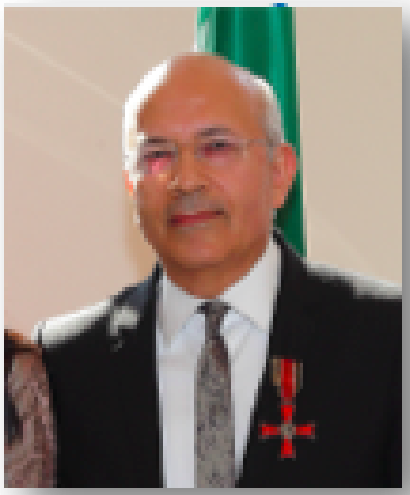
Sana Klinikum Offenbach



Aktuelle Therapieempfehlungen zur Chemotherapie, Antikörpertherapie und zielgerichteten Substanzen

Prof. Dr. C. Jackisch

SANA KLINIKUM OFFENBACH

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Zertifiziertes Brust- und Genitalkrebszentrum mit Empfehlung der DKG

Perinatalzentrum Level I

Internationales Studienzentrum der AGO, AGO B, BIG, GBG, AGO-Ovar

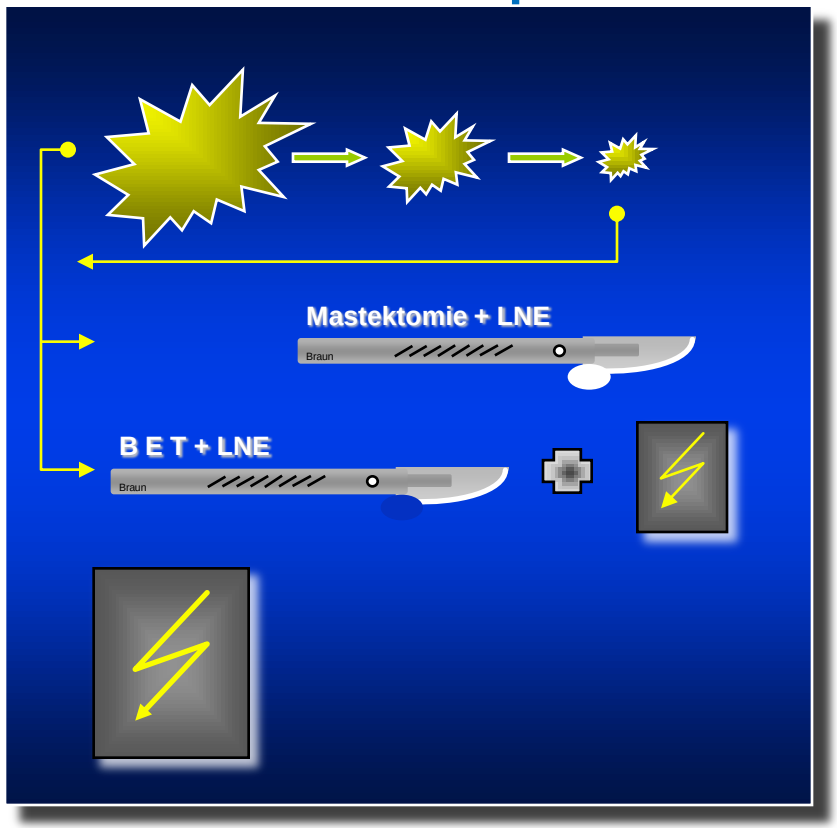
Düsseldorf, 06.11. 2016

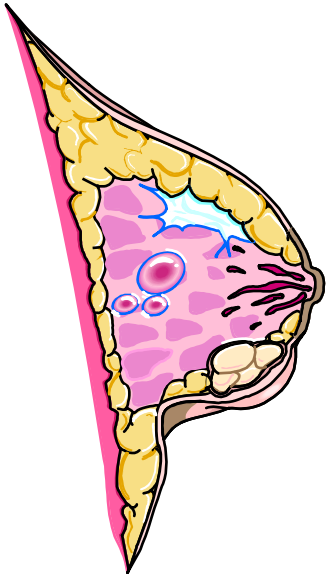
® Sana Klinikum Offenbach

Therapie des Mammakarzinoms
1 Überblick

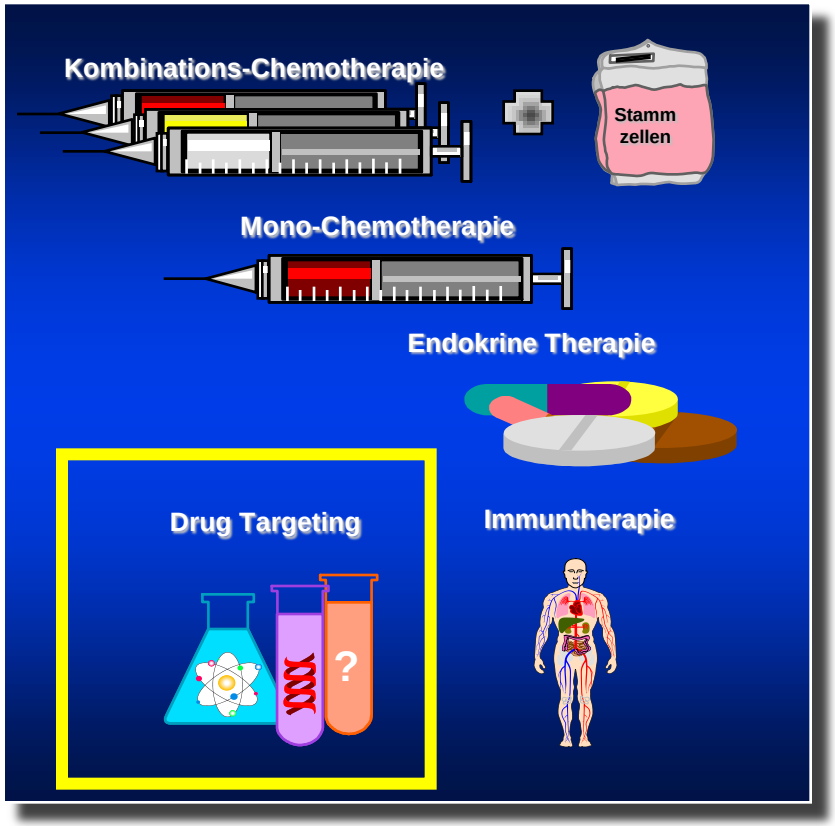
Sana Klinikum Offenbach

Lokale Therapie





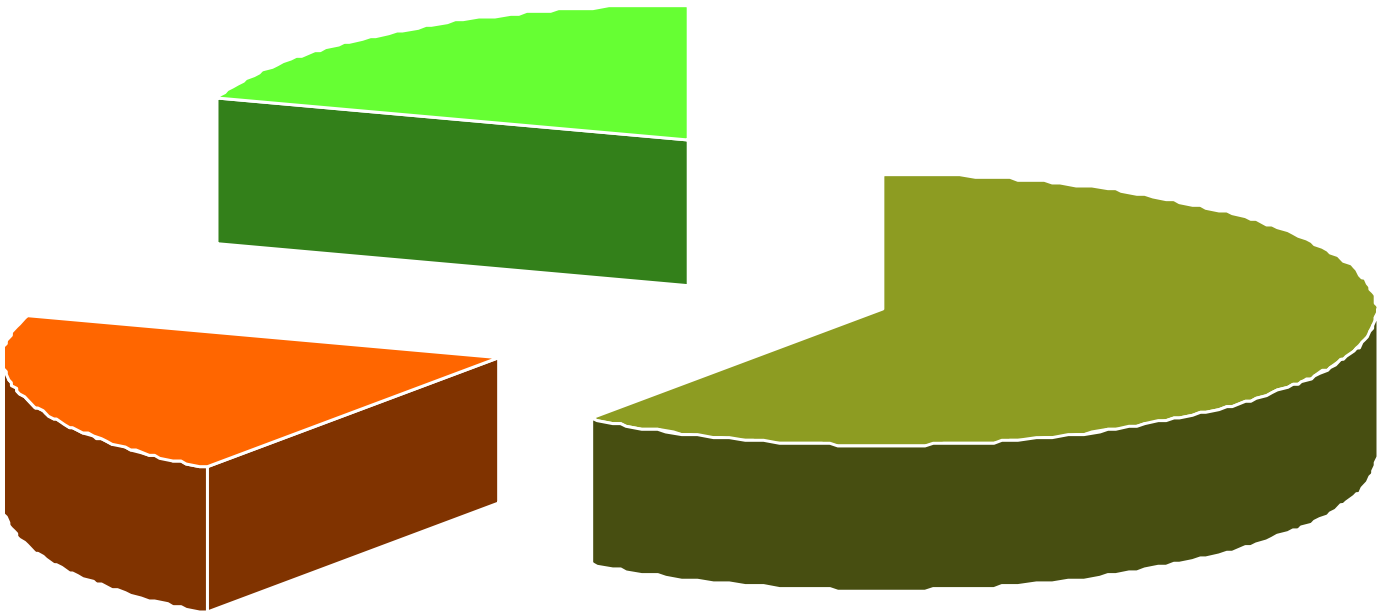
Systemische Therapie



Nachsorge

Mammakarzinom
Wo stehen wir heute

Keine Heilung bisher erreichbar

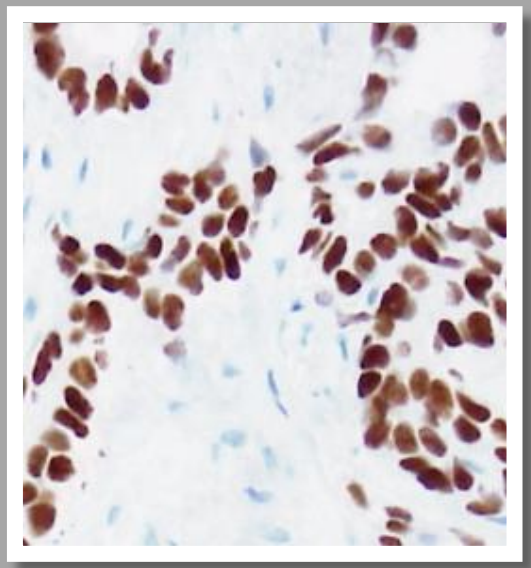


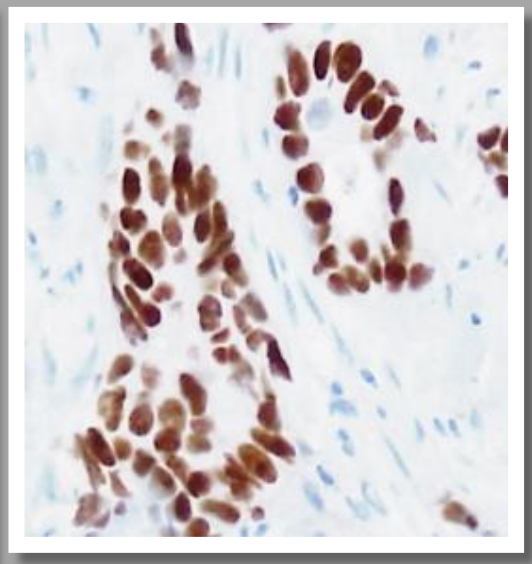
Mit OP + CHT geheilt

Mit Operation geheilt

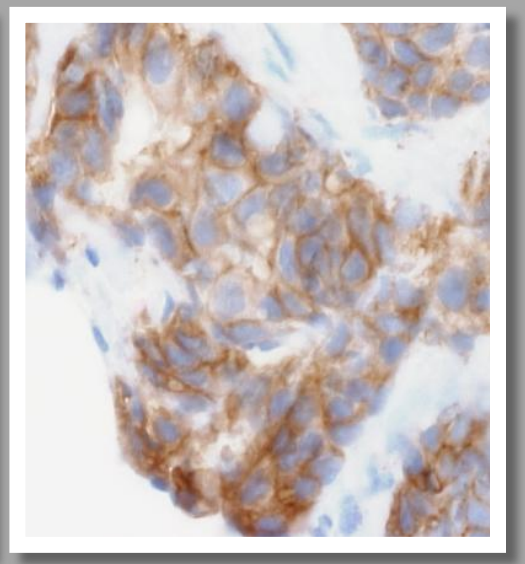
Wer entscheidet über die Therapie
Der Pathologe

