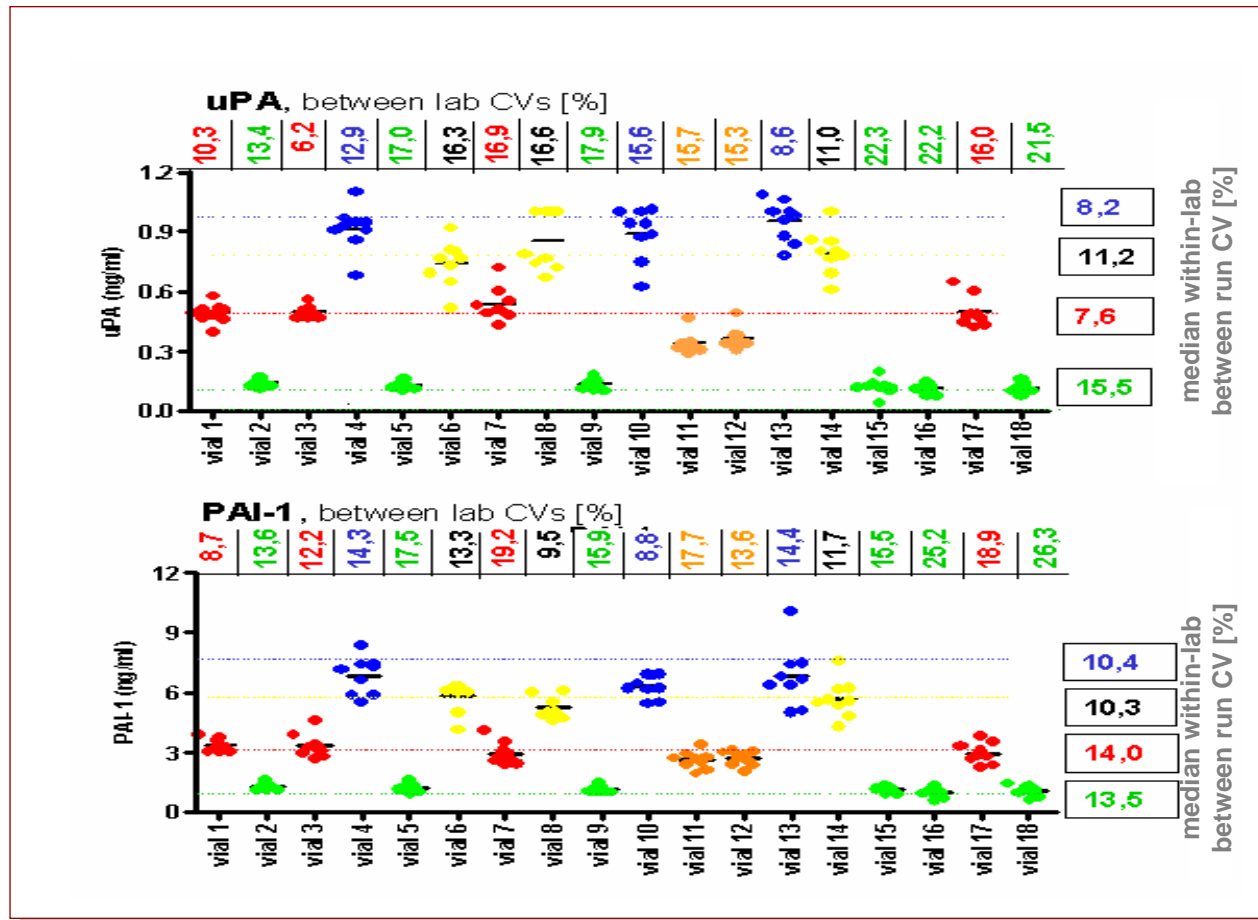
- St. Gallen 2005 / 2007:
  - Hinweis für „endokrine Resistenz“.
- ASCO 2007:
  - Prognose. Behandlungsplanung. Einsatz von CMF.
- AGO-Leitlinien 2003-2008
  - Identifikation Low-risk Patientinnen: Chemotherapie einsparen.
  - Hinweise für Chemotherapie-Effektivität.

