

# 26. Fortbildungssymposium der Frauenklinik

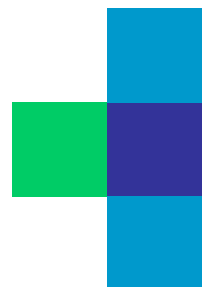
Die Frau mit Mammakarzinom  
im Jahre 2010:

Therapieplanung

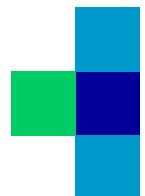
–

Gibt es eindeutige Kriterien?

**Universitätsklinikum  
Erlangen**



Verdacht Mammakarzinom:  
Am Anfang steht  
das Konzept,  
am Ende die Heilung!



# Der Verdacht Mammakarzinom

(Diagnostische Einschätzung Tumorgröße; Patholog. Tumornachweis und -eigenschaften;  
Alter/Menopausenstatus; Ausbreitungsdiagnostik; Wünsche der Patientin)

Interdisziplinäre Festlegung des Behandlungskonzeptes

Neoadjuvante med. Therapie

- Chemotherapie
- Antikörpertherapie
- (Anti-)Hormontherapie

Operative Therapie

- **Mamma**  
Brusterhaltung  
Brustentfernung  
prim./sek. Rekonstruktion

- **Lymphknoten**  
Selektive (Wächter-, SLN) bzw.  
Komplette (ALND) Extirpation

Interdisziplinäre Festlegung des Behandlungskonzeptes

Frühe/Erweiterte Adjuvante Therapie

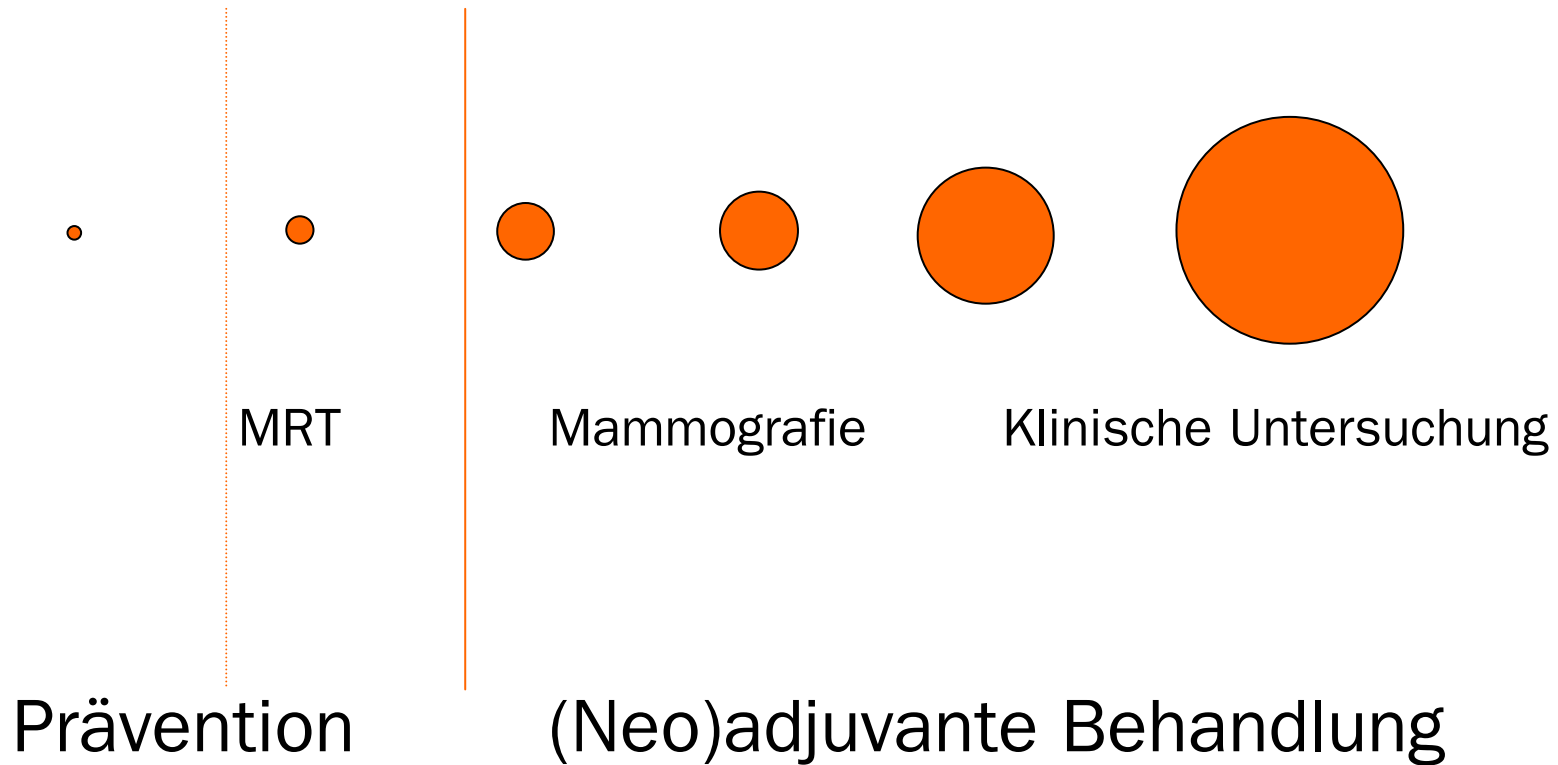
- Chemotherapie
- (Anti-)Hormontherapie
- Antikörpertherapie
- Bisphosphonattherapie
- Radiotherapie
- Kompl./alternative Therapie (CAM)

