

BASISUNTERSUCHUNGEN für eine Subtyp-stratifizierte Nachsorge von nicht-metastasierten Brustkrebspatientinnen

INITIALE GEWEBSUNTERSUCHUNG nach Stratifyer. *Molekulare Subgruppe definiert Zeitpunkt der Studienaufnahme.*

LUM A

➤ >48 Monate

LUM B

➤ >18 Monate

TNT

➤ < 9 Monate

HER2

➤ < 9 Monate

STRATIFIZIERTE BILDGEBUNG nach Subgruppen

LUM A

➤ F-18 FDG PET/CT
(alternativ PET/MRT)

LUM B

➤ F-18 FDG PET/CT
(alternativ PET/MRT)

TNT

➤ F-18 FDG PET/CT
(alternativ PET/MRT)

HER2

➤ F-18 FDG PET/CT
(alternativ PET/MRT)

TUMORMARKER-BASISWERTBESTIMMUNG

LUM A

➤ CEA, CA 15-3,
CA 125, HER-2/neu

LUM B

➤ CEA, CA 15-3,
CA 125, HER-2/neu

TNT

➤ CEA, CA 15-3,
CA 125, HER-2/neu

HER2

➤ CEA, CA 15-3,
CA 125, HER-2/neu

VERLAUFSUNTERSUCHUNGEN einer Subtyp-stratifizierten Nachsorge von nicht-metastasierten Brustkrebspatientinnen

NACHSORGE nach den aktuellen Leitlinien

- Mammographie (ggf. MRT) der ipsilateralen und kontralateralen Brust je nach Primärtherapie
- Anamnese und körperliche Untersuchung

Zusätzliche Unterstützung der seelischen, sozialen und beruflichen Integration (Psychoonkologie)



STRATIFIZIERTE TUMORMARKER-VERLAUFSBESTIMMUNG (8 Wochen)

LUM A

- CEA, CA 15-3,
CA 125

LUM B

- CEA, CA 15-3,
CA 125

TNT

- CEA, CA 15-3,
CA 125

HER2

- CEA, CA 15-3,
CA 125, HER-2/neu



STRATIFIZIERTE BILDGEBUNG nach Subgruppen (12 Monate nach Studienbeginn)

LUM A

LUM B

TNT

- F-18 FDG PET/CT

HER2

- F-18 FDG PET/MRT
alternativ PET/MRT

Vorgehen bei reproduzierbarem definiertem Tumormarkeranstieg*

*Ausgehend von den individuellen Basiswerten sind folgende Anstiegsteilheiten ein dringender Hinweis auf eine Fernmetastasierung oder ein Zweitkarzinom anderer Lokalisation:

CEA: 100%
CA15-3: 75%
CA 125: 150%
HER2/neu: 50%

Unabhängig von dem Subtypen des primären Mammakarzinoms wird zum Zeitpunkt des reproduzierbaren Tumormarkeranstiegs eine sensitive Ganzkörperbildgebung durchgeführt

F-18 FDG PET/CT
(alternativ PET/MRT)

Bildgebender Nachweis eines Malignoms/ Fernmetastase:

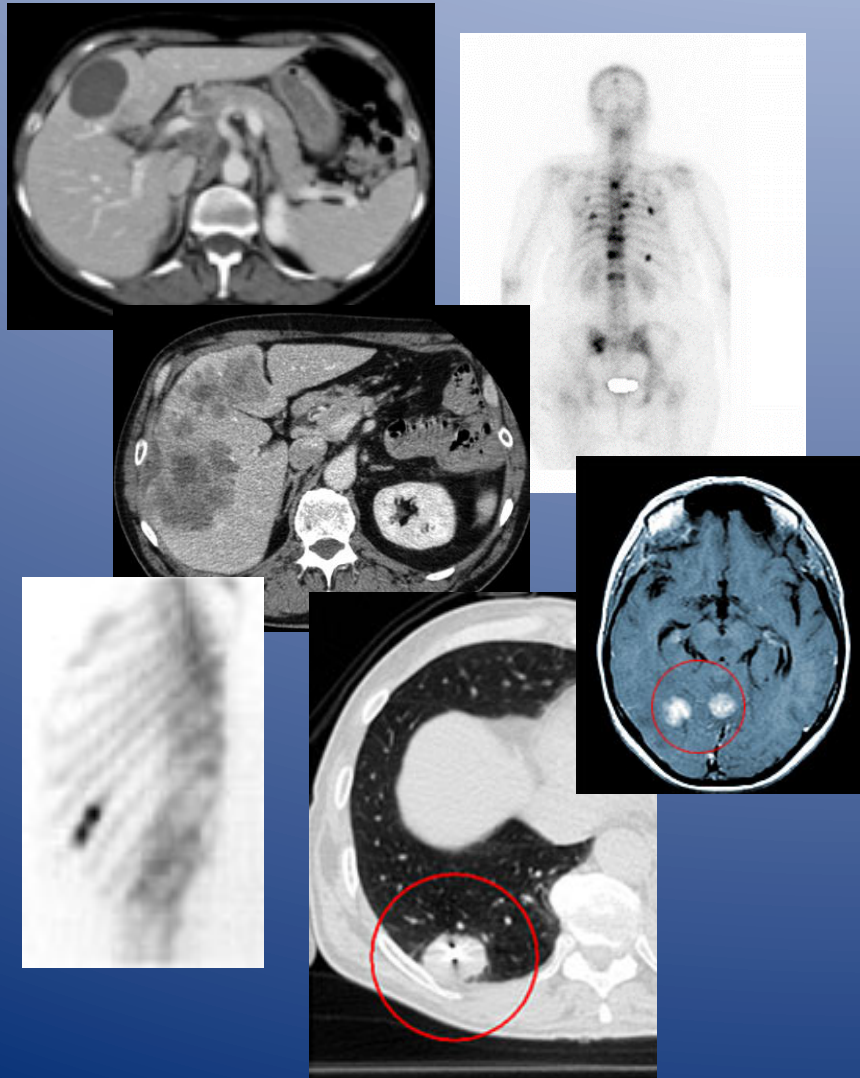
JA

Therapie nach Tumorboard-
empfehlung

NEIN

Tumormarkerkontrolle
nach 4 Wochen

Individualisierte Therapie nach interdisziplinärer Tumorboardvorstellung



- **Ist abhängig von:**

- Ausbreitungsmuster (singulär vs. diffus)
- Zusätzlichen Metastasenlokalisationen
- Begleiterkrankungen
- Alter
- Herkunft des Primärtumors
- Vortherapien