# NNBC-3 Europe



# Ist die Bestimmung verlässlich und repräsentativ? - „lab to lab / test to test“

## Qualitätssicherung der uPA/PAI-1 Bestimmung (FEMTELLE®)



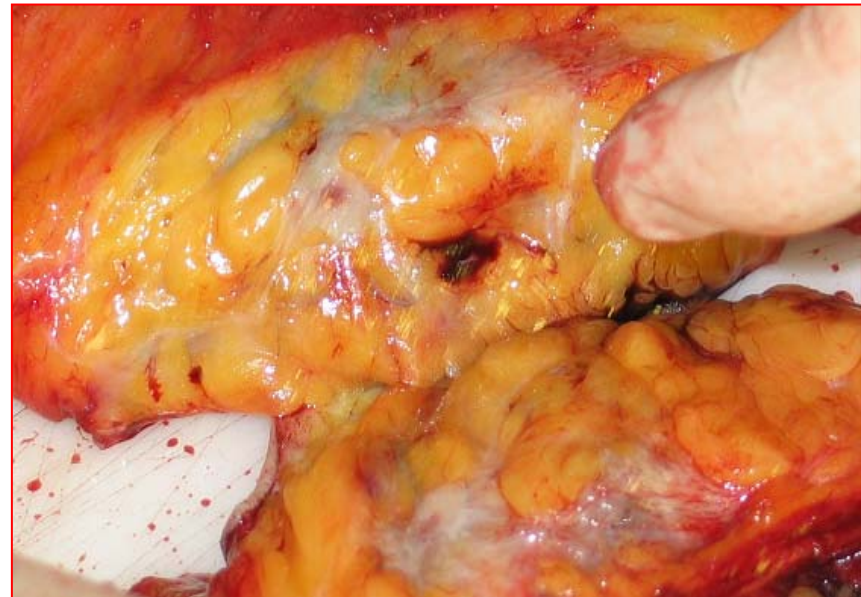
# uPA und PAI-1-Bestimmung: Welches Material?

Core-needle  
(Stanz-)Biopsie



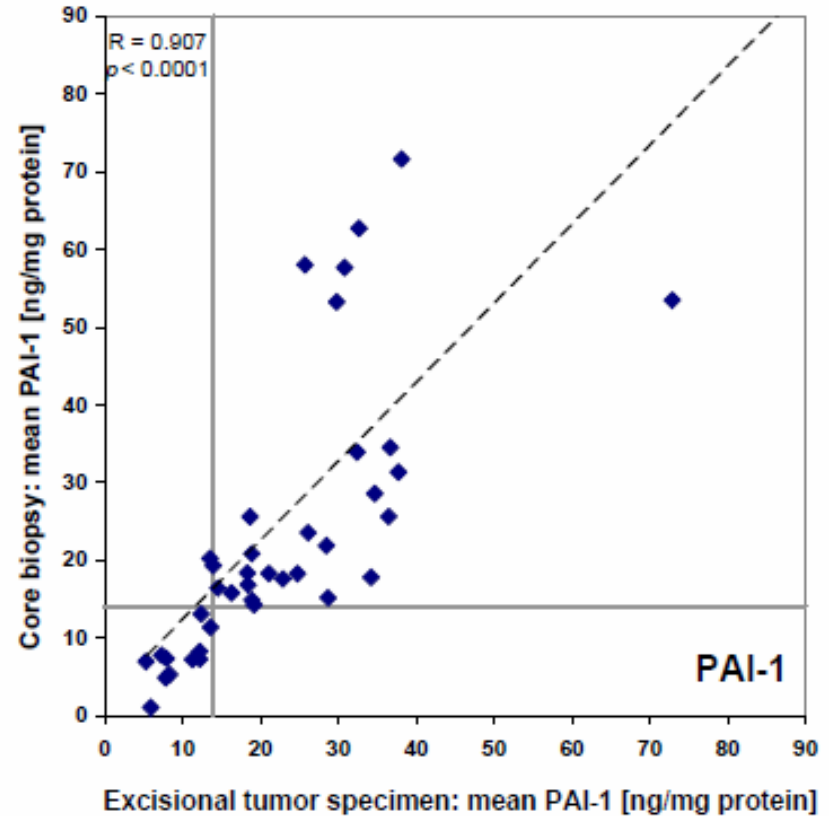
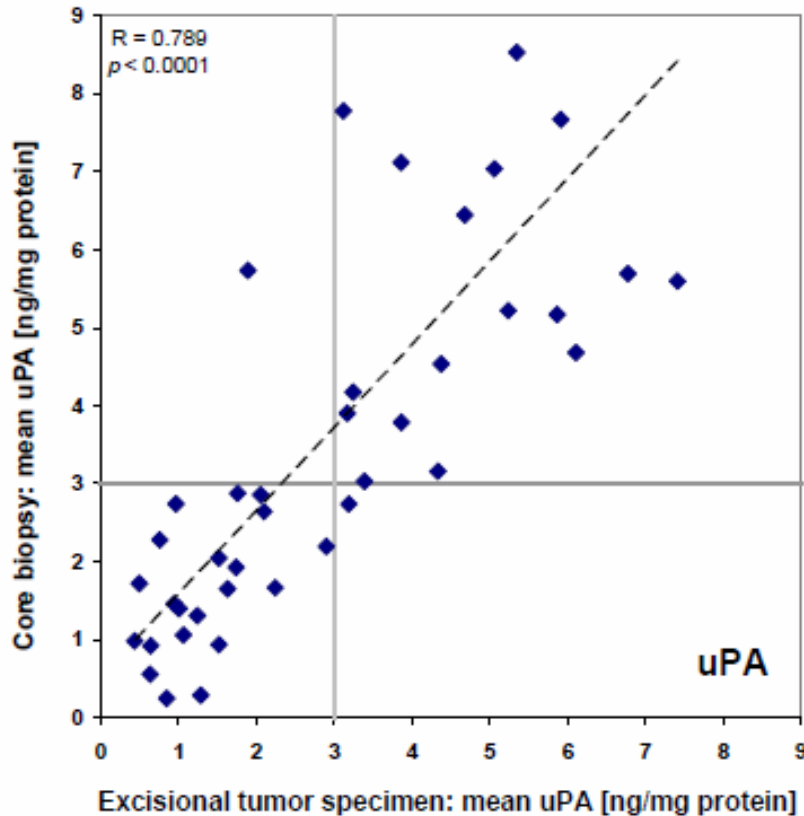
versus