ER / PR

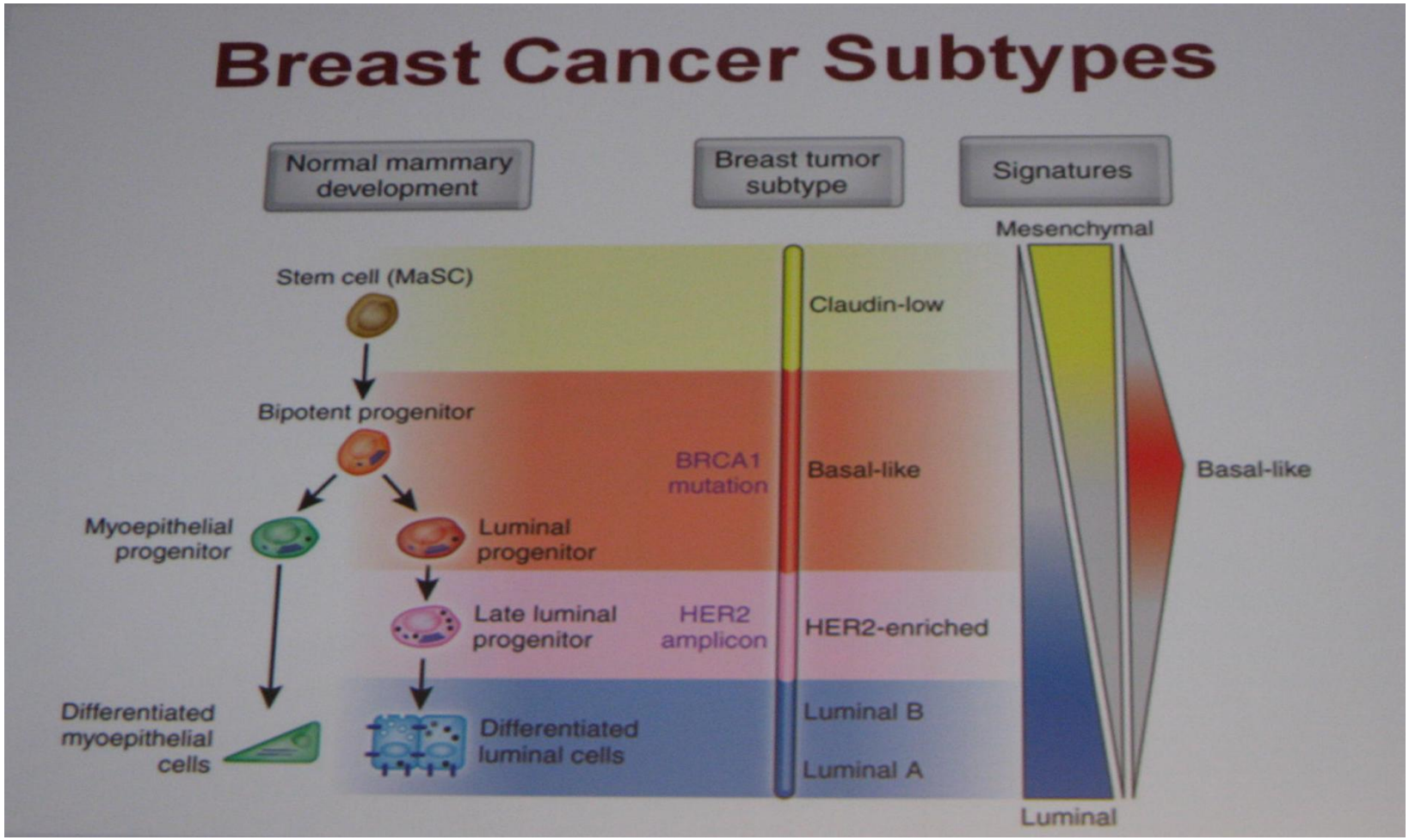




Her 2 neu



Neue Therapieansätze – Neue Denkansätze



Naume B. Breast Cancer Res 2005 7(Suppl2): S.35

Genetische Subtypen – zugeordnete Faktoren

(14%)	(17%)	(12%)	(13%)	(41%)	
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 ↑				

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

Genetische Subtypen
Maßgeschneiderte Therapie

Luminal A

Luminal B Her2neu^{+}

Basal like

Luminal B Her2neu^{-}

HER2neu

Basal like BRCA^{+}

Das neue Vokabular – Neue Therapie
Was Ihr Arzt weiss

Luminal A	**Keine Chemotherapie, antihormonelle Therapie**
Luminal B	**Endokrine Therapie ggf. Chemotherapie**
Her2neu positiv	**Immer Chemotherapie mit Antikörpern**
Triple Negativ	**Leider nur Chemotherapie**

Prognosefaktoren

Aus Sicht der Patientinnen:

Herr Doktor wie steht es um mich – wie lange habe ich noch...

Aus klinischer Sicht:

Risk of relapse – Rückfallwahrscheinlichkeit
Somit die Basis jeder Systemtherapie

- Adjuvante Therapie: Jahr 0 - 5
- Erweiterte adjuvante Therapie: Jahr 5 - 10

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

Guidelines Breast
Version 2016.1D

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

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

Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2016.1D

Faktor	LoE_{2009}	CTS	AGO
➢ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	B	+/-
➢ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) $	I	A	+/-
➢ Therapieentscheidungen basierte auf CTC-Phänotypen	III	C	-
➢ Multigene assays			
➢ (Oncotype DX®) (N0-1, HR+ HER2-, 5 Jahre)	I	A	+*
➢ (EndoPredict®, Prosigna®) (N-/+, HR+ HER2-)	I	B	+*
➢ 70 gene signature (MammaPrint®), N-/+	II	C	+*
➢ IHC4 (central pathology, published algorithm) #	I	B	+/-

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

$ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Cuzick et al., J Clin Oncol 29: 4273-4278, 2011

Oncotype DX –Recurrence Score

Oncotype DX® 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

9

Paik et al. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-2826.

Oncotype DX –Recurrence Score
Was wird errechnet – Was wird genutzt

Oncotype DX® Recurrence Score Berechnung und Risikokategorien

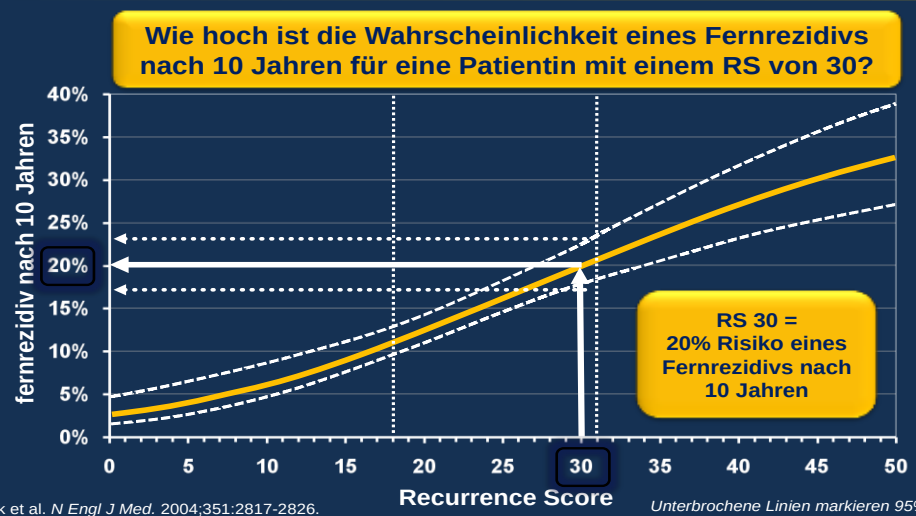
Recurrence Score =
+ 0.47 x HER2 Group Score
- 0.34 x Estrogen Group Score
+ 1.04 x Proliferation Group Score
+ 0.10 x Invasion Group Score
+ 0.05 x CD68
- 0.08 x GSTM1
- 0.07 x BAG1

Risikogruppen	*Recurrence Score*
Niedriges Risiko	<18
Intermediäres Risiko	18 - 30
Hoches Risiko	≥31

Paik et al. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-2826.

10

Oncotype DX® Recurrence Score – ein kontinuierlicher Prädiktor des Rezidivrisikos



Paik et al. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-2826.

Unterbrochene Linien markieren 95% CI

14

Commercially Available Molecular Tests

	70 gene signature (MammaPrint®) $	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) $	8 gene signature (Endopredict®) $	PAM 50 (Prosigna®) $
Prognosis after 5 yrs (late recurrences)	not separately shown	no	yes	yes
Predictive impact (chemotherapy benefit)	poorly validated	yes *	not shown	not shown
Prospective-retrospective evidence (% of recruited patients)	Multicenter validation	NSABP B-14 **(14%)** NSABP B-20 **(28%)** ECOG 9127 SWOG 8814 **(40%)** ATAC **(30%)**	ABCSG 6 **(19%)** ABCSG 8 **(36%)** GEICAM-9906 **(45%)** ATAC **(10%)**	MA.12 **(59%)** MA.5 **(66%)** ABCSG 8 **(44%)** ATAC **(16%)**
Prospective evidence	**MINDACT** (completed)	**TAILOR$_X$** (N0, low-risk, RS<11) **PlanB** (N0, high-risk/N+)	-	-

$ Validated clinical data only available for this assay
*** Trial performed bevore HER2 testing, HER2 positive patients may have been included**

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

Guidelines Breast
Version 2016.1D

www.ago-online.de

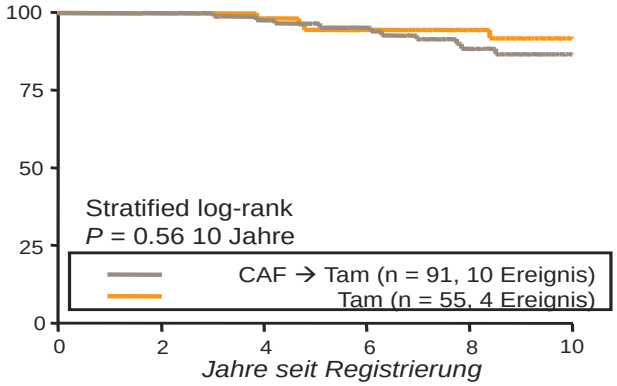
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

SWOG 8814 (N+ ER+, CAF +/- Tam)

Oncotype DX retrospektive Analyse – prädiktiv & prognostisch

Brustkrebs-spezifisches Überleben (BCS) nach Therapie

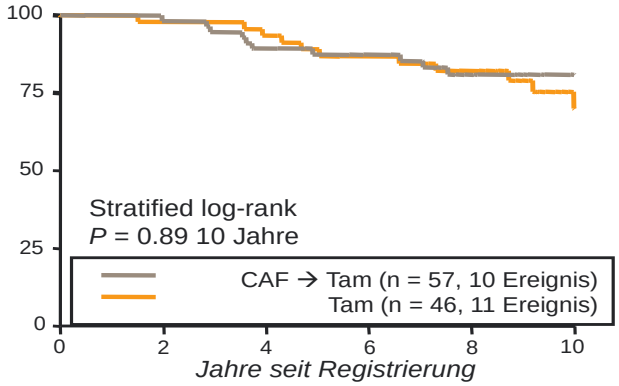
Recurrence Score Wert < 18



10-yr BCSS
Tam: 92% vs CAF →Tam: 87%

Kein CT-Nutzen (CAF) bei niedrigem Recurrence Score Wert

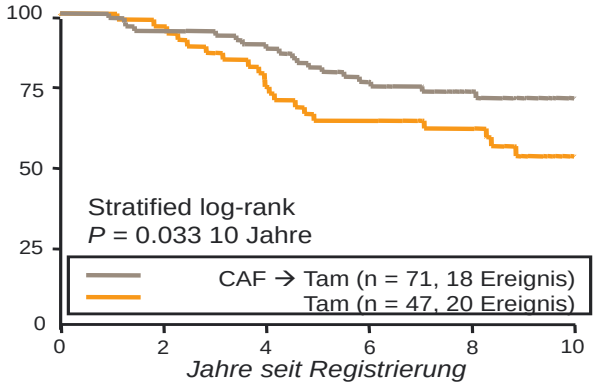
Recurrenc Score Wert 18–30



10-yr BCSS
Tam: 70% vs CAF →Tam: 81%

Interaktion *P* = 0.021

Recurrence Score Wert ≥ 31



10-yr BCSS
Tam: 54% vs CAF →Tam: 73%

Großer CT-Nutzen (CAF) bei hohem Recurrence Score Wert

Albain et al. *Lancet Oncol.* 2010.