Therapiestrategien in Abhängigkeit der Metastasierung

**Oligo-
metastasierung**



**Lokal aggressive
Therapie**

Evtl. kurativer Ansatz

**Metastasierung
asymptomatisch**



**Endokrine Therapie
Monochemotherapie**

Prävention von Symptomen

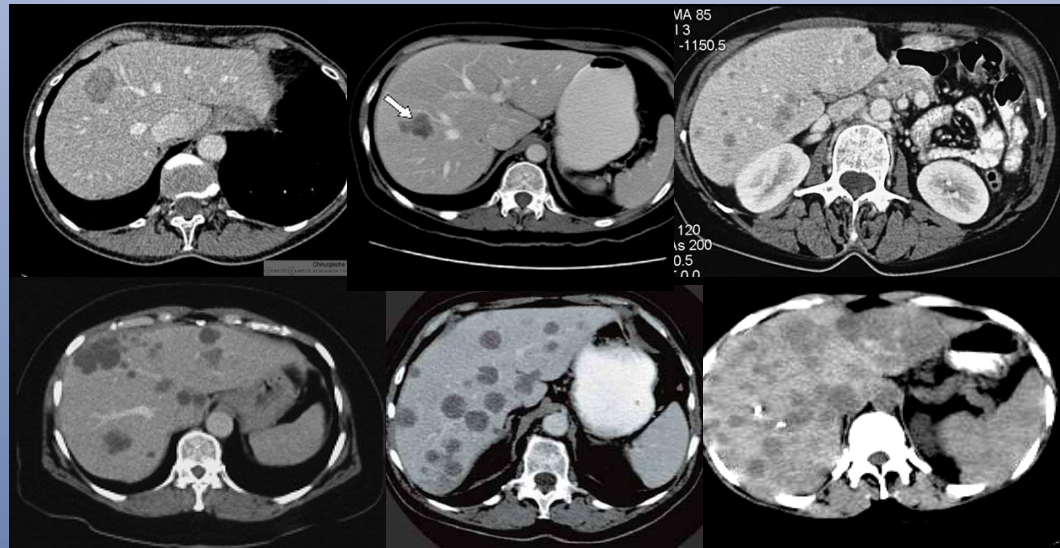
**Metastasierung
symptomatisch**



Chemotherapie

Palliation von Symptomen

Therapiestrategien in Abhängigkeit der Metastasierung



**Oligo-
metastasierung**



**Lokal aggressive
Therapie**



Evtl. kurativer Ansatz

**Metastasierung
asymptomatisch**



**Endokrine Therapie
Monochemotherapie**



Prävention von Symptomen

**Metastasierung
symptomatisch**



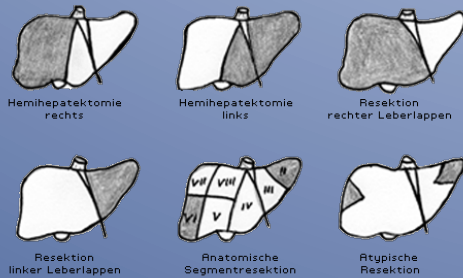
Chemotherapie



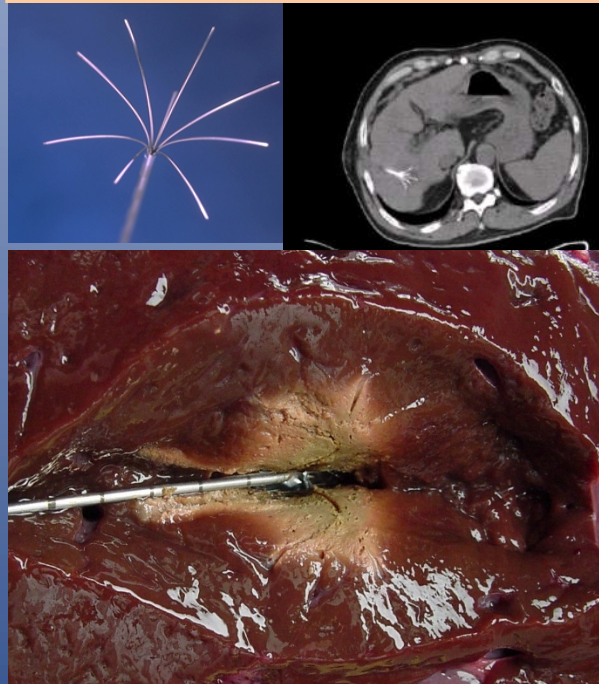
Palliation von Symptomen

Beispiele lokoregionärer Verfahren bei isolierter Metastasierung

Operation



Radiofrequenzablation (RFA)