**Frau**

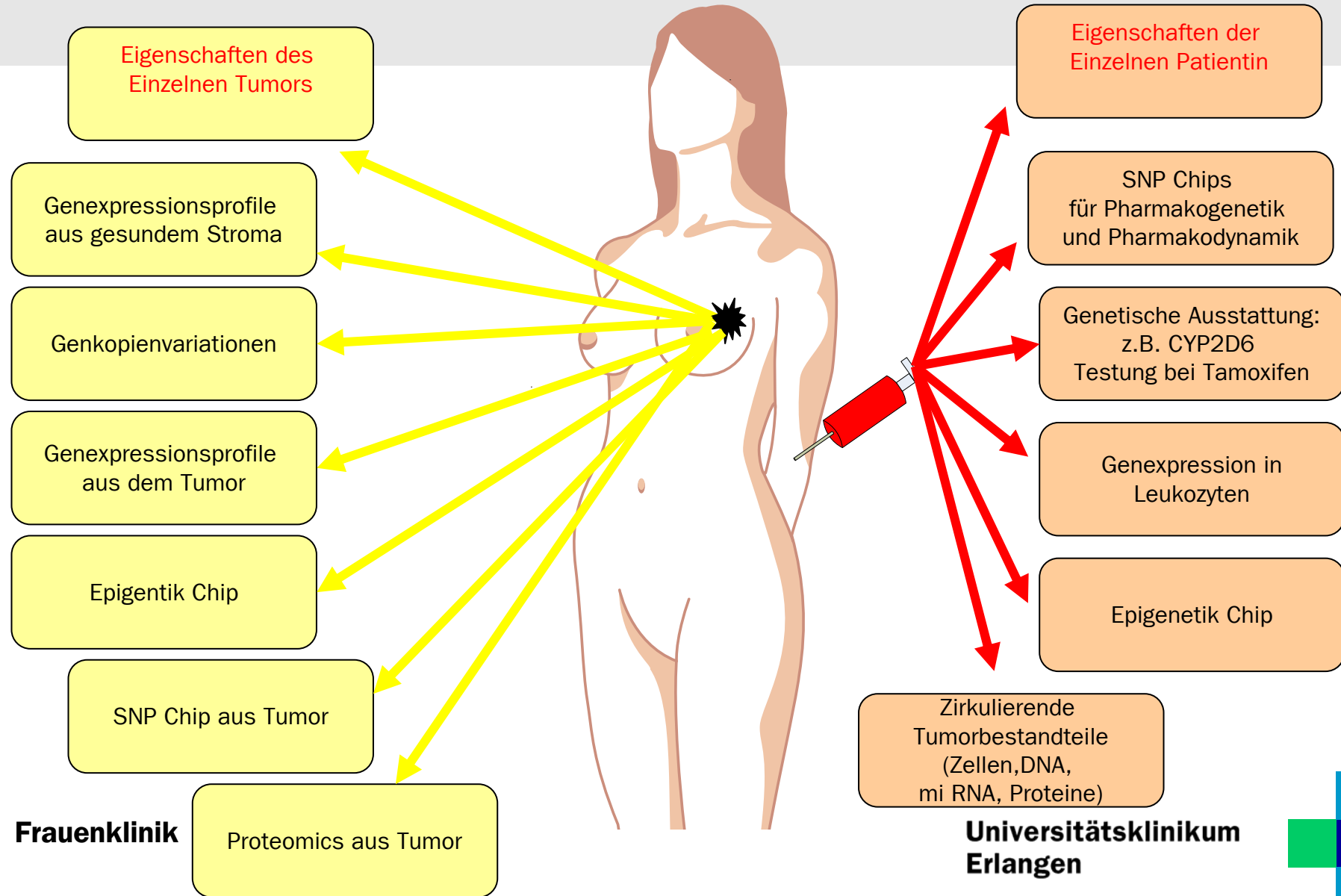


# Prämisse: Frühstmögliche Therapie!

Suche nach dem richtigen Therapiezeitpunkt!