TAILORx (2006–2010):

Trial Assessing Individualized Options for Treatment for breast cancer

ER+ / HER2-, nodal-negativer früher Brustkrebs, n=10.253

Oncotype DX® Test

METHODS

We performed a prospective trial involving women with hormone-receptor–positive, human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2)–negative, axillary node–negative breast cancer with tumors of 1.1 to 5.0 cm in the greatest dimension (or 0.6 to 1.0 cm in the greatest dimension and intermediate or high tumor grade) who met established guidelines for the consideration of adjuvant chemotherapy on the basis of clinicopathologic features. A reverse-transcriptase–polymerase-chain-

adjuv… rapie und Antihormontherapie

Antihormontherapie

Antihormontherapie

Antihormontherapie

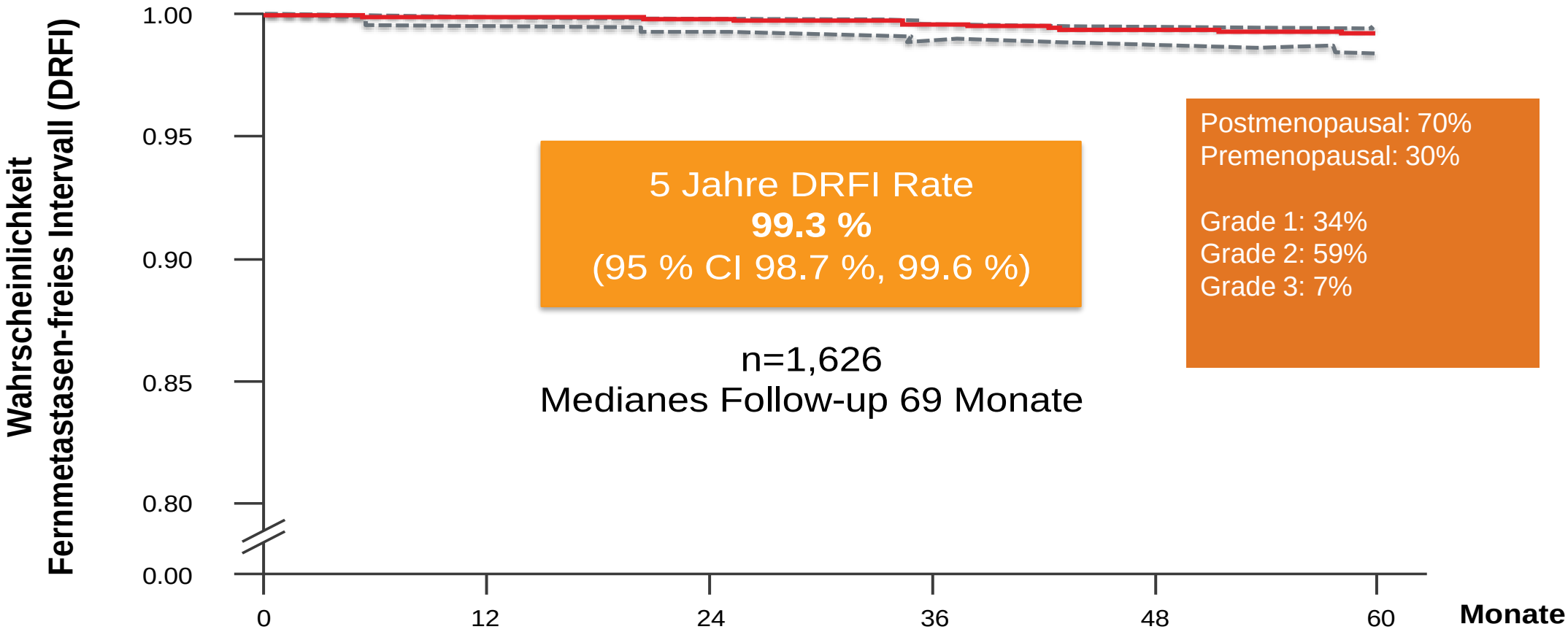
Sparano JA, et al. N Engl J Med 2015;21:2005-2014
Sparano JA, et al. J Clin Oncol. 2008;26(5):721-728

TAILORx (2006–2010):

Trial Assessing Individualized Options for Treatment for breast cancer

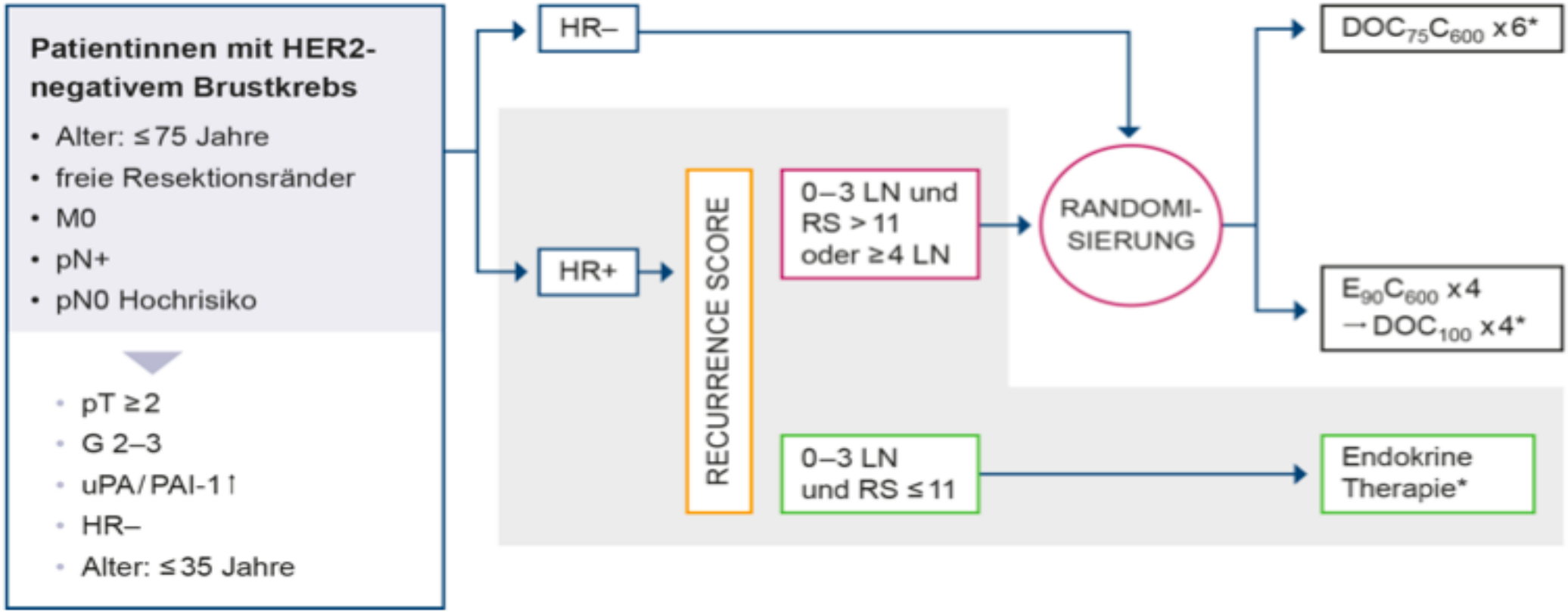
sana

Patientinnen mit Recurrence Score® Wert <11 haben ein Risiko <1% für Fernmetastasen nach 5 Jahren



Sparano JA, et al. N Engl J Med 2015;21:2005-2014

PlanB-Design
HER2-negativer primärer Brustkrebs

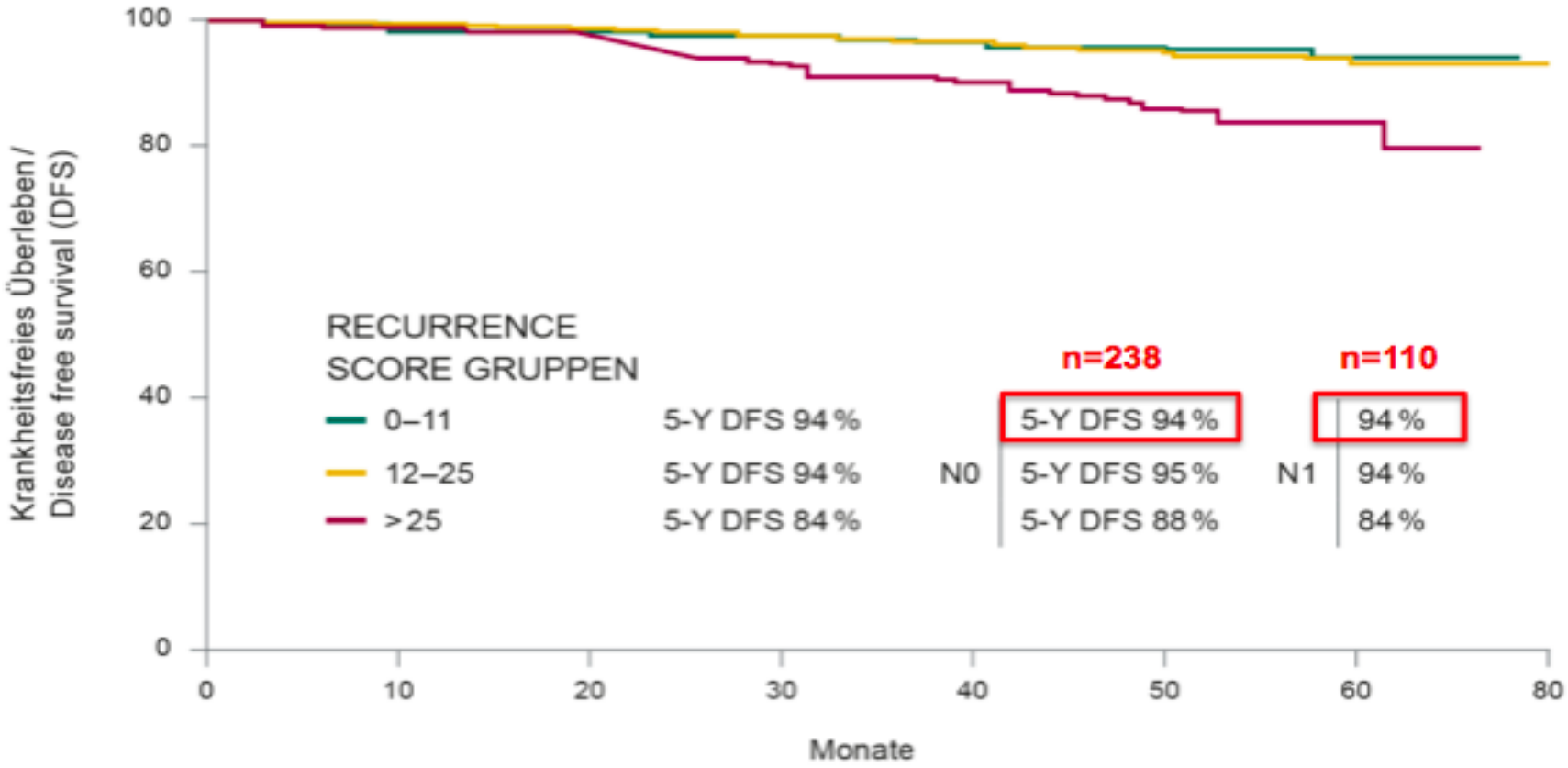


Gluz et al. *EBCC* 2016

* endokrine Therapy und RT entsprechend nationaler Leitlinien;
E: Epirubcin; Doc: Docetaxel; C: Cyclophosphamid

PlanB-Design
HER2-negativer primärer Brustkrebs

PlanB: krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren ist gleich hoch in HR+ N0 Hochrisiko und N1