Laserinduzierte Thermotherapie



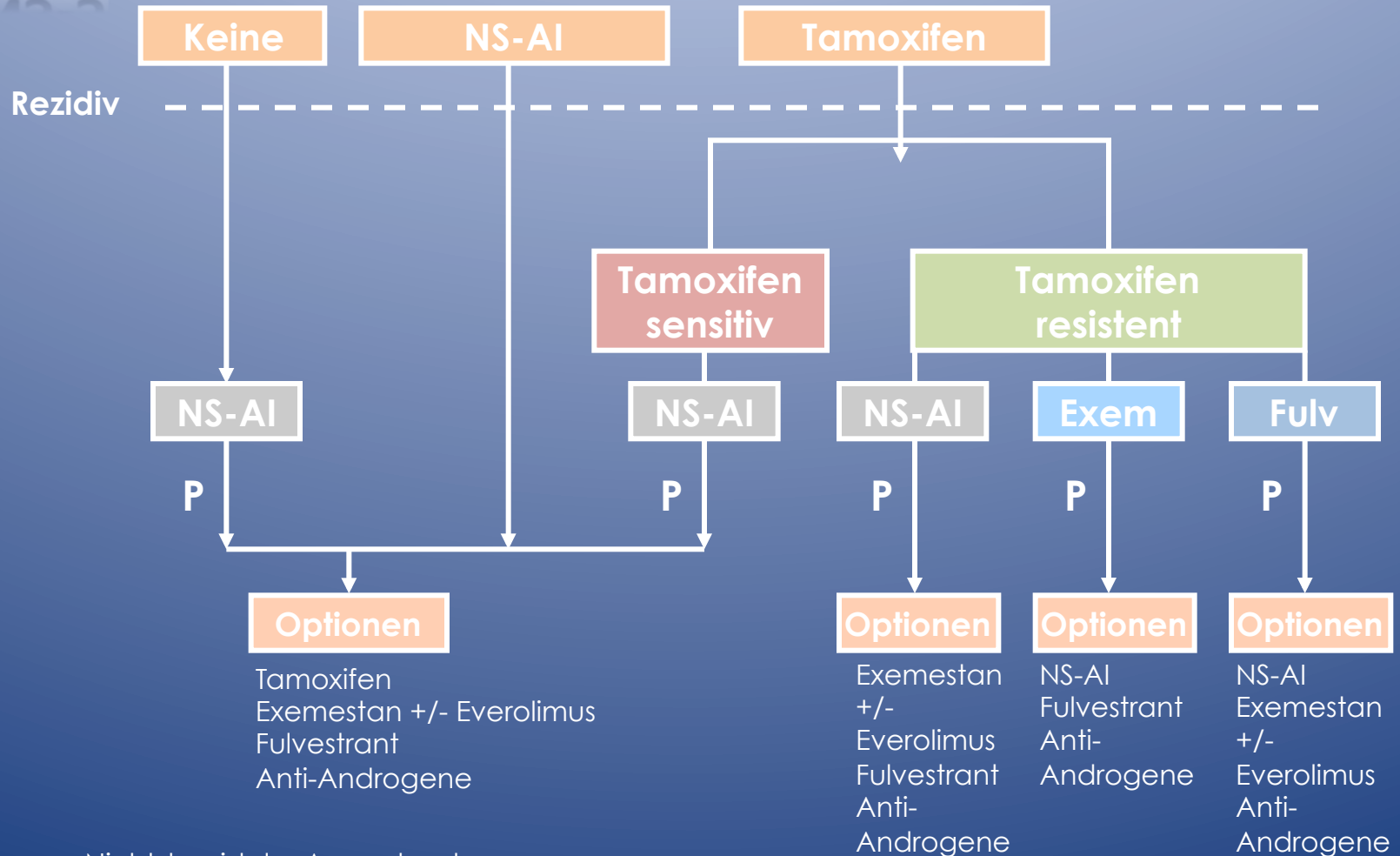
Strahlentherapie



Cyberknife



Luminal A/B: Möglichkeiten der Anti-Hormontherapie in Abhängigkeit der Vortherapie



NS-AI Nichtsteroidaler Aromatasehemmer

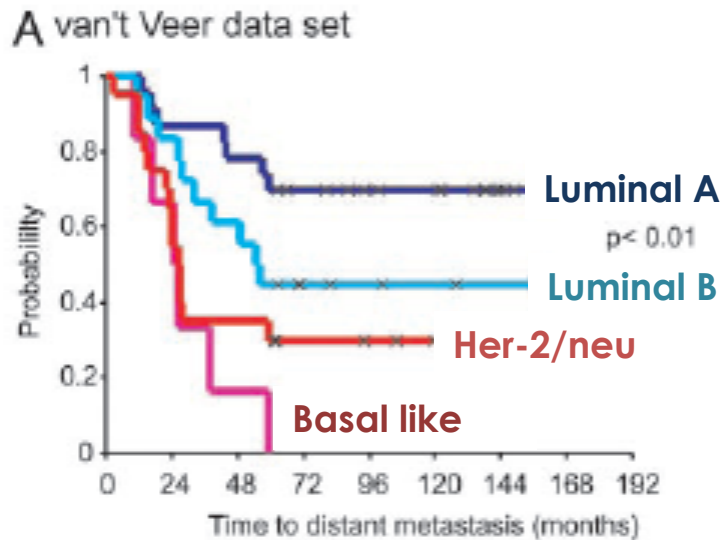
P Progression

Fulv Fulvestrant

Exem Exemestan

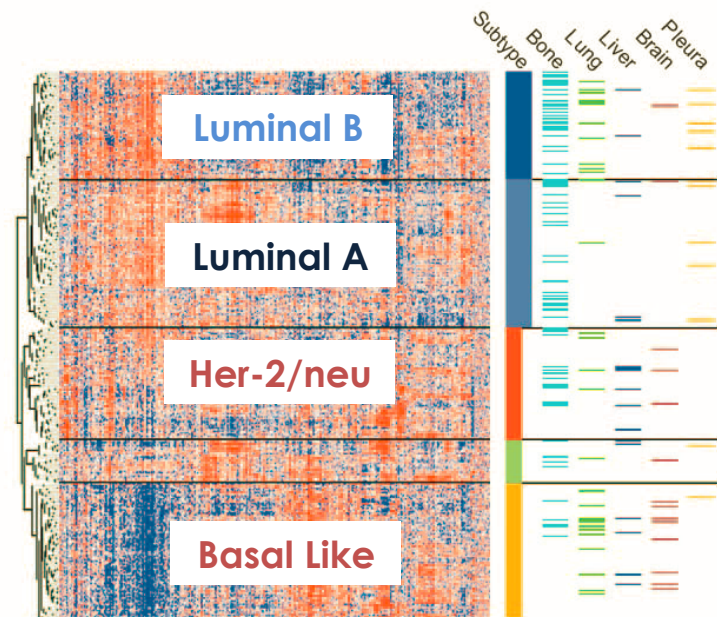
Die Anti-Hormontherapie wird bei allen Gruppen begleitet von Equizym/Prof. Beuth, Köln