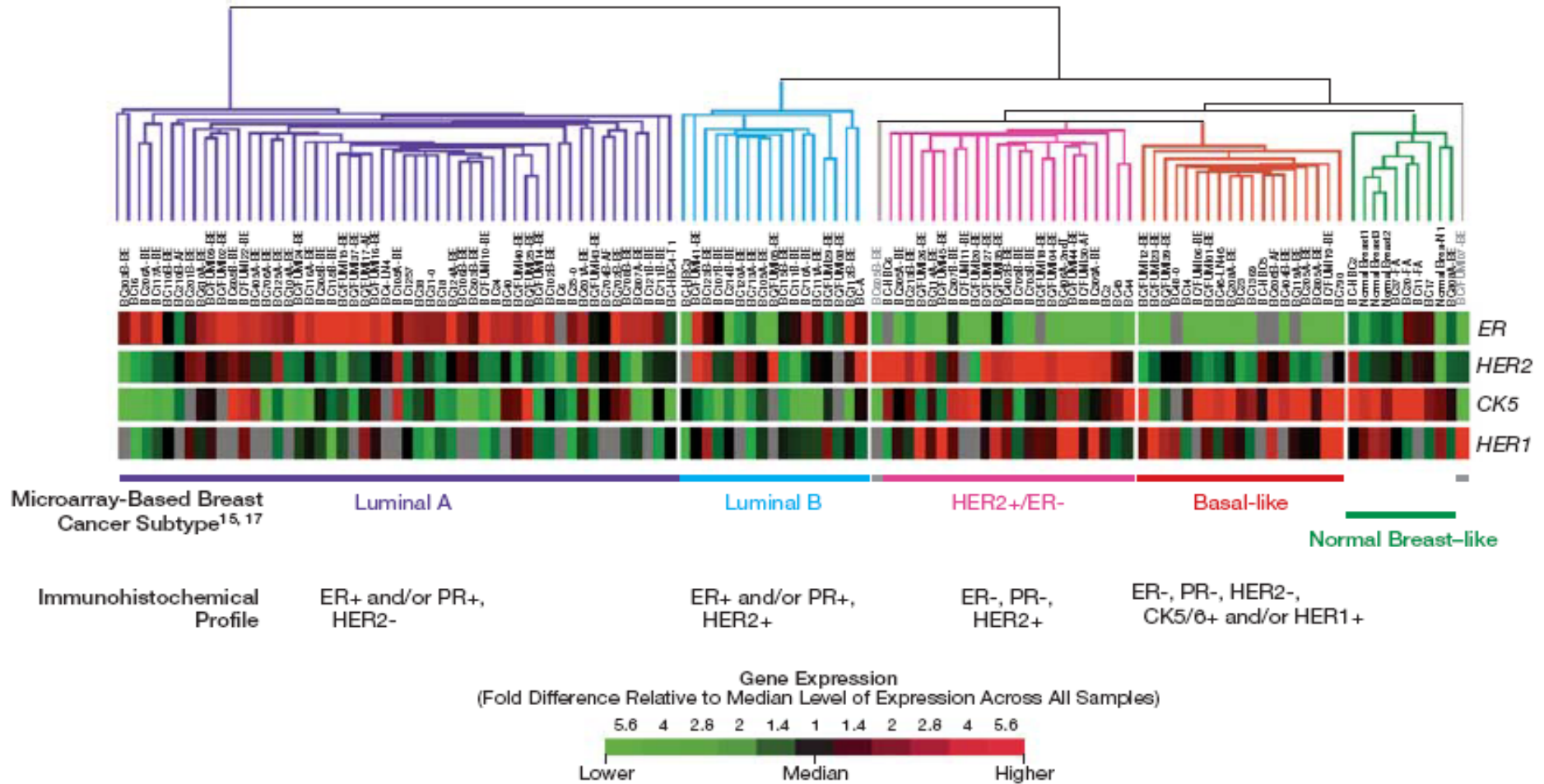


# Prämisse: Die Frau und Der Tumor!



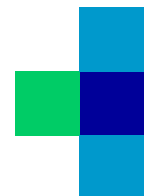
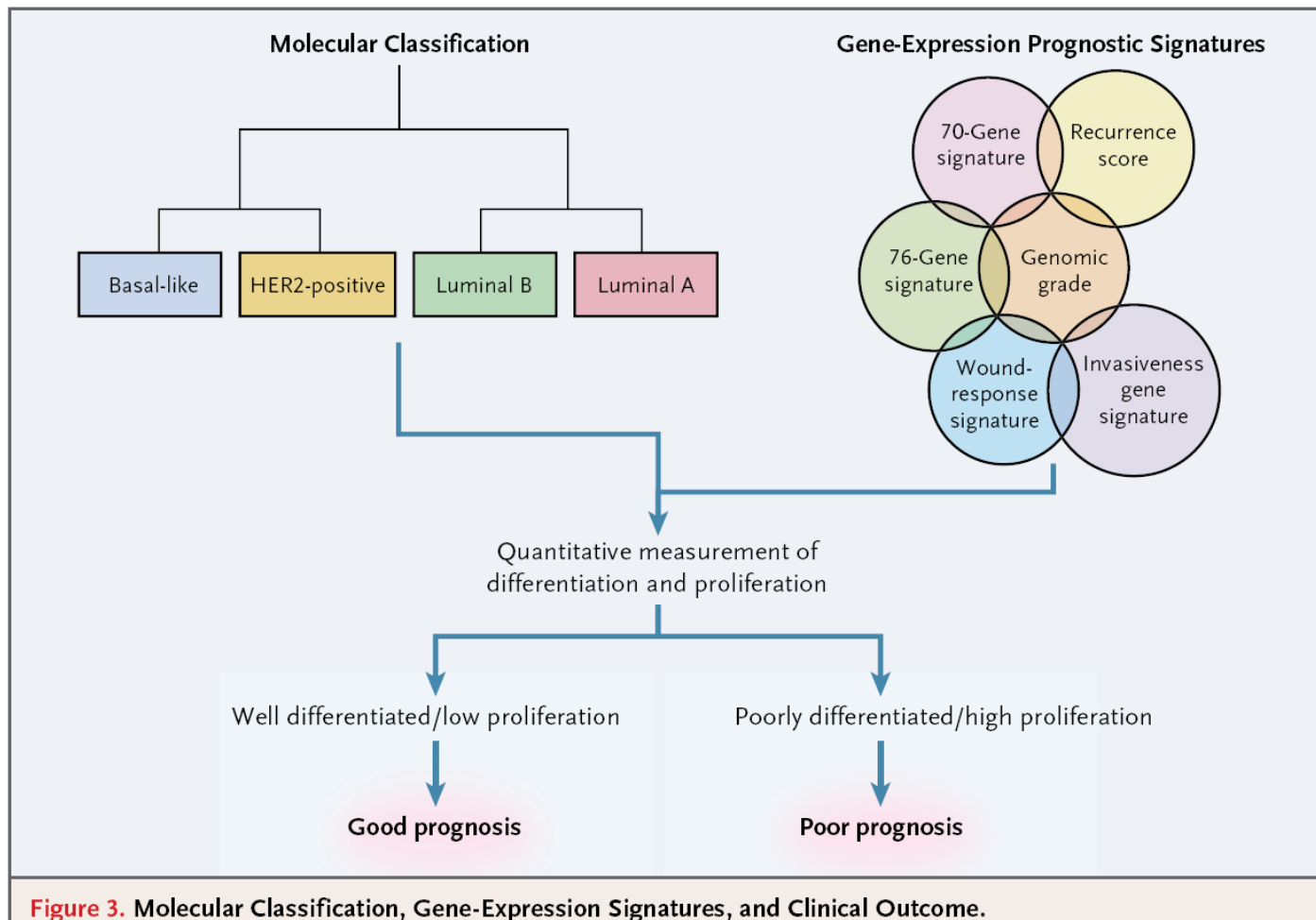
# Molekulare Klassifizierung

Carey LA et al., JAMA 2006; 295: 2492-2502



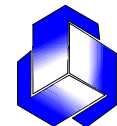
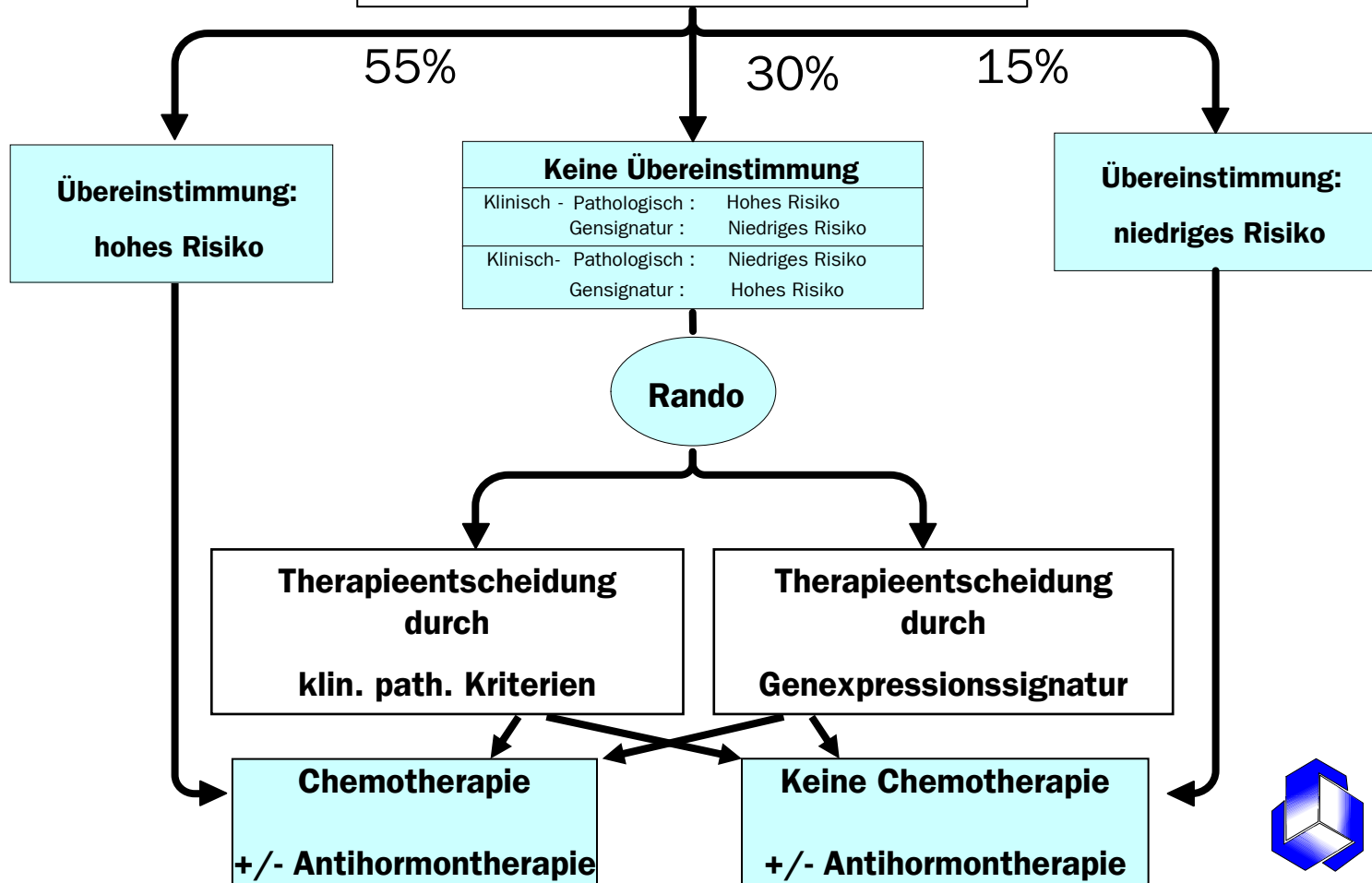
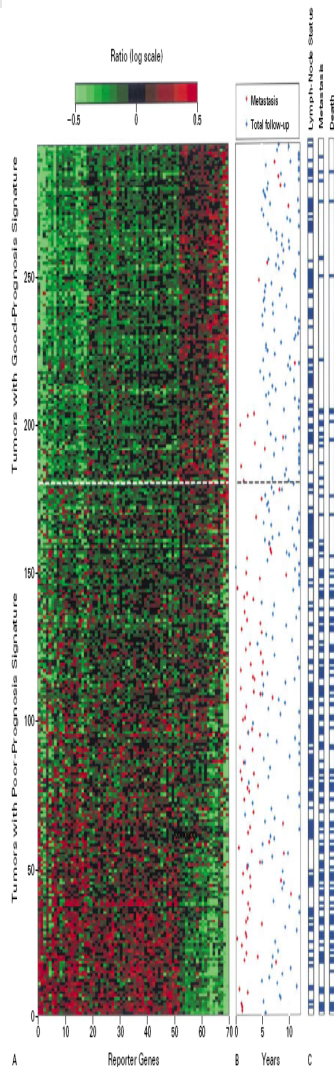
# Molekulare und genetische Klassifikation