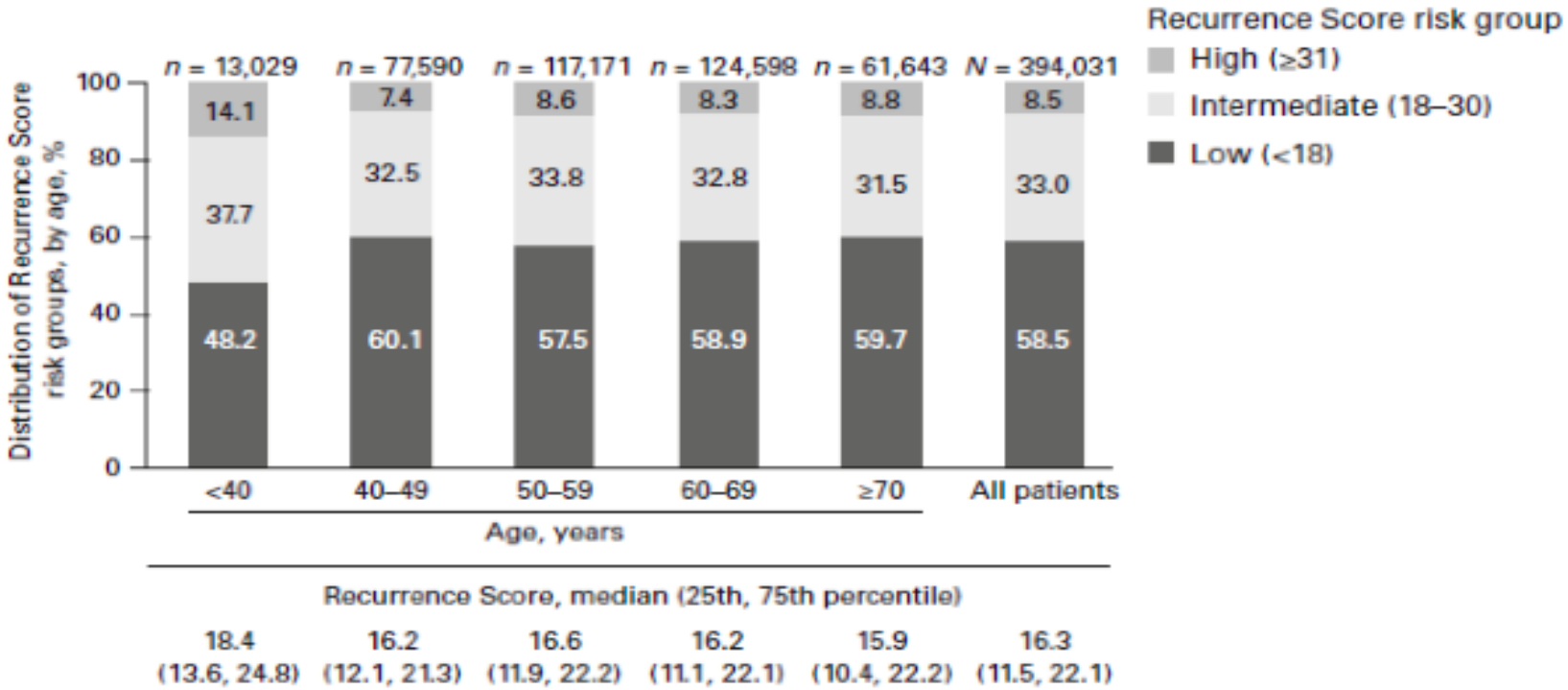


Gluz et al. *EBCC* 2016

per-protocol-Studiengruppe (n=2160), keine Chemotherapie in pN0-1 RS 0-11

Oncotype DX
Risiko Score & Alter

RS ist innerhalb jeder einzelnen Altersgruppen weit verteilt *(n=394.000)*



Das Alter allein zeigt nicht die zugrundliegende Tumorbiologie

Swain S et al. *Adv Ther* 2015.

Fazit für die Praxis
Oncotype DX - Indikationen

sana

Wer soll getestet werden?

Alter > 18

früher, nicht-metastasierter Brustkrebs

pT1–3

G2/G3 (ohne weitere Risikofaktoren)

HR+, HER2neu–

pN0 oder pN1 (max. 3 befallene Lymphknoten)

Ki67 10–35 %

Wer entscheidet über meine Therapie

Genetische Subtypen
Maßgeschneiderte Therapie (III)

sana

Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

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 2015.1D

	AGO
➢ Wenn die Indikation zur Chemotherapie aufgrund der Tumorbiologie gegeben ist, sollte eine neoadjuvante Therapie erwogen werden	++
➢ HR+/HER2- mit „niedrigem Risiko"	
➢ Endokrine Therapie ohne Chemotherapie	++
➢ HR+/HER2- mit „hohem Risiko"	
➢ Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie	++
➢ Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer Tumorlast	+
➢ Anschließend endokrine Therapie	++
➢ HER2+	
➢ Trastuzumab plus	++
· Sequenzielles A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T+H	++
· Anthrazyklin-freie, Platin-haltige Therapie	+
· Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer Tumorlast	+
➢ Triple-negativ (TNBC)	
➢ Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie	++
➢ Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie	+

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Maßgeschneiderte Therapie
Auswahl der Chemotherapie

sana

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 2015.1D

Empfohlene Regime für die adjuvante Chemotherapie

		Oxford LoE	/ GR	AGO
Anthrazyklin-/ taxan-basierte Regime				
➢ EC → P_w	$E_{90}C$ q3w x 4 → P_{80} qw1 x 12	1b[a]	B	++
➢ DAC	$D_{75}A_{50}C$ q3w x 6	1b	A	++
➢ AC → P_w	$A_{60}C$q 3w x 4 → P_{80}qw1 x 12	1b	A	++
➢ AC → D	$A_{60}C$ q3w x 4 → D_{100} qw3 x 4	1b	A	++
➢ EC → D	$E_{90}C$ q3w x 4 → D_{100} qw3 x 4	1b[a]	B	++
Anthrazyklin-freie Regime				
➢ DC	D_{75} C_{600} x 4	1b	B	+
➢ Pac mono	P_{80} q1w x 12	1b	B	+/-
➢ CMF	$C_{600}M_{40}F_{600}$ q3w x 6	1a	A	+/-

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Maßgeschneiderte Therapie
Auswahl der Antikörpertherapie

sana

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab I

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

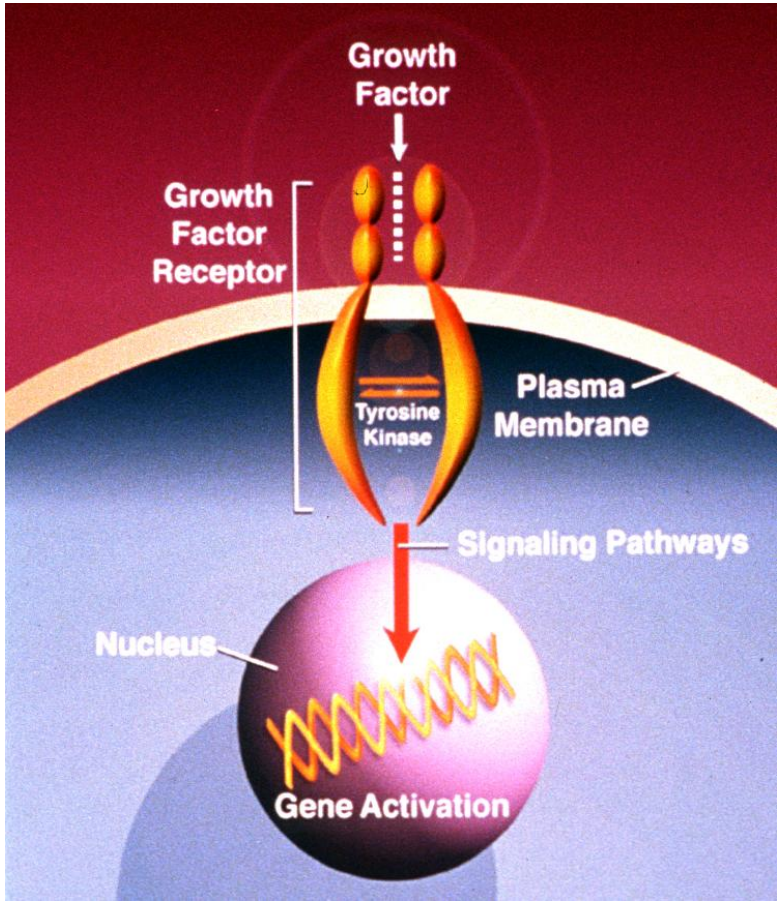
	Oxford / LoE	AGO / GR	
➢ Nodal-positive Erkrankung	1a	A	++
➢ Nodal-negative Erkrankung (wenn Chemotherapie als indiziert angesehen wird)			
➢ 10 mm	1a	A	++
➢ >5-10 mm	2b	B	+
➢ ≤ 5 mm	2b	B	+/-

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

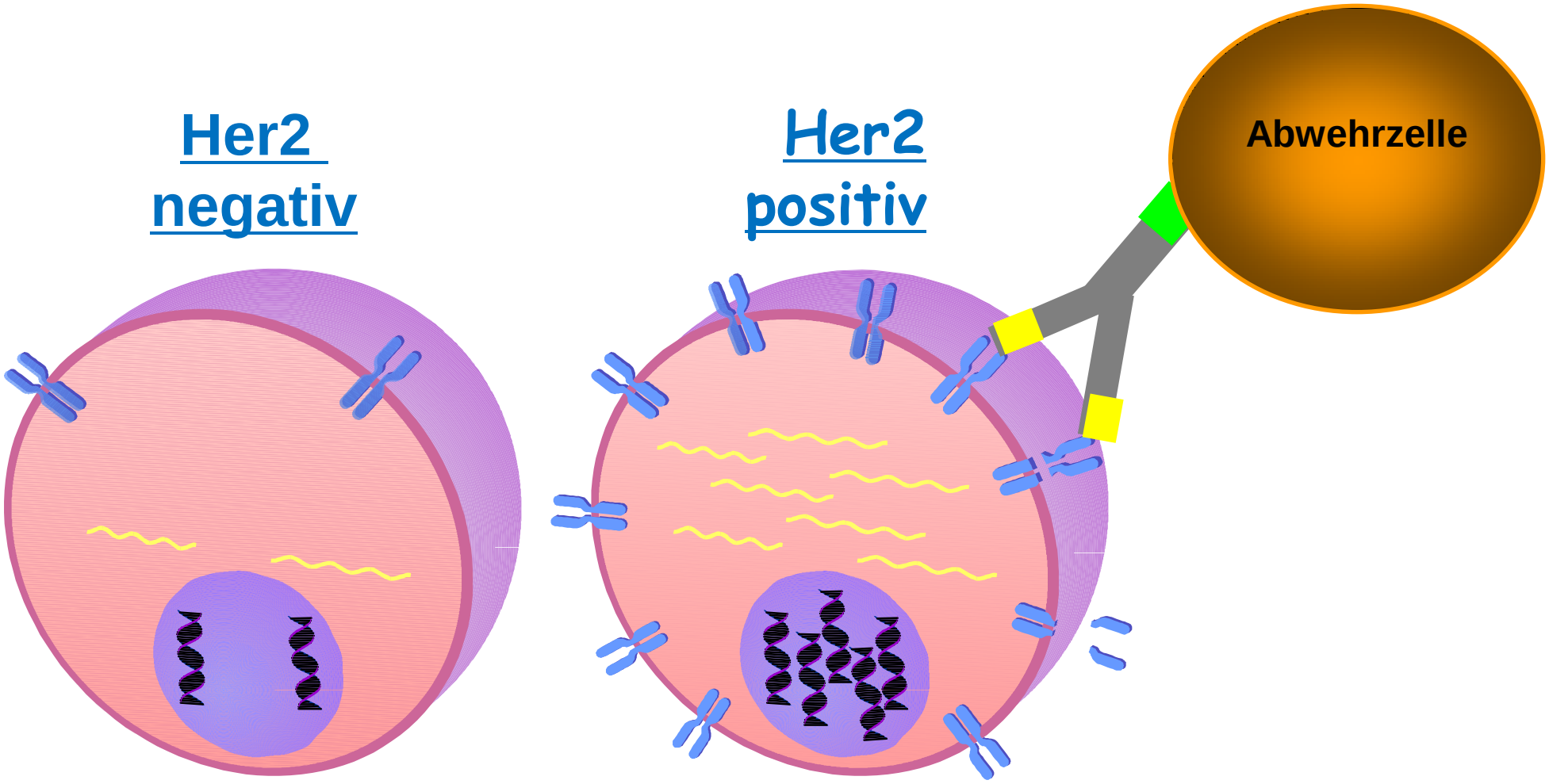
Rezeptor + Antikörper
Was ist das und wie geht das?