Molekulare Techniken haben das Verständnis von Brustkrebs verändert



Sorlie et al, PNAS 2001

Überleben
der molekularen Subtypen
ist signifikant unterschiedlich



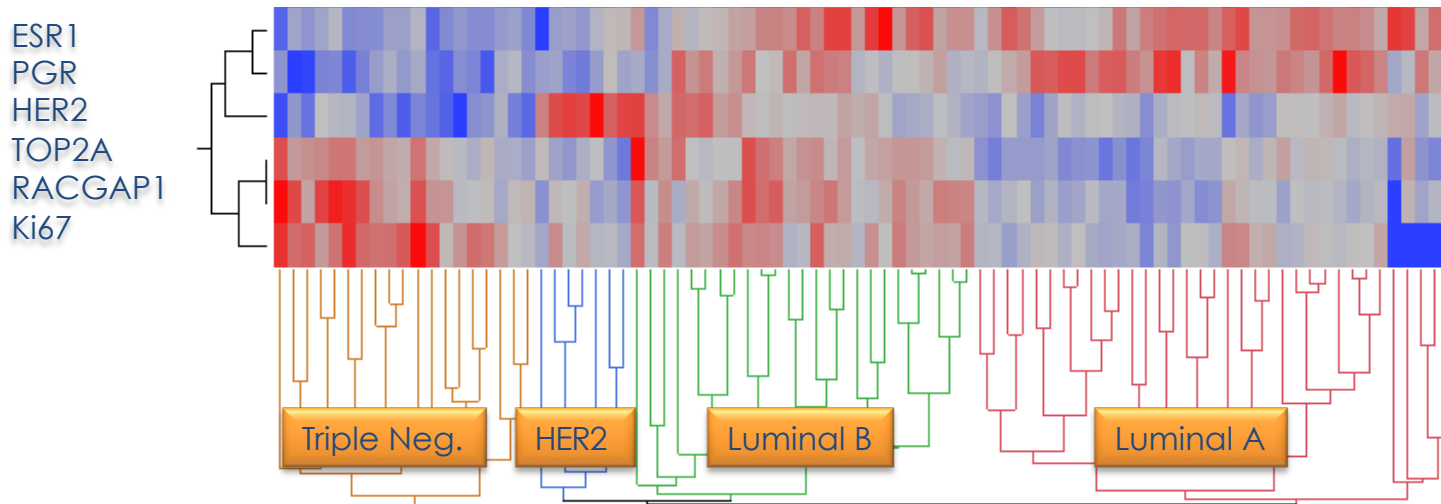
Smid et al., Cancer Res 2008

Metastasierungsverhalten
der molekularen Subtypen
ist signifikant unterschiedlich

Molekulare Subtypisierung in Zentralpathologie - mRNA Analyse mittels „MammaTYPER“ Test



MammaTYPER - Clustering der Subtypen in Validierungsstudie



Probenlogistik

- 2 x 10 µm Schnitt des formalinfixierten Paraffingewebes
- Versand auf Glasobjektträger oder im Plasikröhrchen bei Raumtemperatur
- Extraktion der RNA und RT-qPCR aus prätherapeutischen FFPE Stanzbiospien
- RT-qPCR von ESR1, PGR, HER2, Ki67, RACGAP1
- Subtypisierung mittels einfachem Algorithmus auf Basis prädefinierter Cut-Offs

*Schneeweiss, A., Marme, F., Ruiz, A., Manikhas, A. G., Bottini, A., Wolf, M., Sinn, H. P., et al. (2011). A randomized phase II trial of doxorubicin plus pemetrexed followed by docetaxel versus doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel as neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Annals of Oncology*, 22(3), 609–617

Prognostische Aussagekraft des MammaTYPER - Überleben unterschiedlich je nach Subtyp

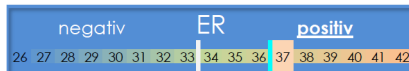
M00070-12 (B272) Paraffingewebe (H12/04129)

Molekularbiologisches Ergebnis
MammaTYPER

25.06.2012

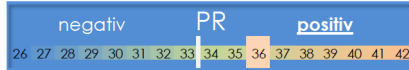
Molekularer Subtyp:
Luminal A Tumor

Hormonrezeptoren



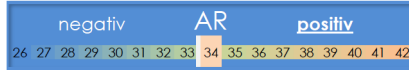
Biologische Funktion:
Differenzierung und Wachstum von Zellen
Therapeutische Option:
Tamoxifen, Aromatase-Inhibitoren, Faslodex

Sehr stark Östrogenrezeptor-positiver Tumor
(ESR1 = 37.72 / 13.1 fach über Grenzwert)