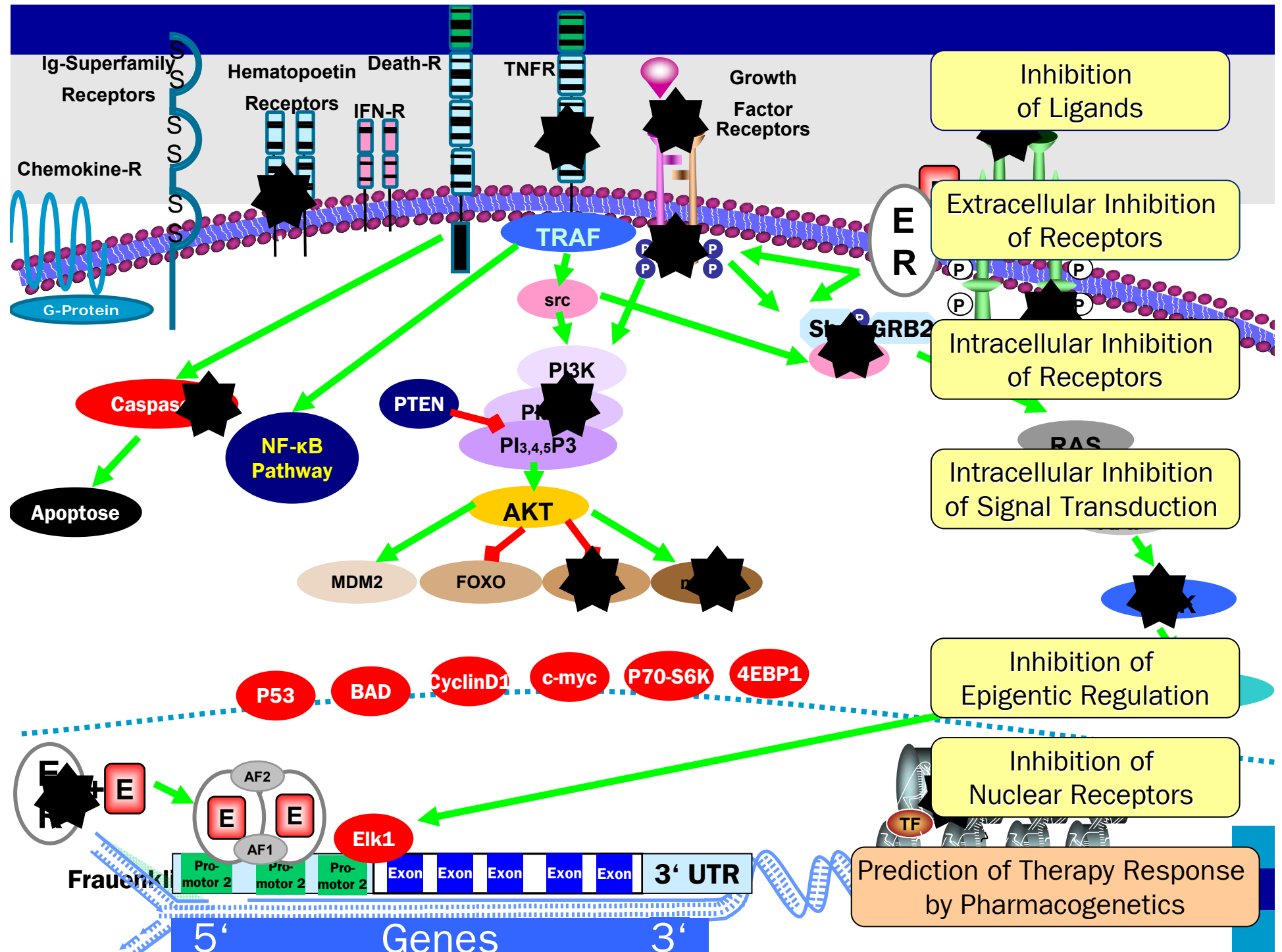
Sotirion C et al., NEJM 2009; 360: 790-800



# MINDACT-Studie

Beurteilung der Prognose anhand:  
klin. path. Kriterien (Adjuvant! Online)  
**und**  
der Amsterdam-70-Gensignatur





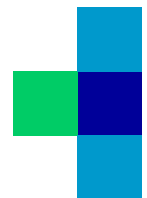
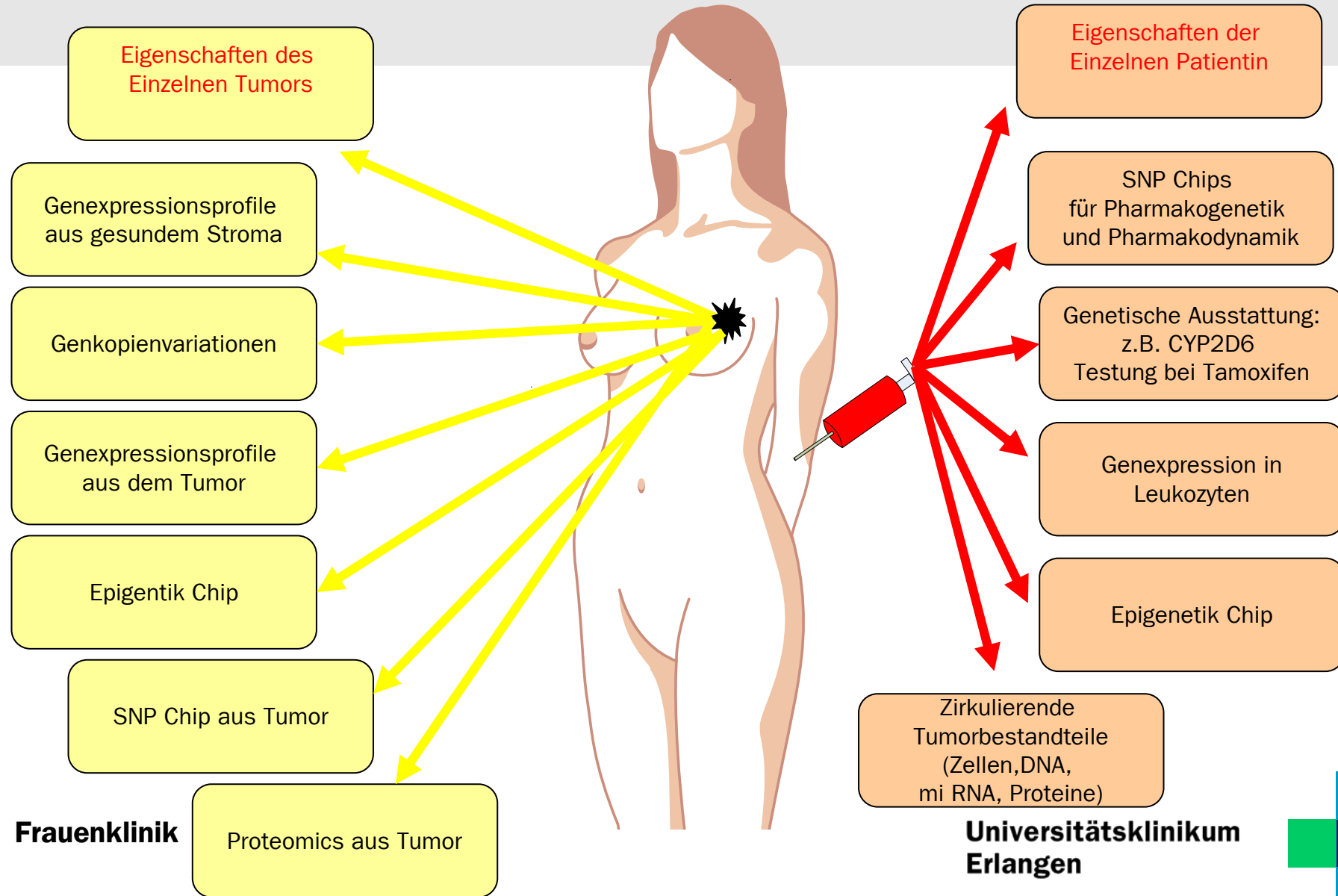
# Path to successful treatment ??