Her2 steht für Humaner Epidermaler Wachstums Faktor Rezeptor 2



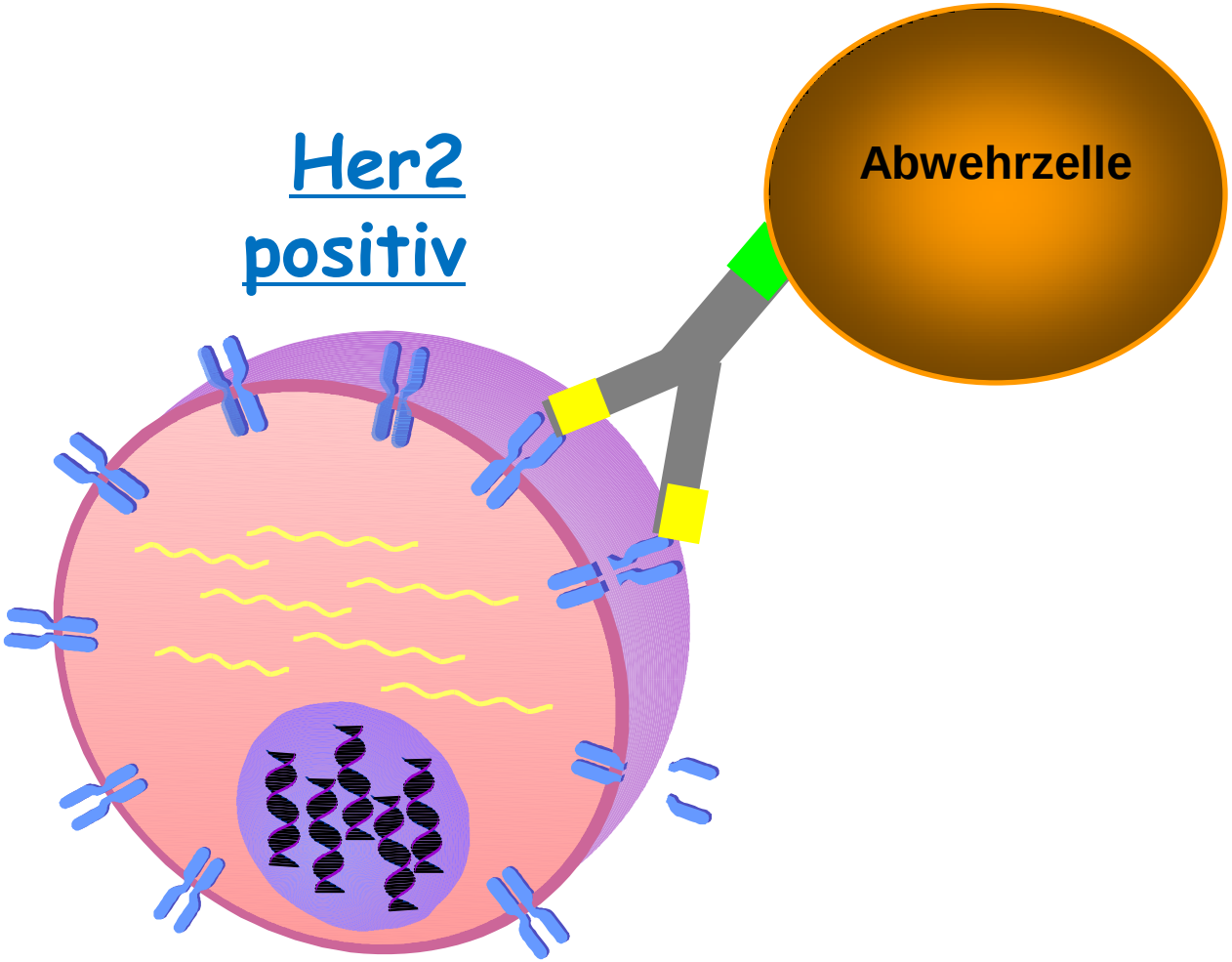
Antikörper – Wie sie wirken

Sana Klinikum Offenbach



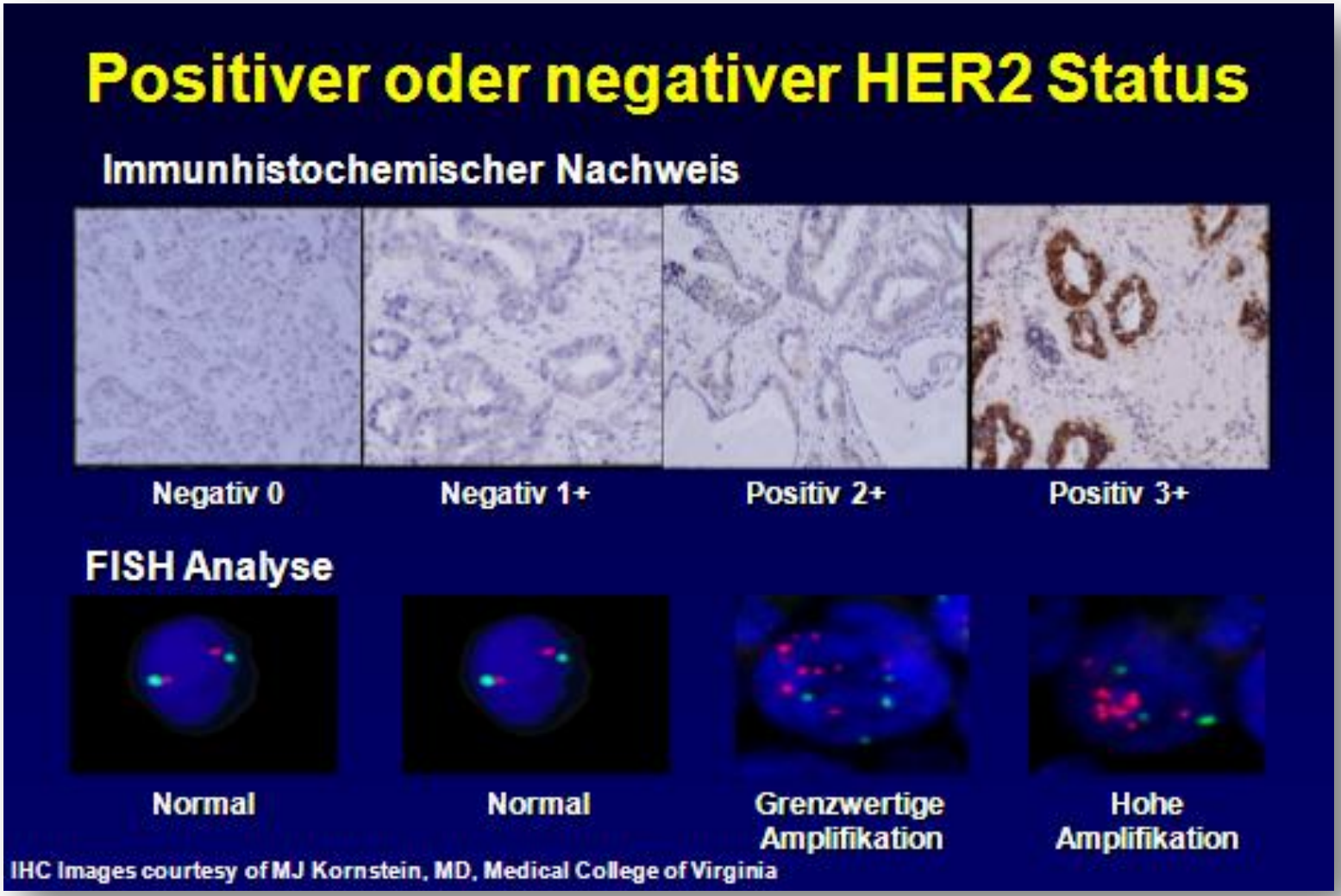
Antikörper – Wie sie wirken

Sana Klinikum Offenbach



Wer sagt mir ob ich mit Antikörpern behandelt werden kann? – Der Pathologe

Sana Klinikum Offenbach



Herausforderungen einer langfristigen i.v. Applikation

Sana Klinikum Offenbach

Zentraler Port

- Zeitaufwendige Implantation/Entfernung
- Infektionen und Verstopfungen
- Einige Frauen haben genug von Eingriffen am Brustkorb

Legen einer Kanüle

- Potenzielle Nekrosegefahr nach Extravasation
- Im Laufe der Zeit werden periphere Venen geschädigt

PICC-Zugang

- Fachmännisches Einführen erforderlich
- Tägliche Spülung zur Verhinderung von Infektionen und Verstopfungen
- Große Einschränkung für Patientinnen mit aktivem Lebensstil

® Sana Klinikum Offenbach

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Lesley Fallowfield

Injektionsstelle mit und ohne rekombinante humane Hyaluronidase

Sana Klinikum Offenbach

Die Bilder zeigen den linken und rechten Arm des Probanden 106 der Studie HALO-104-103.

Geringere Belastung des Hautgewebes durch Verwendung von rekombinanter humaner Hyaluronidase