Exzisionsbiopsie



# Biomarker Bestimmung in Stanzbiopsien (uPA/PAI-1, n=42)

Core Biopsy Specimen



Excisional Tumor Specimen



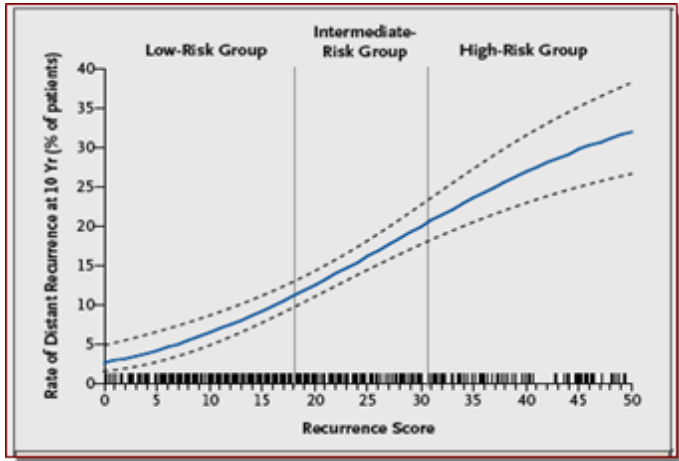
# Klinischer Einsatz neuer Marker

- Forderung zur Vereinfachung der uPA/PAI-1 Testung (ASCO):
  - Stanze vs Exzidat (*submitted*)
- Dezentrale Bestimmungsmöglichkeit (QA)
  - QA bei uPA/PAI-1 vorhanden
  - Arrays nur zentrale Bestimmung
- Messung in formalinfixiertem Gewebe statt Frischgewebe
  - wird für uPA/PAI-1 bearbeitet (IHC etc.)

# Einschlußkriterien von Studien mit biologischer Stratifizierung

Einschlußkriterien	Molekulare Stratifiz.	Studie
N neg	uPA/PAI-1	Chemo-NO, NNBC-3 Europe
	HER-2	NNBC-3 Europe, SUCCESS C
N pos	HER-2	Plan B, Panther, SUCCESS C
Tumor >1 / >3 cm	HER-2	GeparQuattro, TECHNO, PREPARE, NeoALTTO
	HR	GeparQuattro
N neg./pos.	HER-2	HERA, BCIRG 006 (BOND), ALTTO