Examples of targeted anticancer therapies approved or in development		
General target	Specific target	Agent or approach
<b>Signal transduction</b>	Growth factor receptors ErbB1 (EGFR) ErbB2 (HER2) ErbB1 & ErbB2 IGFR Raf, KIT, FLT-3 (multiple) Ras	Erlotinib, Gefitinib Trastuzumab Lapatinib AMG479 Sorafenib Farnesyl transferase inhibitors
<b>Angiogenesis and metastasis</b>	VEGFR2 VEGF Matrix metalloproteinases Integrins	Sunitinib Bevacizumab AE-941 Humanised LM609 mAb
<b>Vaccines</b>	Her2neu MUC-1, CEA, Sialyt-tn	dHer2-AS15
<b>Cell cycle control</b>	Cyclin-dependent kinases mTOR	Flavopiridol Temsirolimus (CCI779) Everolimus (RAD001)/ Tacrolimus (ProGraf)
<b>Epigenetic Regulation</b>	Histone Deacetylase Inhibitors	LBH589

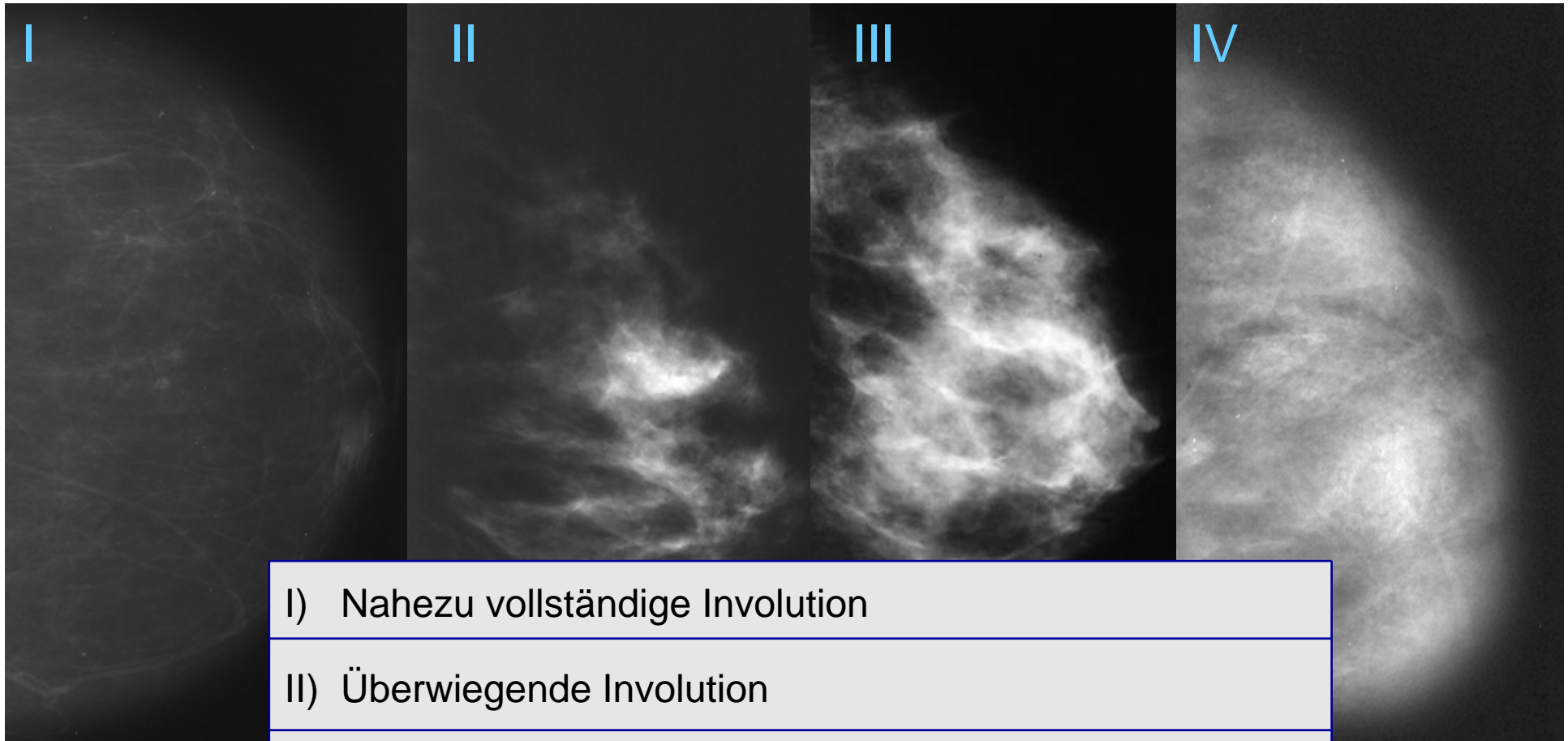
Fra



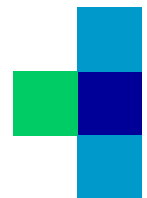
# Neue Prämisse: Die Frau und Der Tumor!



# Mammografische Dichte Brust-Typ (ACR™ ) - subjektives Assessment



- I) Nahezu vollständige Involution
- II) Überwiegende Involution
- III) Dichtes Drüsengewebe
- IV) Extreme Drüsenkörperdichte



# MG-Dichte und Größenbestimmung

Fasching et al. Eur J Radiol 2006;60:398-404

Präoperative Tumor-Größenbestimmung und damit Therapiekonzept von individuellen Faktoren abhängig (Kollektiv: n= 565):

z.B. MG-Dichte, Tu-Größe, in-situ-Komponente, Multifokalität

✚ Größenbestimmung in der MG:

bis zu **0,9 cm** Abweichung von tatsächlicher histologischer Tumorgroße bei MG-dichter Brust (ACR 4) ( $p < 0,001$ )

➡ Probleme:            1. Richtiges Therapiekonzept (neo-/adjuvant)?  
                              2. Richtige OP-Planung (Ausmaß)?

➡ Konsequenz:        Präoperative Anwendung der Sonographie!  
(bei MG-dichter Brust wesentliche Zunahme der Meßgenauigkeit!)