Injektion ohne rHuPH20

Vor Injektion

Unmittelbar nach Injektion

Injektion mit rHuPH20 2000 U/ml

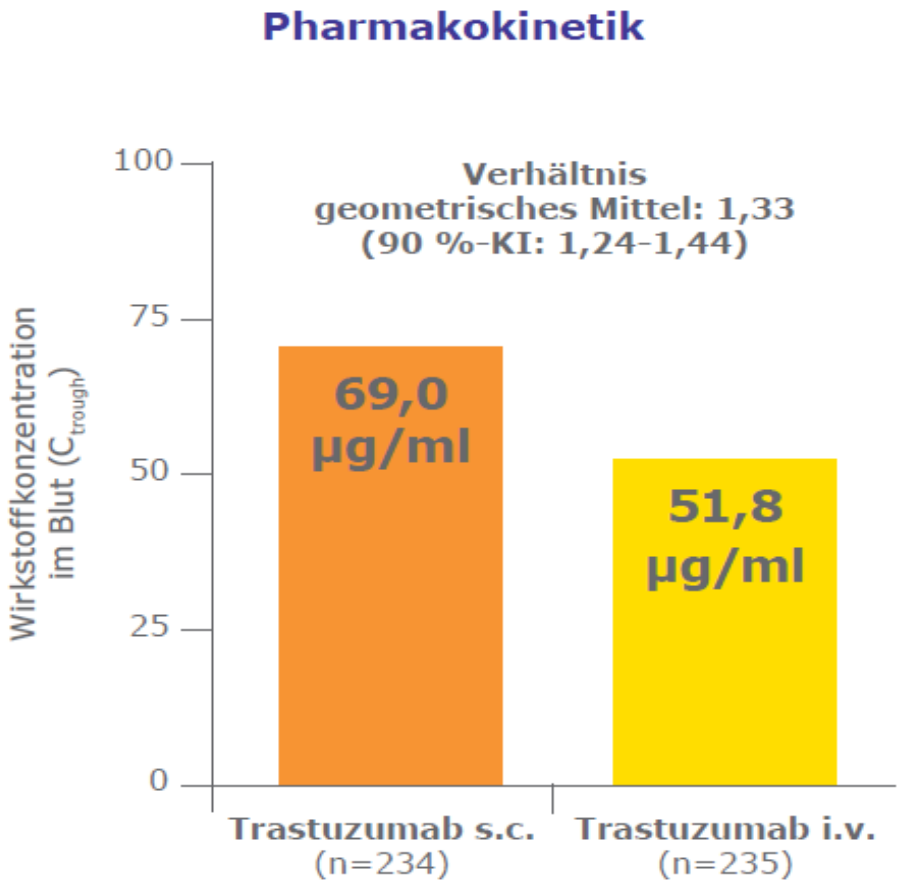
Vor Injektion

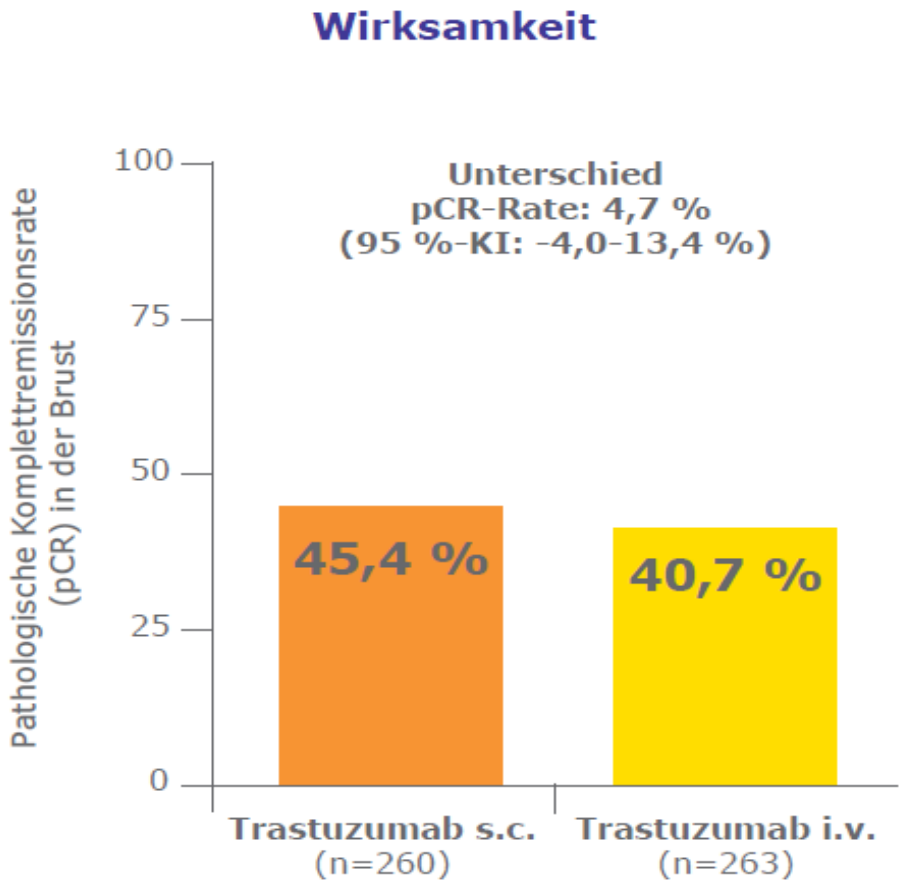
Unmittelbar nach Injektion

® Sana Klinikum Offenbach

Halozyme Therapeutics, Data on file

HannaH: Co-primäre Endpunkte erreicht

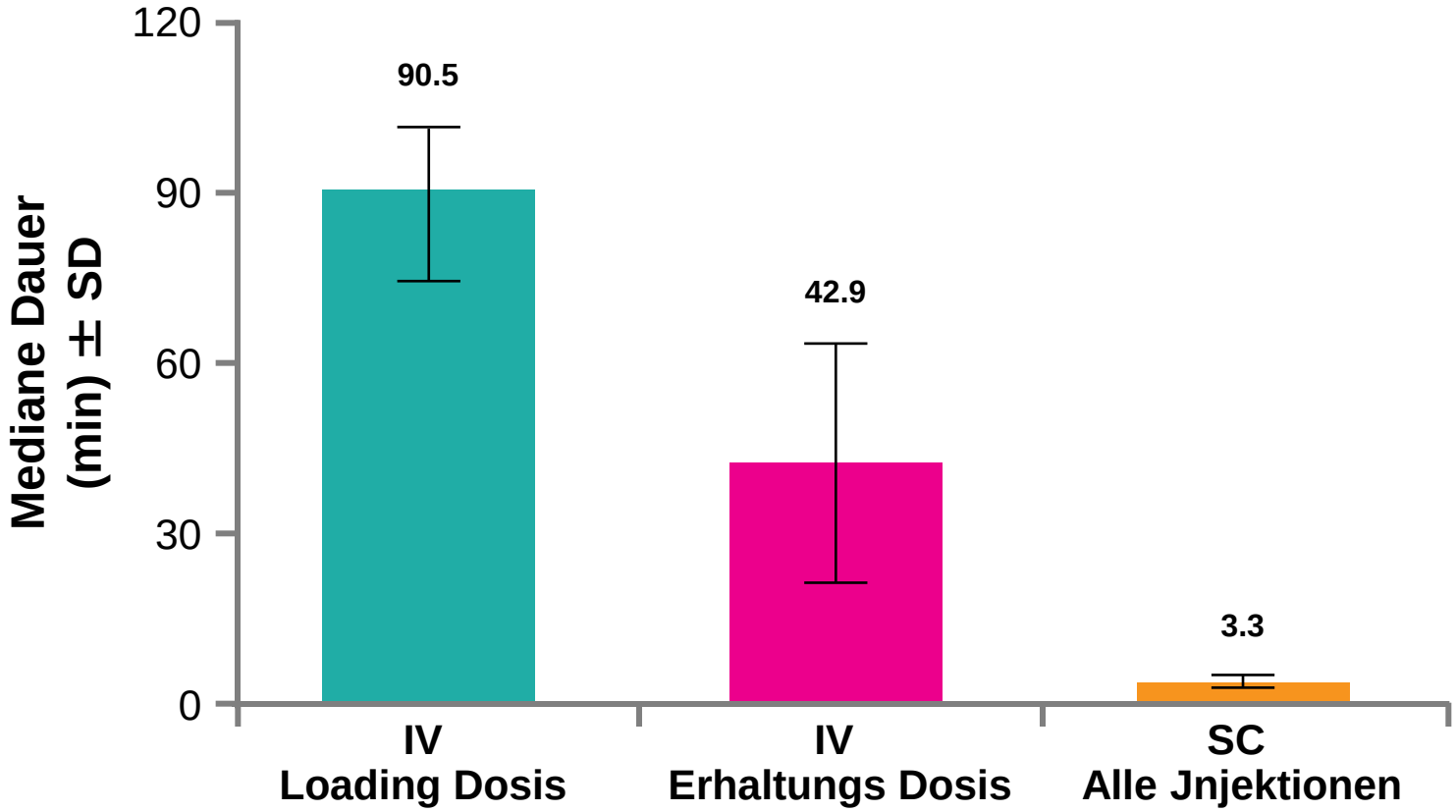




® Sana Klinikum Offenbach

Ismael G, et al. Lancet Oncol . 2012

HannaH: Durchschnittliche Infusionsdauer intravenös vs. subcutan

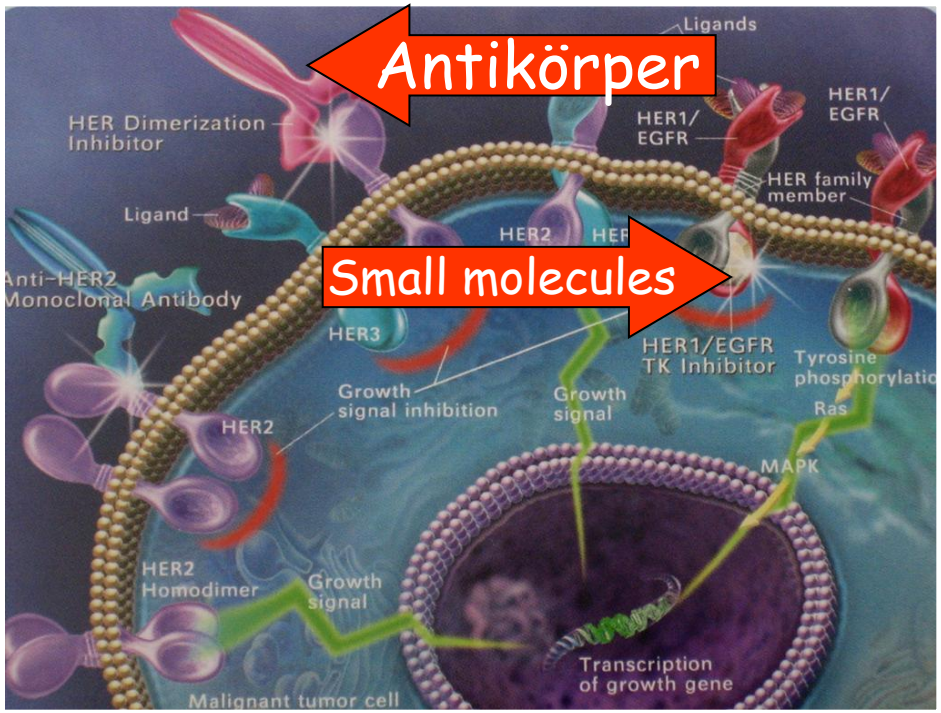


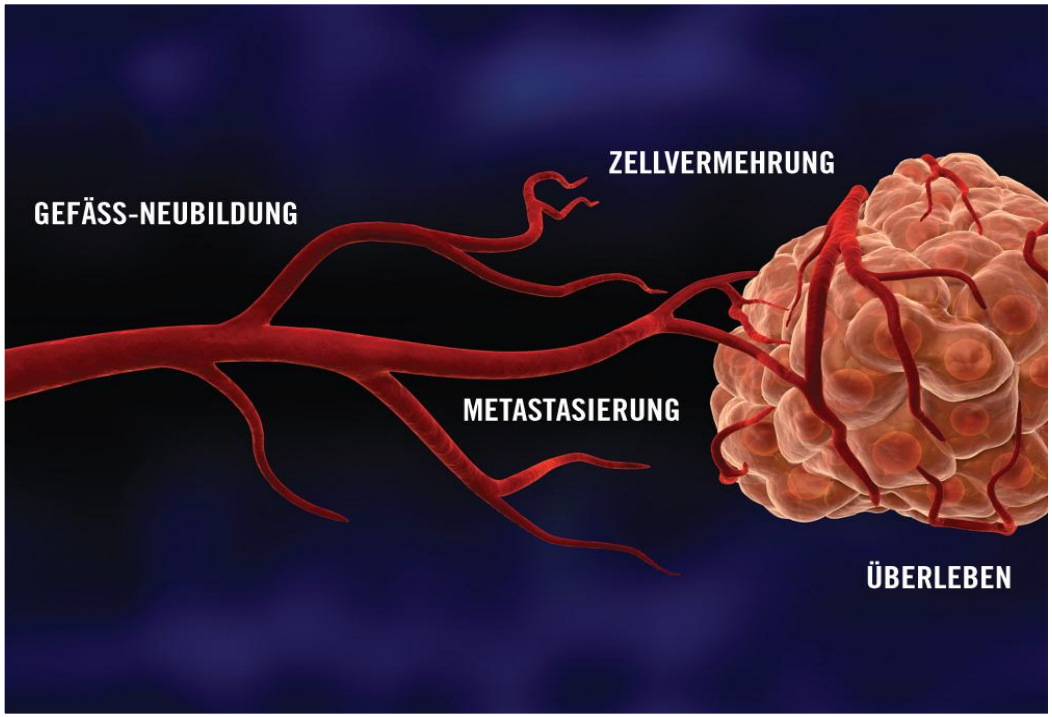
1. Herceptin SmPC 2013; 2. Ismael G, et al. Lancet Oncol 2012; 13:869–878;
3. Pivot X, et al. ESMO 2012. Abstract 272P.