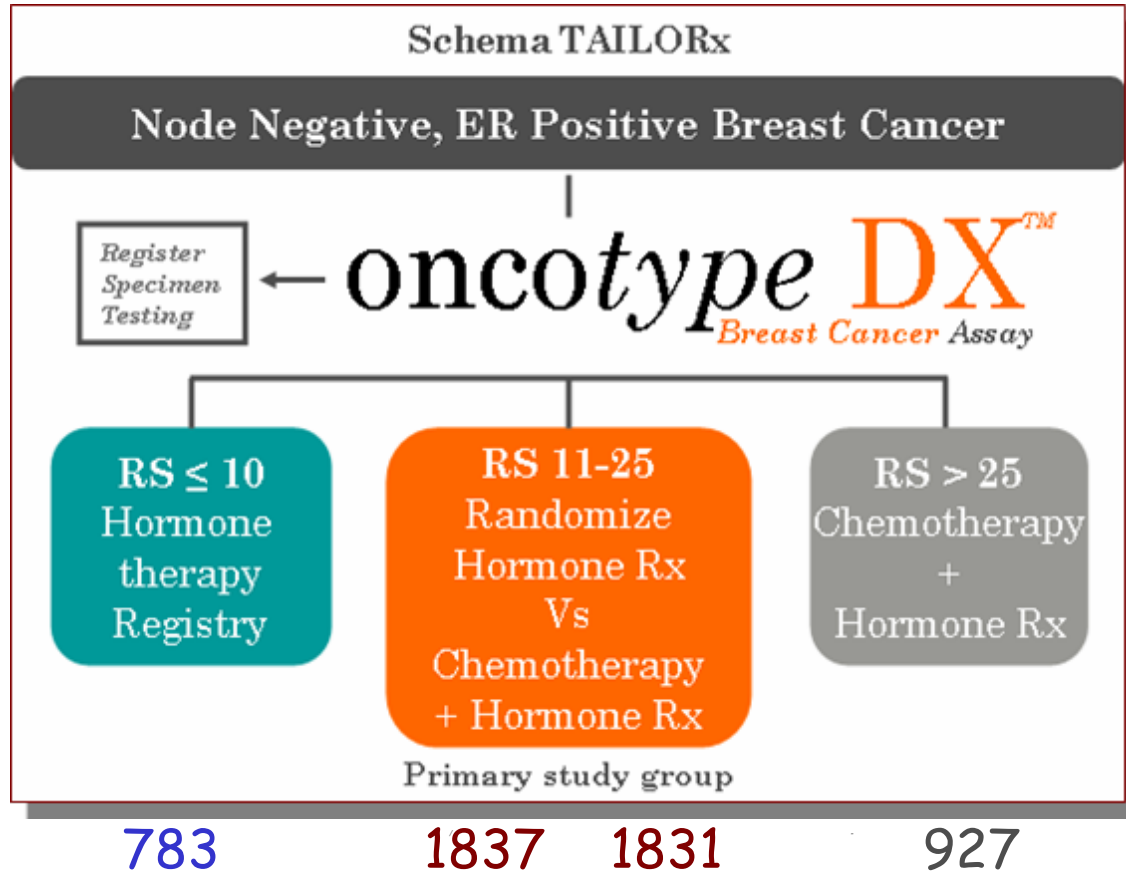
# TAILORx Trial: (ECOG, PACCT-1, NCT00310180)



Target: 10,046 pts.  
Trial start: April 2006

Present accrual  
Nov 20, 2008  
5378 pts.

(Courtesy of S. Taube)