# MG-Dichte und Operationsfrequenz

Bani et al. Eur J Surg Oncol 2009;35:32-37

Analyse prospektiv dokumentiertes Kollektiv (n= 1241)  
mit ED Mammakarzinom zwischen 01/02 und 04/06:  
-> 565 Pat. konnten eingeschlossen werden

- ✚ Frauen mit einer MG-dichten Brust (ACR 4):  
3,6 fach (p=0,03) erhöhtes Risiko für Folge-OP's
- ✚ Identifikation von Frauen, bei denen mehrfache OP's  
notwendig sind (Subgruppe von 42 %!!! bei ACR 4)

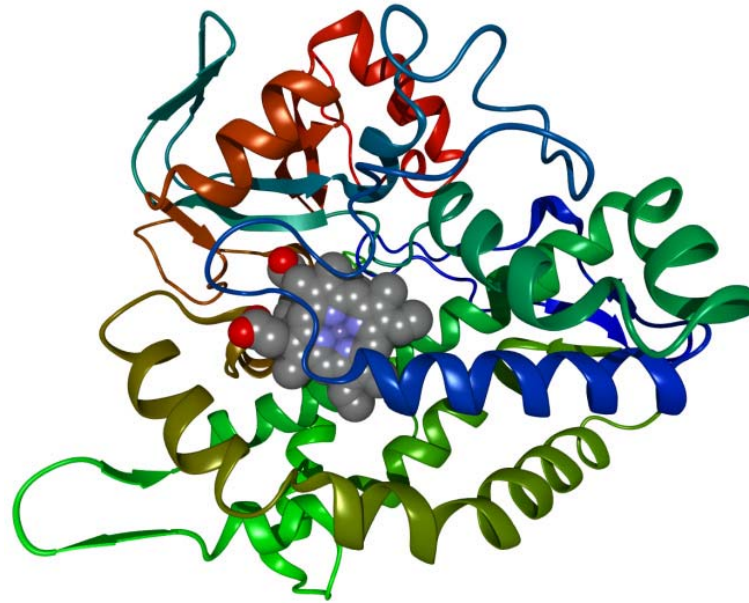
➡ Konsequenz: MRT zur operativen Planung?

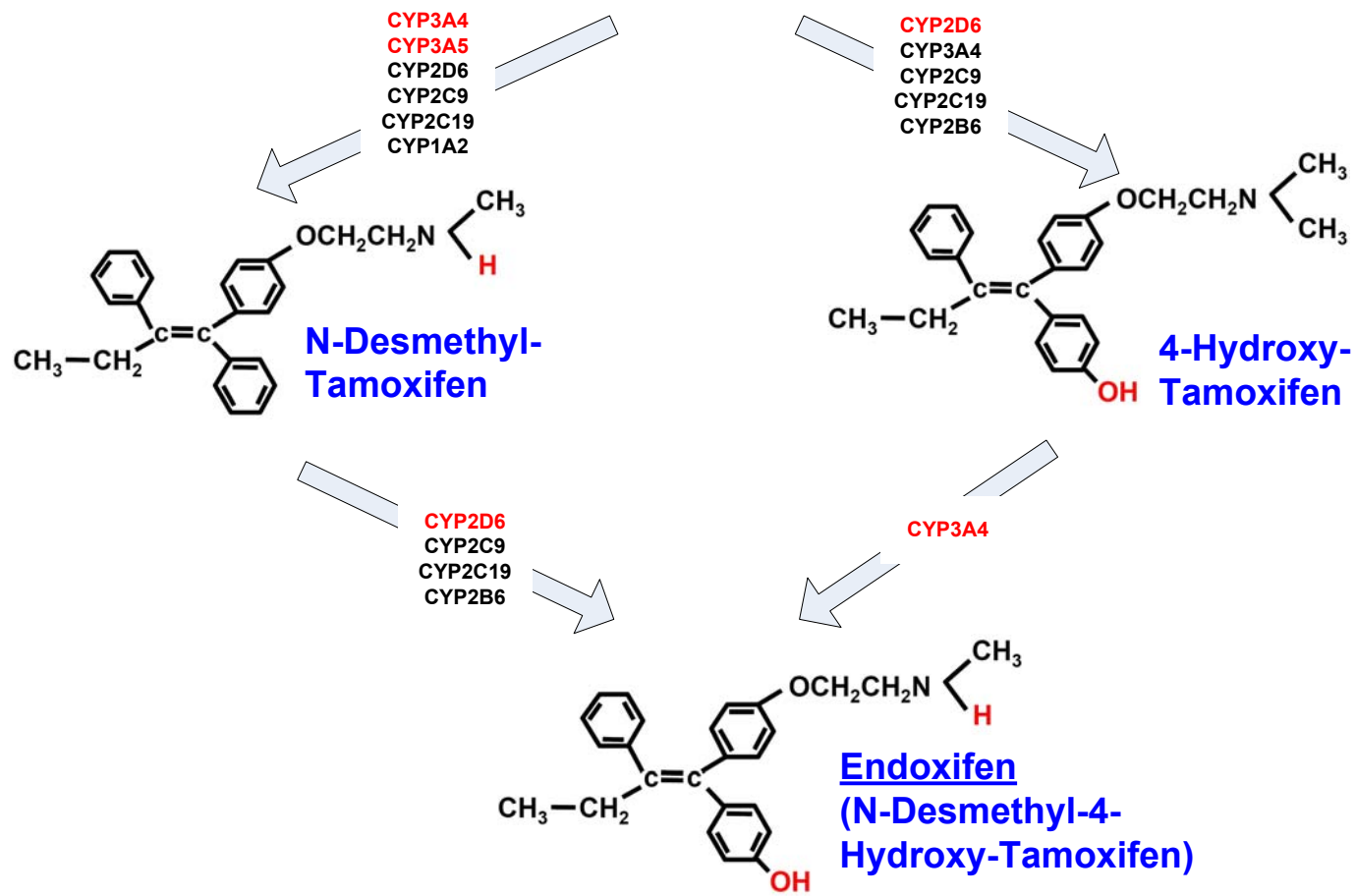
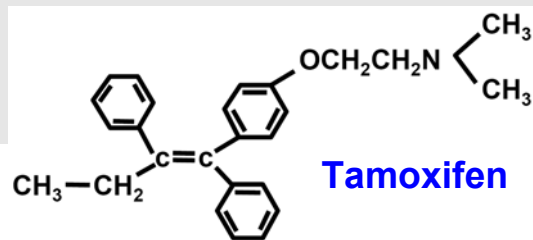
➡ Problem: Identifikation von genetischen Risikofaktoren?