Ismael G, et al. Lancet Oncol . 2012

Das Zeitalter der zielgerichteten Therapie hat schon lange begonnen

Sana Klinikum Offenbach



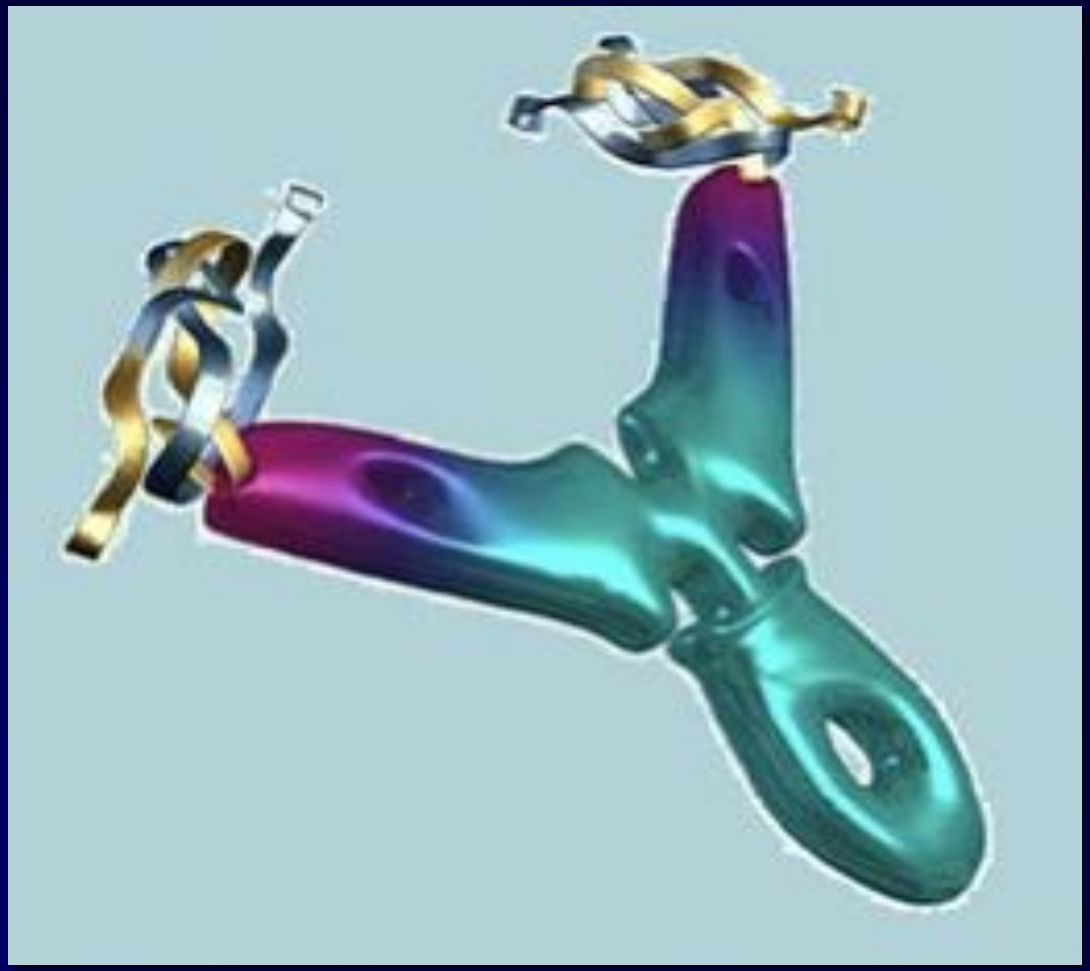


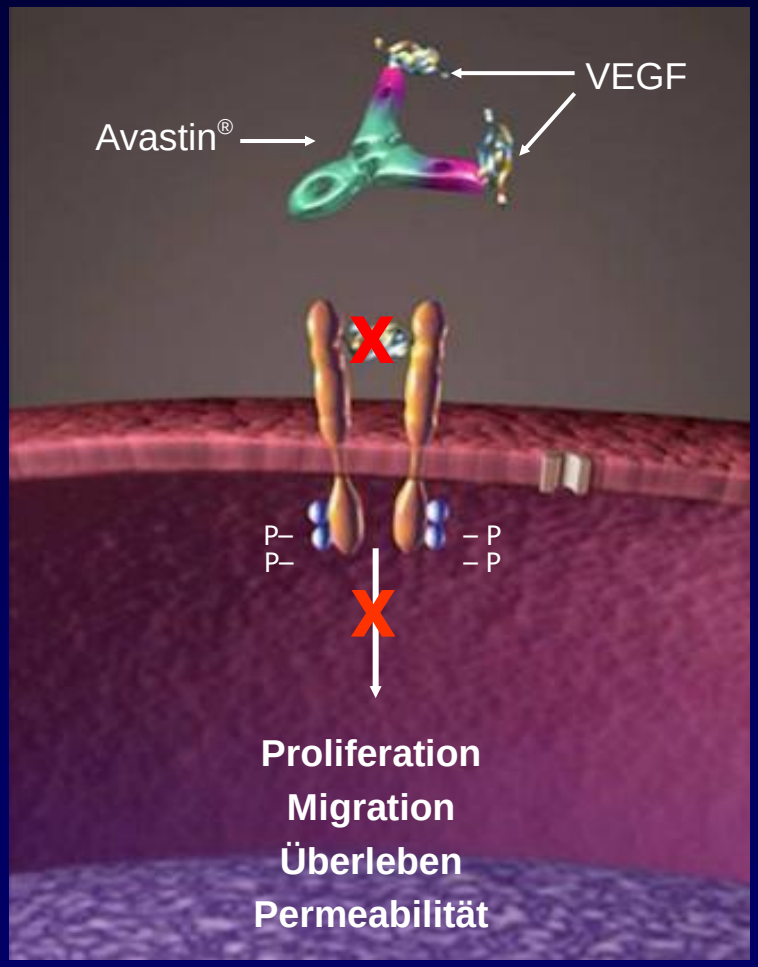
- Trastuzumab
- Pertuzumab
- T-DM1
- Lapatinib

- Bevacizumab

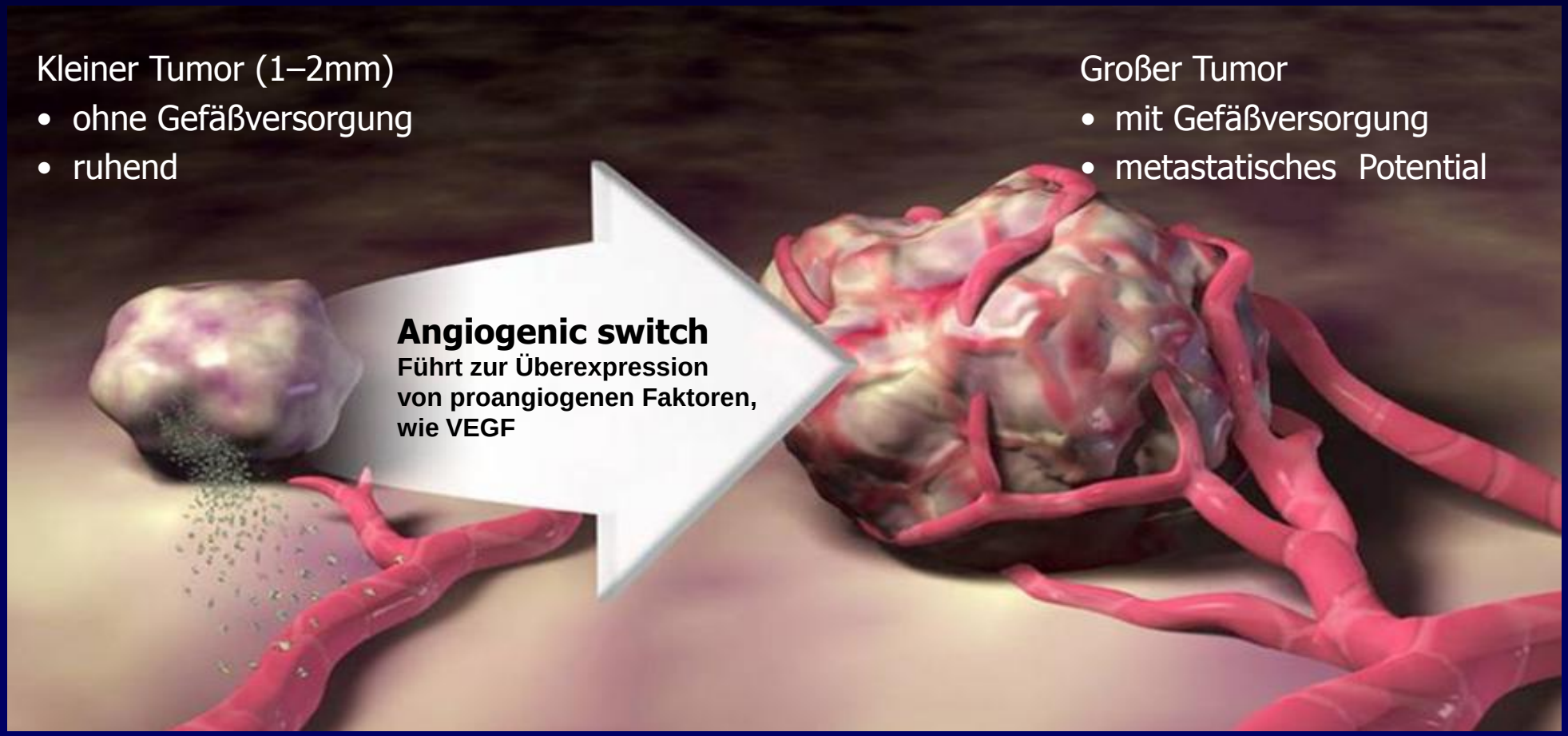
Avastin® Bevacizumab

Ein neuer Kandidat stellt sich vor





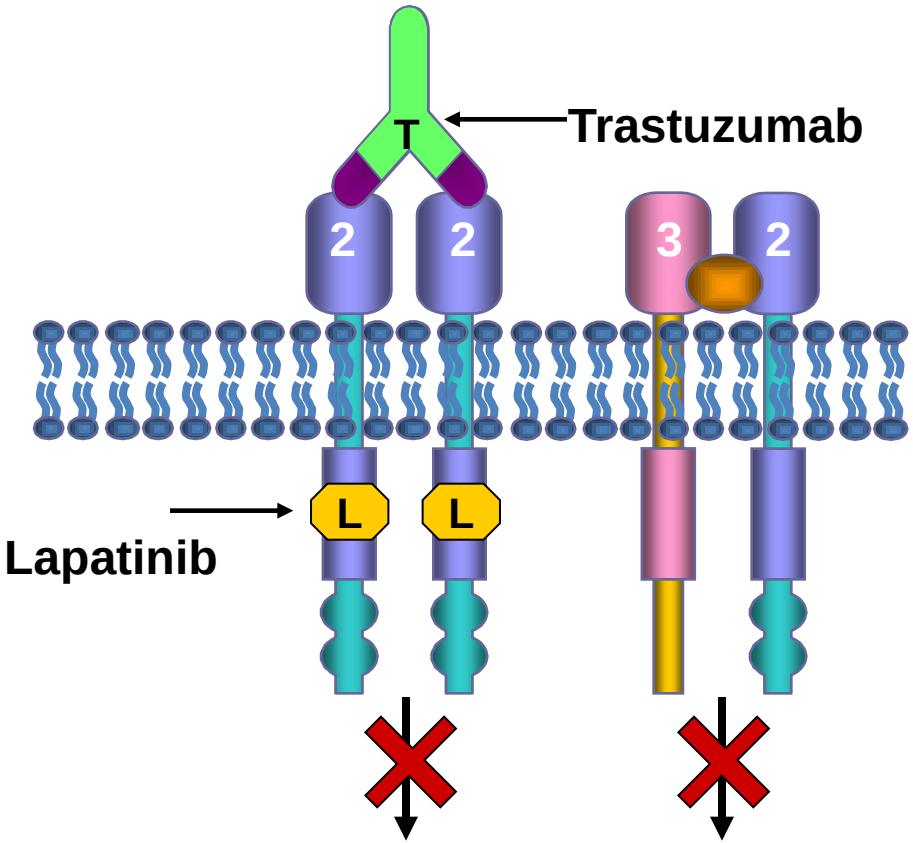
Aushungern des Tumors
-Hemmung der Blutversorgung-



Adapted from Bergers G, et al. Nat Rev Cancer 2002;3:401-10

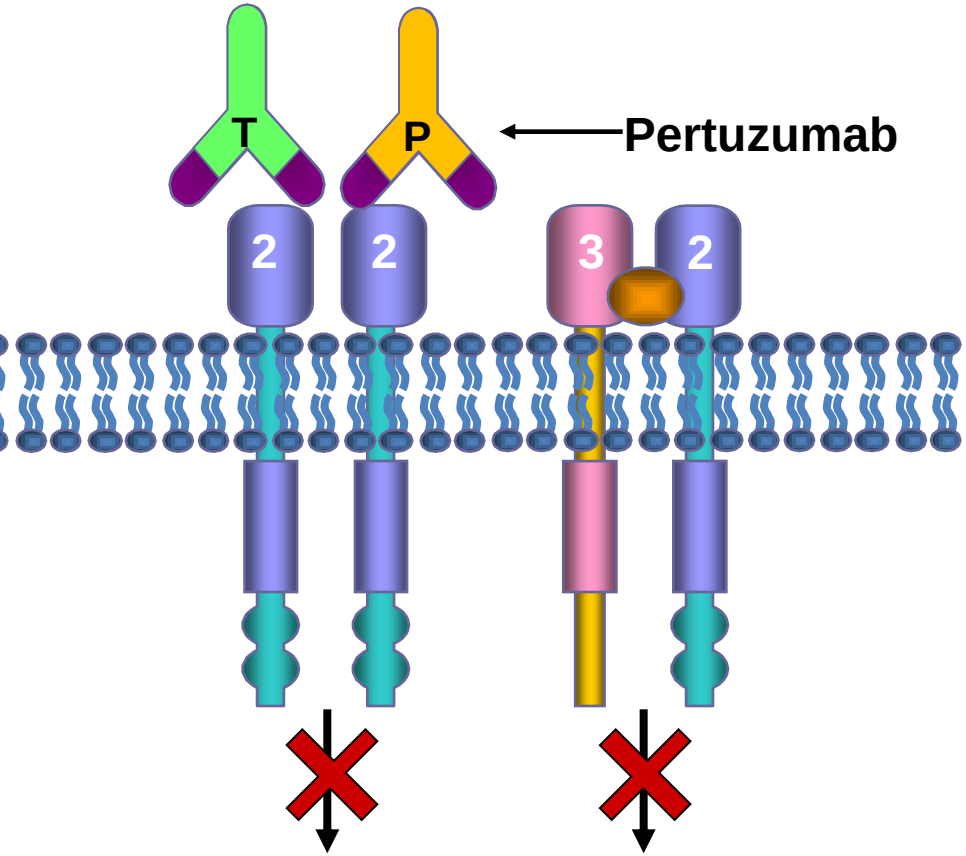
Doppelt hält besser – Duale AK Blockaden