Biologische Funktion:
Differenzierung und Wachstum von Zellen
Therapeutische Option:
MPA, Anti-Progestine*

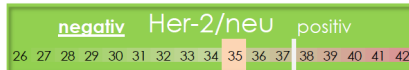
Stark Progesteronrezeptor-positiver Tumor
(PGR = 36.60 / 6.1 fach über Grenzwert)



Biologische Funktion:
Differenzierung und Wachstum von Zellen
Therapeutische Option:
Anti-Androgene

Schwach Androgenrezeptor-positiver Tumor
(AR = 34.84 / 1.8 fach über Grenzwert)

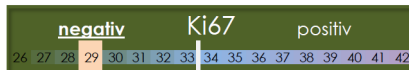
Genomische Veränderungen auf Chromosom 17



Biologische Funktion:
Wanderung und Wachstum von Zellen
Therapeutische Option:
Trastuzumab, Perifuzumab*, Lapatinib

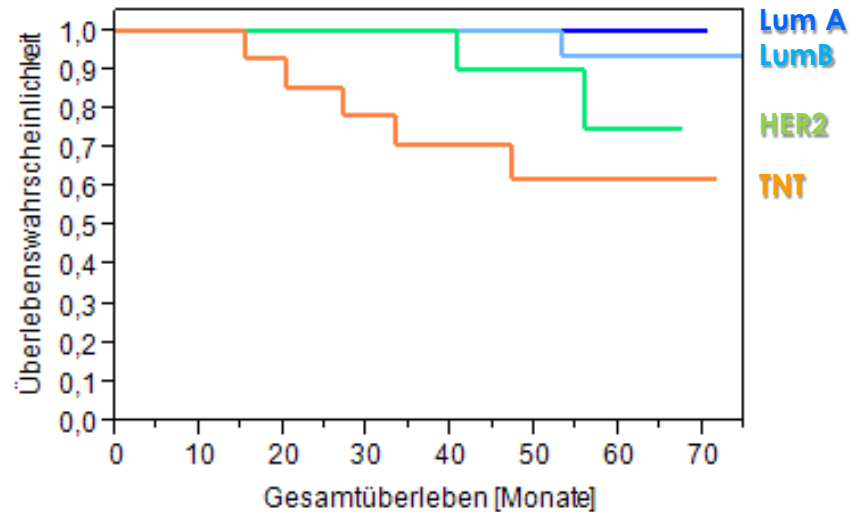
Deutlich Her-2/neu-negativer Tumor
(ERBB2 = 35.51 / 5.6 fach unter Grenzwert)

Zellteilungsaktivität



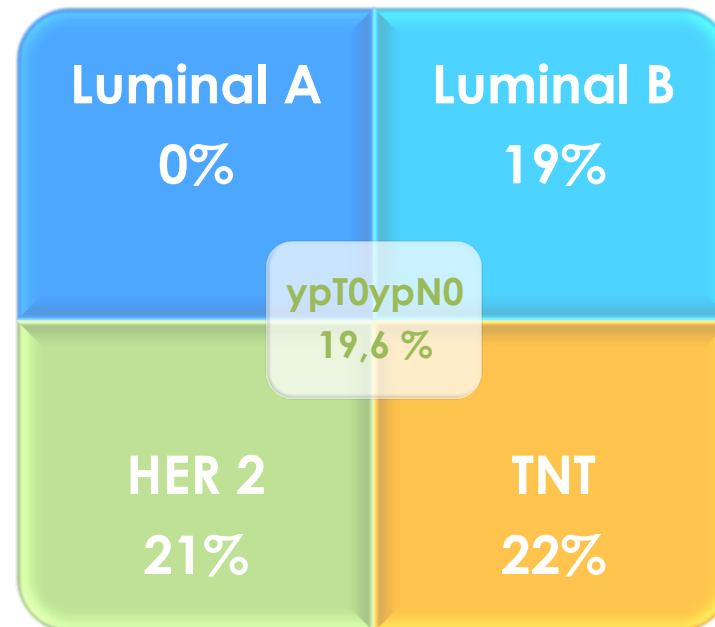
Biologische Funktion:
Trennung der Tochterzellen bei Zellteilung
Therapeutische Option:
ggf. intensivierte Nachsorge

Schwach zellteilungsaktiver Tumor
(Ki67 = 29.54 / 22.1 fach unter Grenzwert)



Validierung der prognostischen Aussagekraft

Prädiktive Aussagekraft des MammaTYPER - Chemo-Ansprechen unterschiedlich je nach Subtyp



Validierung der prädiktiven Aussagekraft

Molekulare Subtypisierung

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.