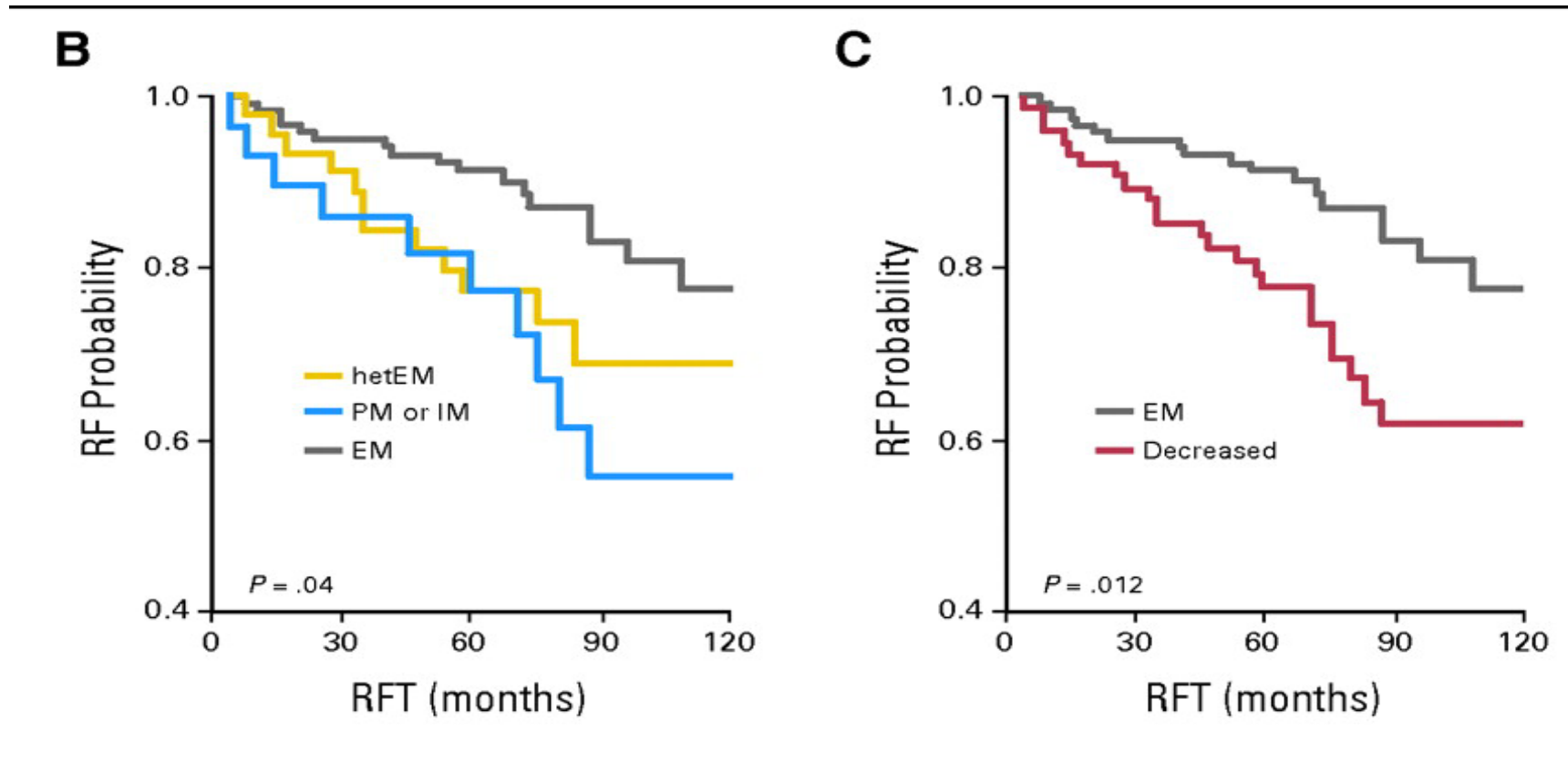
# Tamoxifen

## SNP-Analysen am Beispiel CYP2D6





# CYP2D6-Metabolismus



Schroth, W. et al. J Clin Oncol; 25:5187-5193 2007

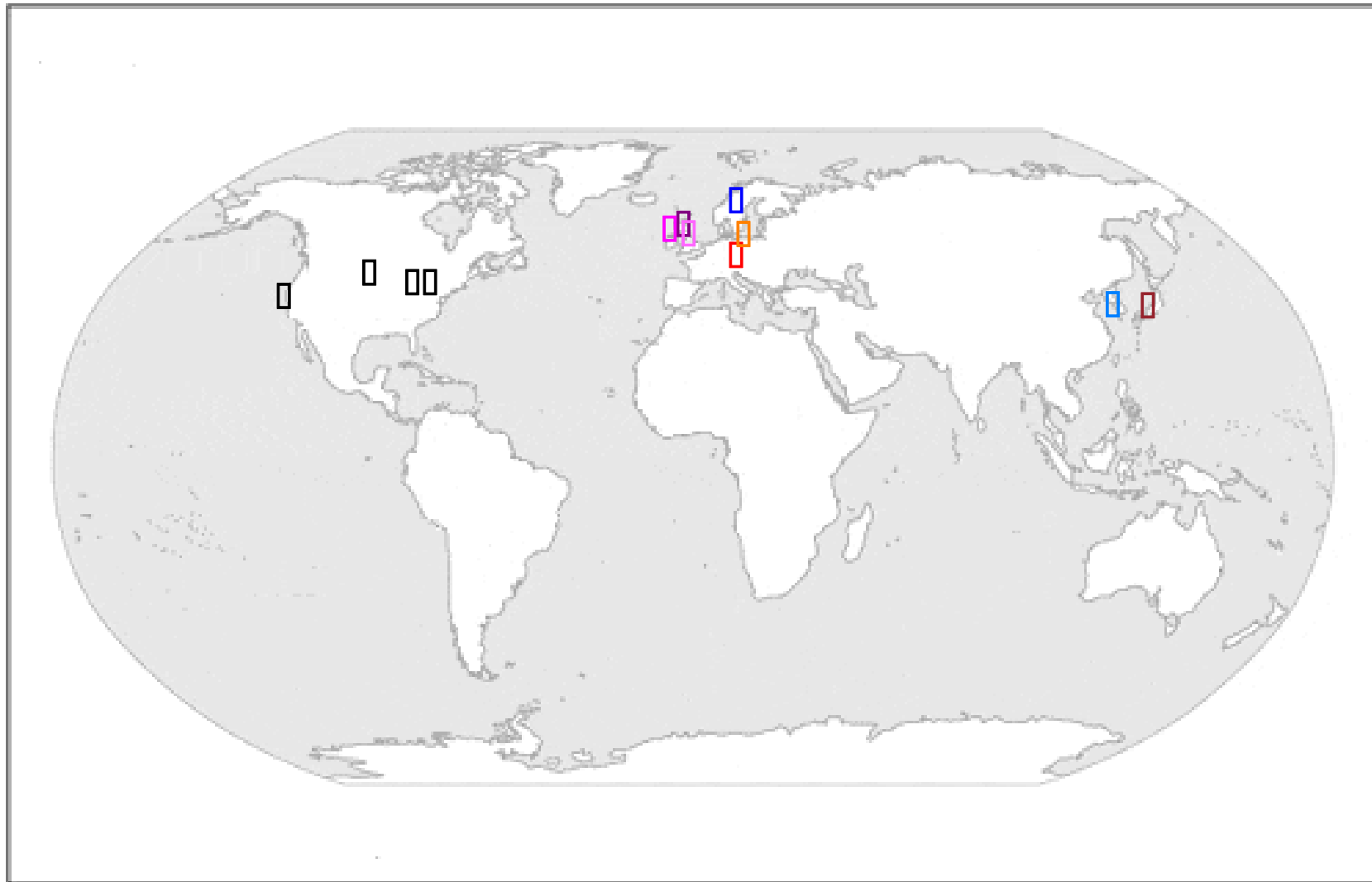
**Adjuvant Tamoxifen Treatment Outcome  
According to Cytochrome P450 2D6  
(CYP2D6) Phenotype  
in Early Stage Breast Cancer**

**MP Goetz, DA Berry, TE Klein**

*on behalf of*

*The International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium  
(ITPC)*