Vertikale duale Blockade



Downstream signalling pathways[1]

Horizontale duale Blockade

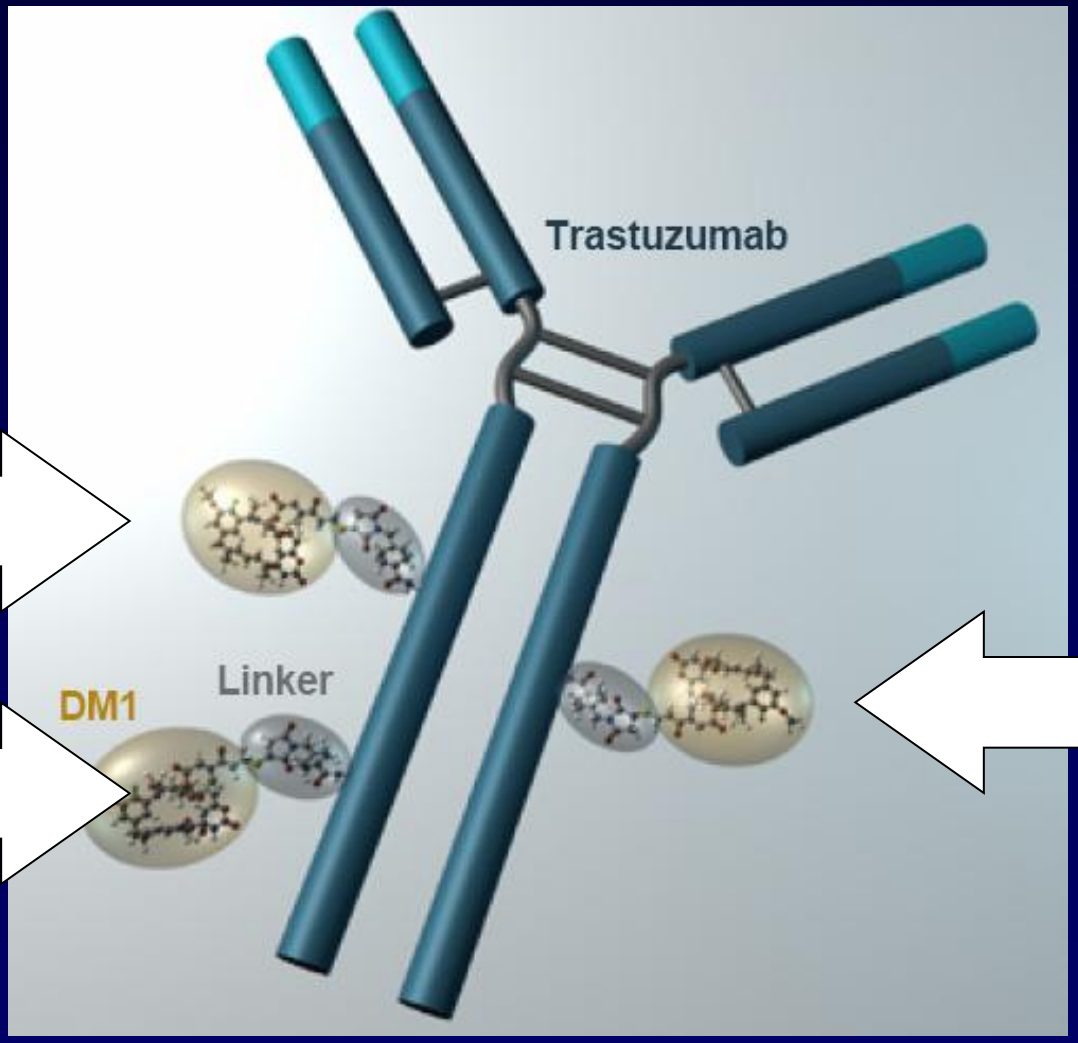


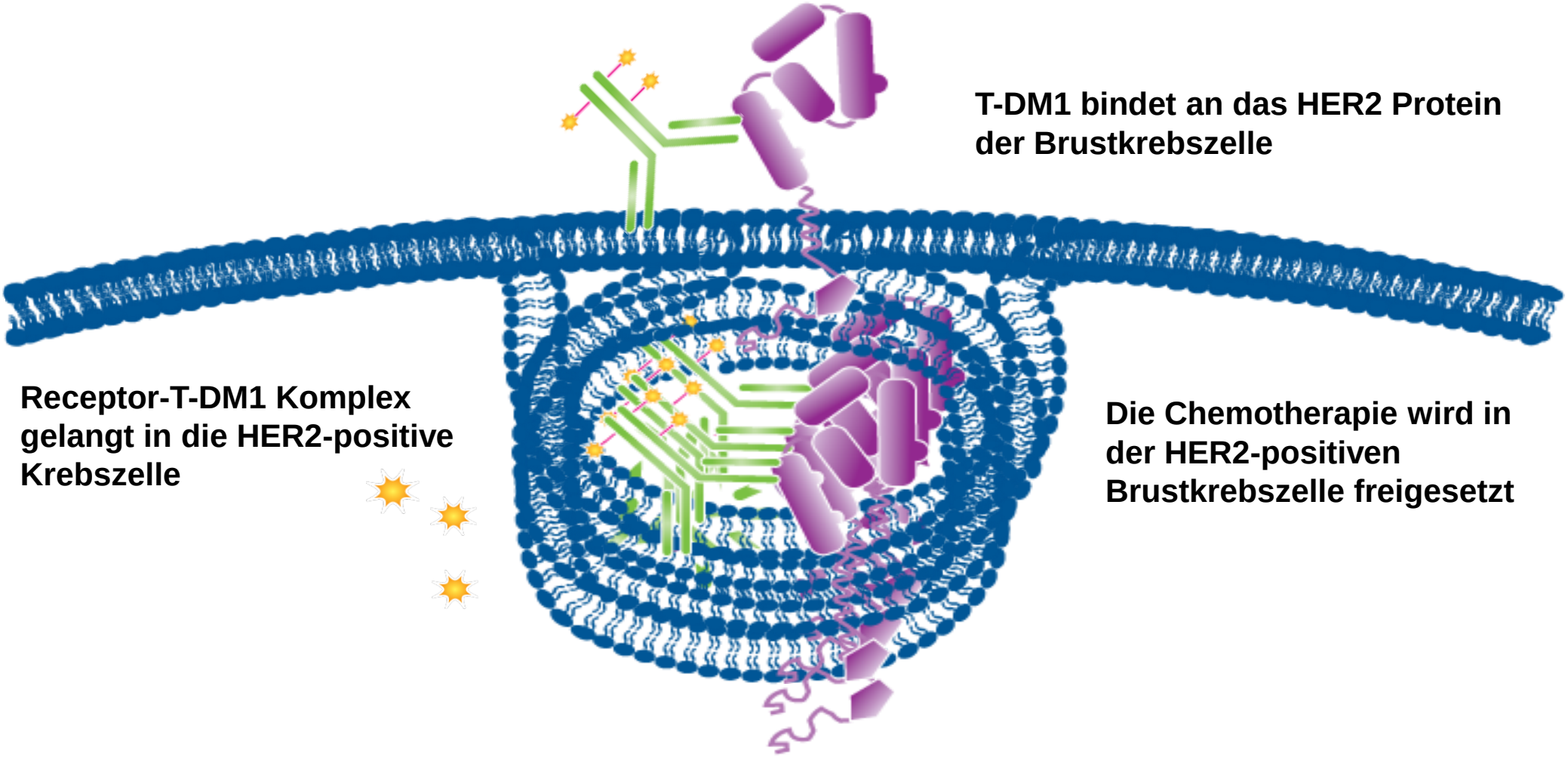
Downstream signalling pathways[2]

L, lapatinib; P, pertuzumab; T, trastuzumab.

Konecny et al. Cancer Res 2006;66:1630; 2. Nahta et al. Cancer Res 2004;64:2343.

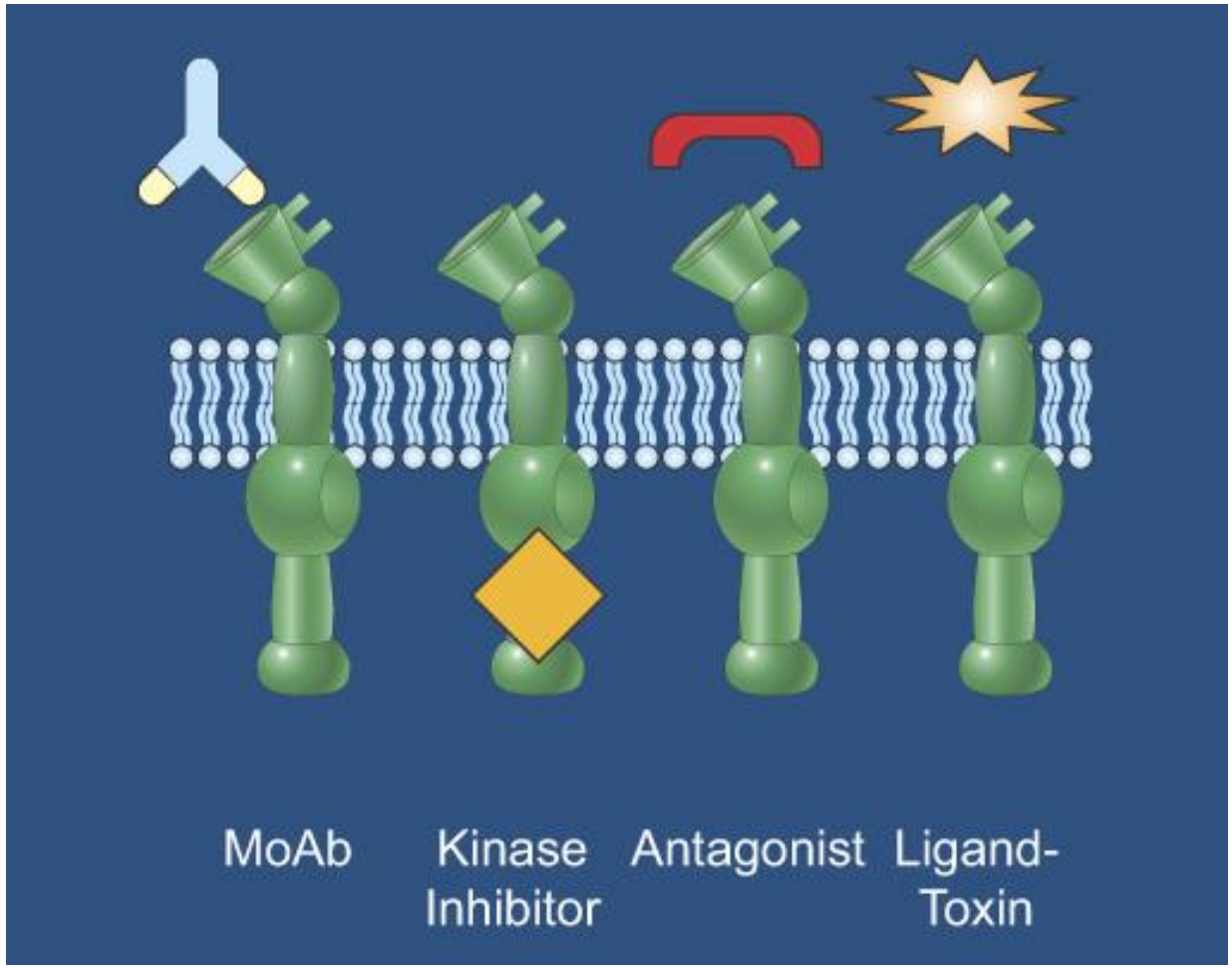
HERCEPTIN ALS SHUTTLE FÜR DIE CHEMOTHERAPIE




T-DM1 bindet an das HER2 Protein der Brustkrebszelle
Receptor-T-DM1 Komplex gelangt in die HER2-positive Krebszelle
Die Chemotherapie wird in der HER2-positiven Brustkrebszelle freigesetzt

Mammakarzinom 2015: Neue Therapieansätze

Sana Klinikum Offenbach



Herzlichen Dank fürs Zuhören
Ihre Fragen beantworten ich gerne später