Sotiriou C & Puztai L. Gene-expression signatures and breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 8: 790-800.

Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW. Subtypes of breast cancer show preferential site of metastasis. Cancer Res. 2008 May 1;68(9):3108-14.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1736-47.

Noske A, Loibl S, Darb-Esfahani S, Roller M, Kronenwett R, Müller BM, Steffen J, von Toerne C, Wirtz R, Baumann I, Hoffmann G, Heinrich G, Grasshoff ST, Ulmer HU, Denkert C, von Minckwitz G. Comparison of different approaches for assessment of HER2 expression on protein and mRNA level: prediction of chemotherapy response in the neoadjuvant GeparTrio trial (NCT00544765). Breast Cancer Res Treat. 2011 Feb; 126(1): 109-17. Epub 2010 Dec 29.

Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki AG, Kalogeras KT, Tzaida O, Batistatou A, Kronenwett R, Wirtz RM, Bobos M, Timotheadou E, Soupos N, Pentheroudakis G, Gogas H, Vlachodimitropoulos D, Polychronidou G, Aravantinos G, Koutras A, Christodoulou C, Pectasides D, Arapantoni P. HER2 and TOP2A in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant epirubicine-based dose-dense sequential chemotherapy. J Transl Med 2012 Jan 12;10(1):10.

Aigner J, Schneeweiss A, Marme F, Sohn C, Eidt S, Altevogt HP, Sinn P, Wirtz RM. Molekulare Subtypisierung auf mRNA Basis prädiziert Therapieansprechen und Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie. Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2012; 9 -A2.

Sinn HP, Keller M, Waldburger N, Schneeweiss A, Wirtz R. Evaluation of tumor proliferation and hormone receptor status in breast cancer. Comparison of quantitative real time PCR, Image analysis of IHC, and visual scoring. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2012; SO-024.

Denkert C, Huober J, Loibl S, Prinzler J, Kronenwett R, Darb-Esfahani S, Brase JC, Solbach C, Mehta K, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Reinisch M, Hansmann ML, Tesch H, von Minckwitz G, Untch M. HER2 and ESR1 mRNA expression levels and response to neoadjuvant trastuzumab plus chemotherapy in patients with primary breast cancer. Breast Cancer Res. 2013 Feb 7;15(1):R11.



Literatur & Publikationen

Standard Therapie

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.

Sotiriou C & Pusztai L. Gene-expression signatures and breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 8: 790-800.

Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW. Subtypes of breast cancer show preferential site of metastasis. Cancer Res. 2008 May 1;68(9):3108-14.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1736-47.

Noske A, Loibl S, Darb-Esfahani S, Roller M, Kronenwett R, Müller BM, Steffen J, von Toerne C, Wirtz R, Baumann I, Hoffmann G, Heinrich G, Grasshoff ST, Ulmer HU, Denkert C, von Minckwitz G. Comparison of different approaches for assessment of HER2 expression on protein and mRNA level: prediction of chemotherapy response in the neoadjuvant GeparTrio trial (NCT00544765). Breast Cancer Res Treat. 2011 Feb; 126(1): 109-17. Epub 2010 Dec 29.

Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki AG, Kalogeras KT, Tzaida O, Batistatou A, Kronenwett R, Wirtz RM, Bobos M, Timotheadou E, Soupos N, Pentheroudakis G, Gogas H, Vlachodimitropoulos D, Polychronidou G, Aravantinos G, Koutras A, Christodoulou C, Pectasides D, Arapantoni P. HER2 and TOP2A in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant epirubicine-based dose-dense sequential chemotherapy. J Transl Med 2012 Jan 12;10(1):10.

Aigner J, Schneeweiss A, Marme F, Sohn C, Eidt S, Altevogt HP, Sinn P, Wirtz RM. Molekulare Subtypisierung auf mRNA Basis prädiziert Therapieansprechen und Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie. Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2012; 9 -A2.

Sinn HP, Keller M, Waldburger N, Schneeweiss A, Wirtz R. Evaluation of tumor proliferation and hormone receptor status in breast cancer. Comparison of quantitative real time PCR, Image analysis of IHC, and visual scoring. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2012; SO-024.

Denkert C, Huober J, Loibl S, Prinzler J, Kronenwett R, Darb-Esfahani S, Brase JC, Solbach C, Mehta K, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Reinisch M, Hansmann ML, Tesch H, von Minckwitz G, Untch M. HER2 and ESR1 mRNA expression levels and response to neoadjuvant trastuzumab plus chemotherapy in patients with primary breast cancer. Breast Cancer Res. 2013 Feb 7;15(1):R11.

Experimentelle Therapie

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.