# ITPC Project Sites



□ Indiana, Mayo, RCPI, UCSF

□ Sweden

□□□ Belgium, Dundee, Manchester

□□ Germany & Austria

□ South Korea □ Japan

# Methods

- Requested patient data
  - tumor characteristics
  - genotype
    - *CYP2D6* genotype
      - null (\*3, \*4, \*5 and \*6)
      - reduced function (\*10, \*17 and \*41)
  - concomitant medication data
    - weak and potent *CYP2D6* inhibitors
  - recurrence information

# **2,880 Subjects included in ITPC Analysis**

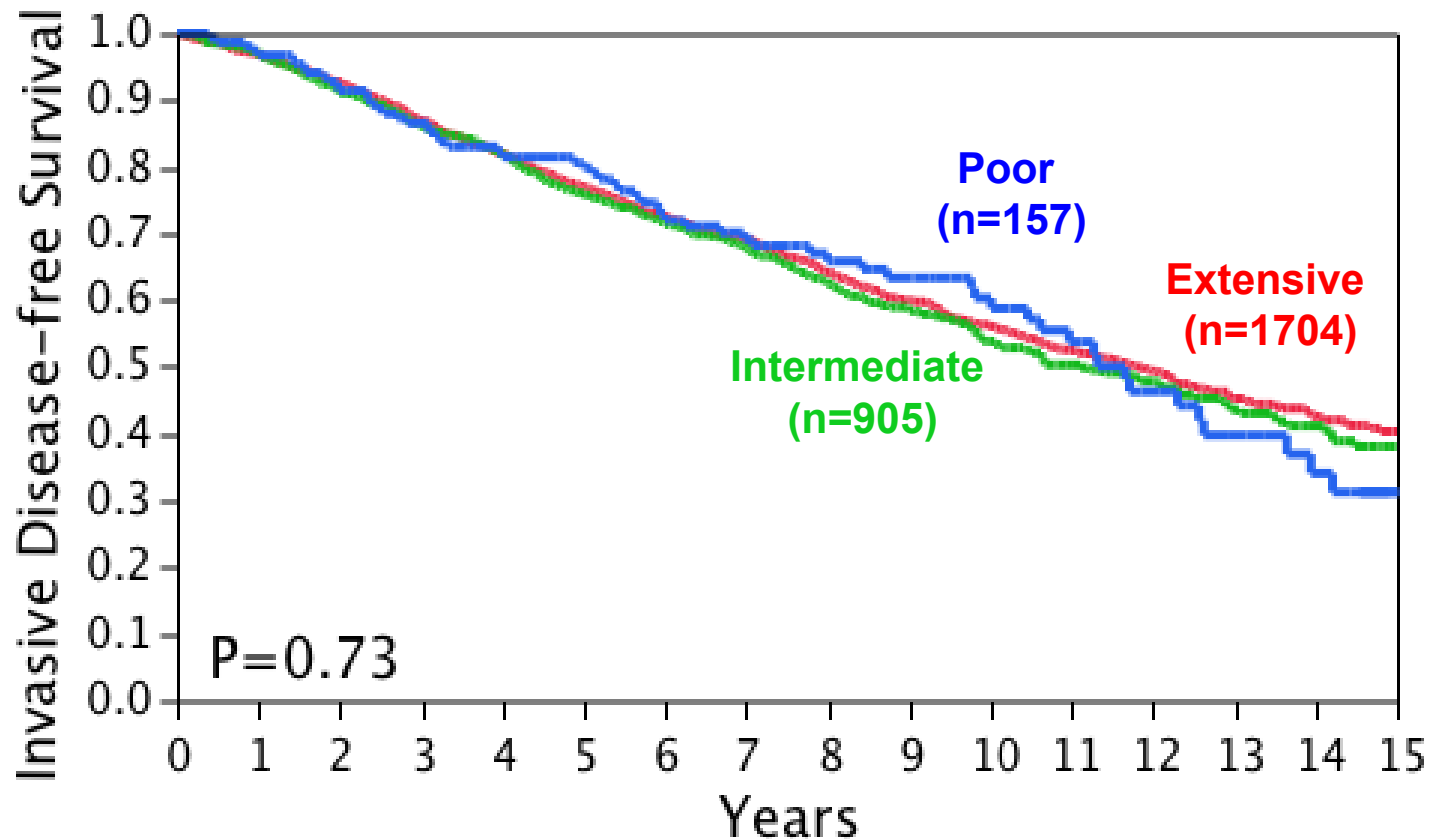
## **Reasons for Exclusion\*\***

- Collection bias (1,153)
- Disease follow-up data not available (535)
- Not ER positive (205)
- Non-tamoxifen drug given (297)
- Other\* (173)

**\*Other reasons: male, prior cancer hx, bilateral disease, metastasis at primary, vital status missing, unknown if tamoxifen given.**

**\*\*Subjects may be included in more than one category.**

# All Sites, IDFS by *CYP2D6* Metabolism



## Adjusting for positive nodes and project site

Factor	Hazard ratio	P-value
Project Site	--	<0.0001
Positive nodes (4 vs 0)	1.51	<0.0001
<i>CYP2D6</i> (Poor vs Ext)	1.07	0.51

# St. Gallen 2007 = St. Gallen 2009

Goldhirsch A et al., Ann Oncol 2007; 18: 1133-1144; Goldhirsch A et al., Ann Oncol 2009; 20: 1319-1329

Risk category	
Low risk <sup>a</sup>	<p><b>Node negative</b> AND <b>all</b> of the following features:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pT* ≤2 cm, AND</li> <li>Grade 1**, AND</li> <li>Absence of extensive peritumoral vascular invasion<sup>b</sup>, AND</li> <li>ER and/or PgR*** expressed<sup>c</sup>, AND</li> <li>HER2/<i>neu</i> gene neither overexpressed nor amplified<sup>d</sup>, AND</li> <li>Age ≥35 years</li> </ul>
Intermediate risk <sup>e</sup>	<p><b>Node negative</b> AND <b>at least one</b> of the following features:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pT* &gt;2 cm, OR</li> <li>Grade 2-3**, OR</li> <li>Presence of extensive peritumoral vascular invasion<sup>b</sup>, OR</li> <li>ER and PgR absent<sup>c</sup>, OR</li> <li>HER2/<i>neu</i> gene overexpressed or amplified<sup>d</sup>, OR</li> <li>Age &lt;35 years</li> </ul> <p><b>Node positive (1-3 involved nodes)</b> AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER and/or PgR expressed, AND</li> <li>HER2/<i>neu</i> gene neither overexpressed nor amplified<sup>d</sup></li> </ul>
High risk	<p><b>Node positive (1-3 involved nodes)</b> AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER and PgR absent, OR</li> <li>HER2/<i>neu</i> gene overexpressed or amplified<sup>d</sup></li> </ul> <p><b>Node positive (4 or more involved nodes)</b></p>

	Highly endocrine responsive <sup>a</sup>	Incompletely endocrine responsive <sup>a</sup>	Endocrine non-responsive <sup>a</sup>
HER2-negative	ET <sup>b</sup> (consider adding CT according to risk) <sup>c</sup>	ET <sup>b</sup> (consider adding CT according to risk) <sup>c</sup>	CT
HER2-positive	ET + Trastuzumab <sup>d,e</sup> + CT <sup>c</sup>	ET + Trastuzumab <sup>d,e</sup> + CT <sup>c</sup>	Trastuzumab <sup>d,e</sup> + CT



# Neue Prämisse: Die Frau und Der Tumor!