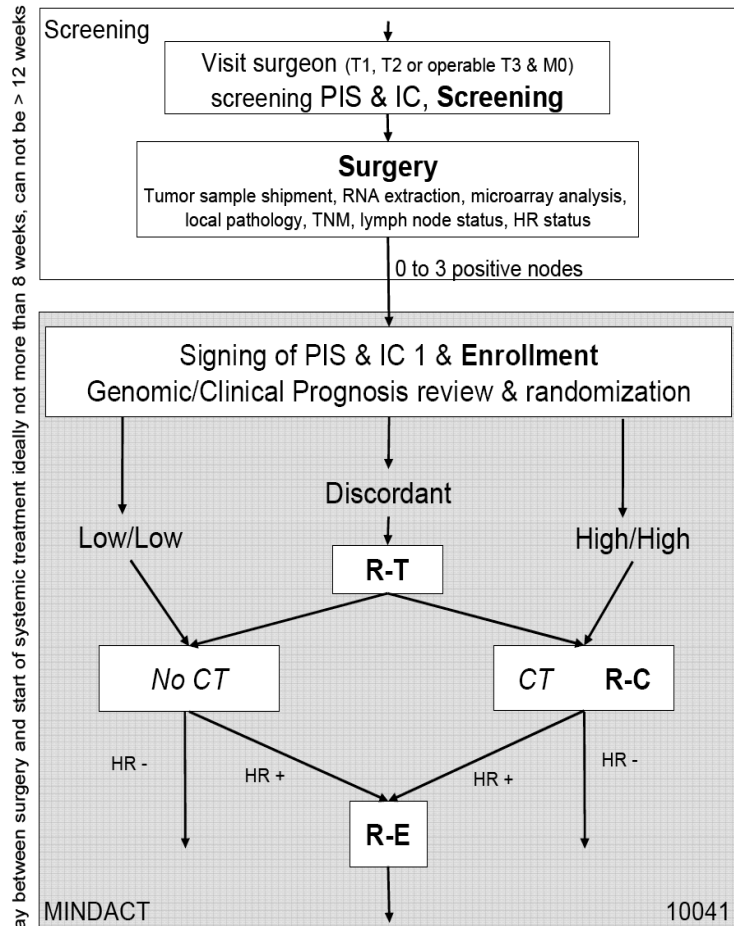


<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/ECOG-PACCT1>

# MINDACT Treatment scheme

EORTC 10041

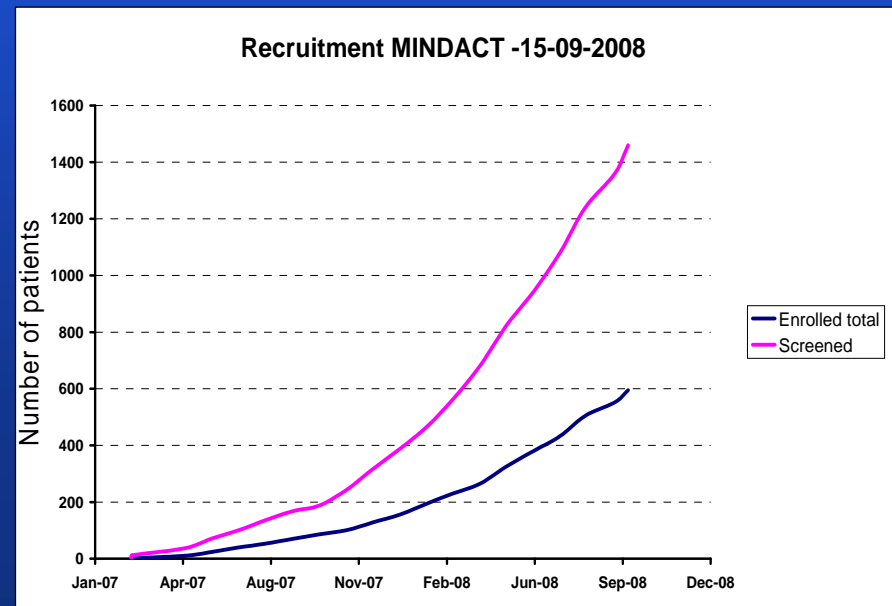
MINDACT



- CT Chemotherapy
- R-T Treatment decision Randomization based on genomic vs clinical prognosis
- R-C Chemotherapy Randomization of Anthracycline based CT (FEC→D for N+) vs Docetaxel/Capecitabine
- R-E Endocrine treatment Randomization Letrozole vs Tamoxifen followed by Letrozole
- HR Hormone receptor
- PIS & IC Patient information sheet and informed consent

**R-T: treatment decision  
randomization**  
**R-C: chemotherapy randomization**  
**R-E: endocrine treatment  
randomization**

**As of 15/09/08:  
Enrolled: 595 (Screened: 1448)**



*Courtesy of F. Cardoso*

# Fazit

- National und international empfohlene und validierte molekulare Marker für Therapieentscheidungen sind:
  - Obligat: ER/PR, HER2
  - Additiv: uPA/PAI-1, Oncotype DX™
- Evaluation weiterer prädiktive Faktoren:
  - Gene Expression Profile (MammaPrint™), Topoisomerase-2 $\alpha$ , EGFR, Cyp2D6, basal-like Typ, BRCA-1 Mutation z.B. durch Stratifizierung in klinischen Studien
- Asservierung des notwendigen Materials:
  - Paraffinblöcke / TMAs
  - Frischgewebe / Core Needle Material
  - Tumor banking / Einverständnis der Patientin