Sotiriou C & Pusztai L. Gene-expression signatures and breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 8: 790-800.

Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW. Subtypes of breast cancer show preferential site of metastasis. Cancer Res. 2008 May 1;68(9):3108-14.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1736-47.

Noske A, Loibl S, Darb-Esfahani S, Roller M, Kronenwett R, Müller BM, Steffen J, von Toerne C, Wirtz R, Baumann I, Hoffmann G, Heinrich G, Grasshoff ST, Ulmer HU, Denkert C, von Minckwitz G. Comparison of different approaches for assessment of HER2 expression on protein and mRNA level: prediction of chemotherapy response in the neoadjuvant GeparTrio trial (NCT00544765). Breast Cancer Res Treat. 2011 Feb; 126(1): 109-17. Epub 2010 Dec 29.

Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki AG, Kalogeras KT, Tzaida O, Batistatou A, Kronenwett R, Wirtz RM, Bobos M, Timotheadou E, Soupos N, Pentheroudakis G, Gogas H, Vlachodimitropoulos D, Polychronidou G, Aravantinos G, Koutras A, Christodoulou C, Pectasides D, Arapantoni P. HER2 and TOP2A in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant epirubicine-based dose-dense sequential chemotherapy. J Transl Med 2012 Jan 12;10(1):10.

Aigner J, Schneeweiss A, Marme F, Sohn C, Eidt S, Altevogt HP, Sinn P, Wirtz RM. Molekulare Subtypisierung auf mRNA Basis prädiziert Therapieansprechen und Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie. Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2012; 9 -A2.

Sinn HP, Keller M, Waldburger N, Schneeweiss A, Wirtz R. Evaluation of tumor proliferation and hormone receptor status in breast cancer. Comparison of quantitative real time PCR, Image analysis of IHC, and visual scoring. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2012; SO-024.

Denkert C, Huober J, Loibl S, Prinzler J, Kronenwett R, Darb-Esfahani S, Brase JC, Solbach C, Mehta K, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Reinisch M, Hansmann ML, Tesch H, von Minckwitz G, Untch M. HER2 and ESR1 mRNA expression levels and response to neoadjuvant trastuzumab plus chemotherapy in patients with primary breast cancer. Breast Cancer Res. 2013 Feb 7;15(1):R11.

Komplementäre Therapie/Psychoonkologie

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-52.

Sotiriou C & Pusztai L. Gene-expression signatures and breast cancer. N Engl J Med 2009; 360: 8: 790-800.

Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW. Subtypes of breast cancer show preferential site of metastasis. Cancer Res. 2008 May 1;68(9):3108-14.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1736-47.

Noske A, Loibl S, Darb-Esfahani S, Roller M, Kronenwett R, Müller BM, Steffen J, von Toerne C, Wirtz R, Baumann I, Hoffmann G, Heinrich G, Grasshoff ST, Ulmer HU, Denkert C, von Minckwitz G. Comparison of different approaches for assessment of HER2 expression on protein and mRNA level: prediction of chemotherapy response in the neoadjuvant GeparTrio trial (NCT00544765). Breast Cancer Res Treat. 2011 Feb; 126(1): 109-17. Epub 2010 Dec 29.

Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki AG, Kalogeras KT, Tzaida O, Batistatou A, Kronenwett R, Wirtz RM, Bobos M, Timotheadou E, Soupos N, Pentheroudakis G, Gogas H, Vlachodimitropoulos D, Polychronidou G, Aravantinos G, Koutras A, Christodoulou C, Pectasides D, Arapantoni P. HER2 and TOP2A in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant epirubicine-based dose-dense sequential chemotherapy. J Transl Med 2012 Jan 12;10(1):10.

Aigner J, Schneeweiss A, Marme F, Sohn C, Eidt S, Altevogt HP, Sinn P, Wirtz RM. Molekulare Subtypisierung auf mRNA Basis prädiziert Therapieansprechen und Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie. Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2012; 9 -A2.

Sinn HP, Keller M, Waldburger N, Schneeweiss A, Wirtz R. Evaluation of tumor proliferation and hormone receptor status in breast cancer. Comparison of quantitative real time PCR, Image analysis of IHC, and visual scoring. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2012; SO-024.

Denkert C, Huober J, Loibl S, Prinzler J, Kronenwett R, Darb-Esfahani S, Brase JC, Solbach C, Mehta K, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Reinisch M, Hansmann ML, Tesch H, von Minckwitz G, Untch M. HER2 and ESR1 mRNA expression levels and response to neoadjuvant trastuzumab plus chemotherapy in patients with primary breast cancer. Breast Cancer Res. 2013 Feb 7;15(1):R11.