

Van 'one size fits all' naar behandeling op maat



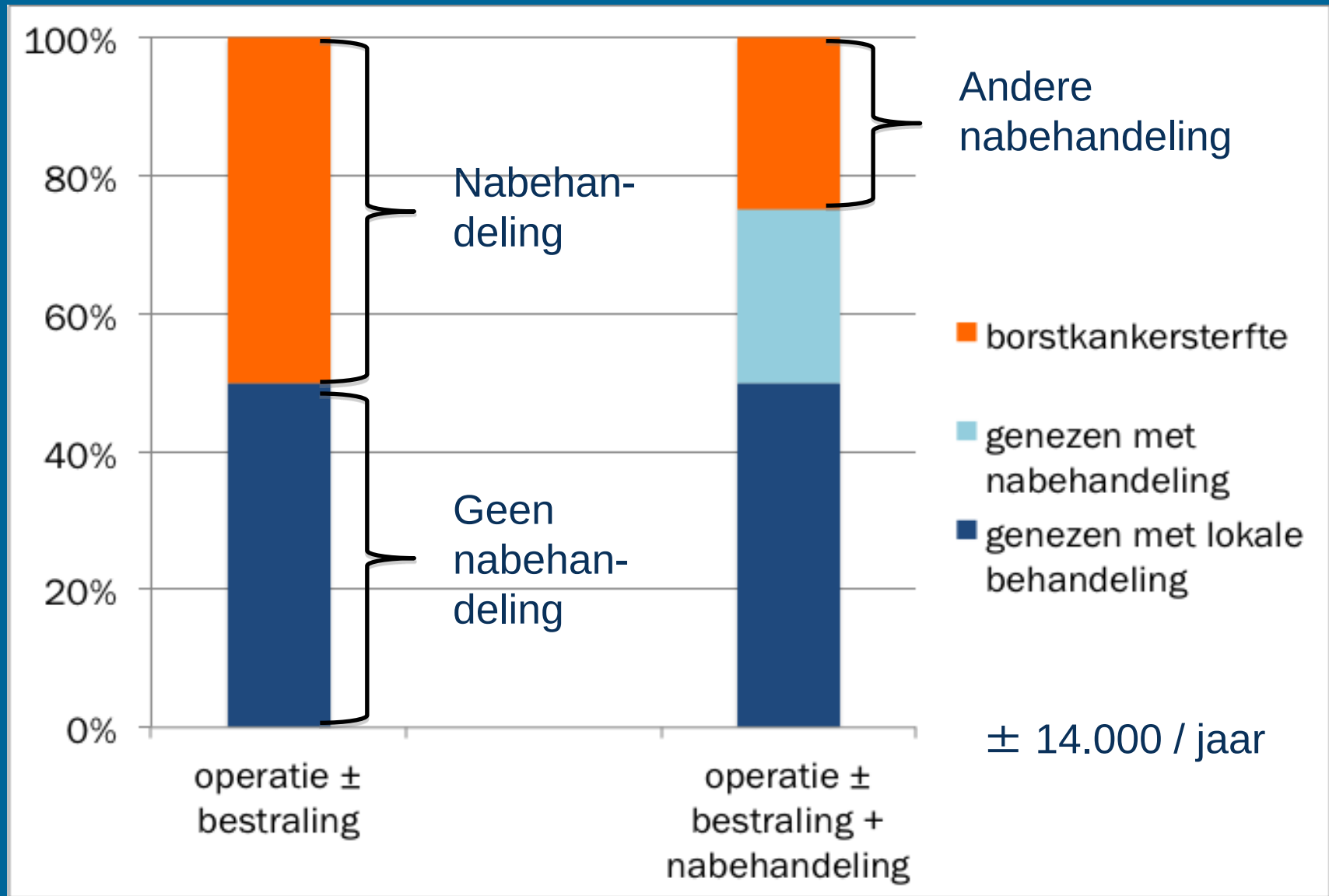
Prof. dr. Sabine Linn

Internist-oncoloog Antoni van Leeuwenhoek

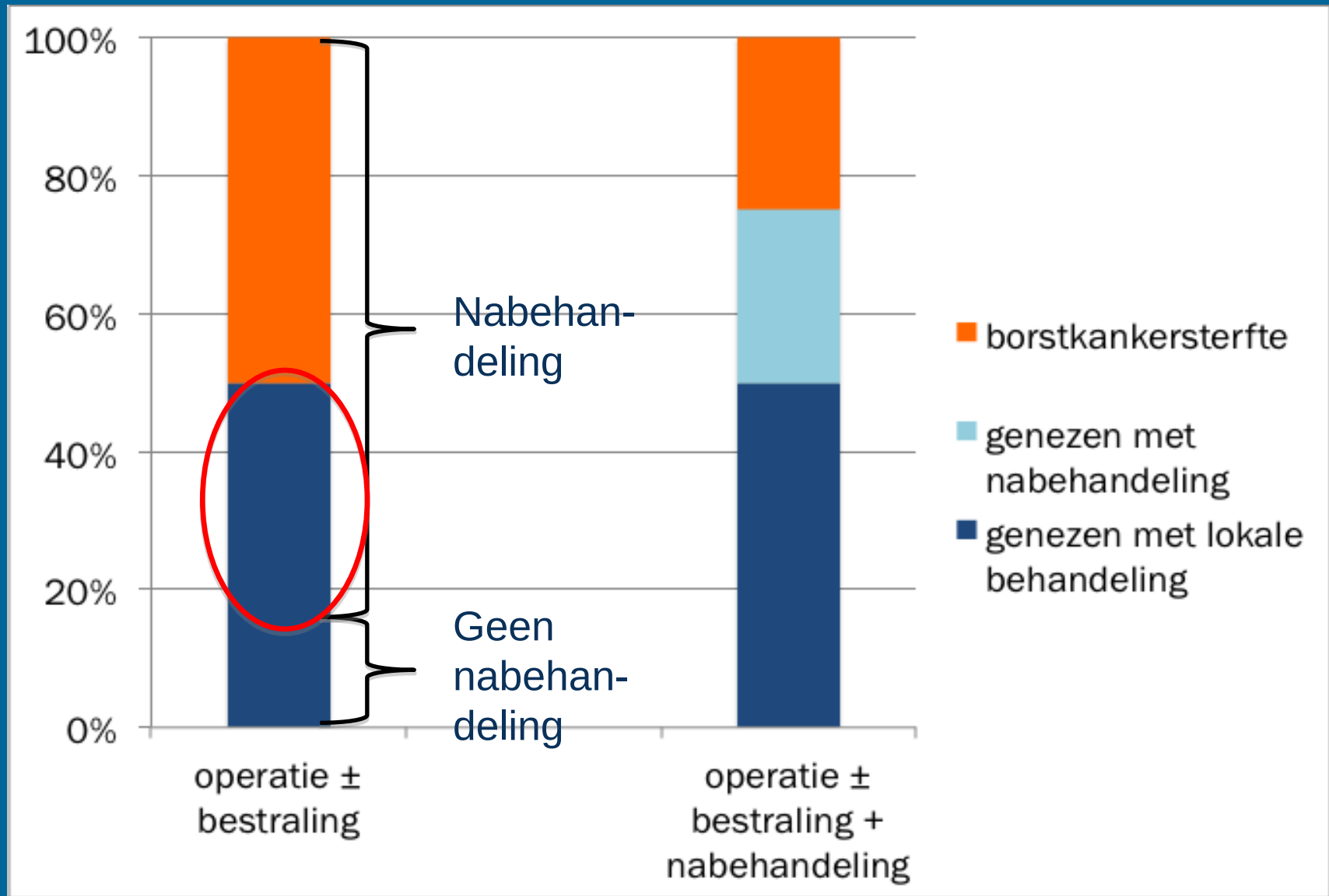
Groepsleider NKI, Amsterdam

Hoogleraar Translationele Oncologie – met focus op het
mammacarcinoom - UMC Utrecht

Borstkanker behandeling & uitkomst



Borstkanker behandeling & uitkomst





- Wie heeft nabehandeling nodig?
 - Verminder over- en onderbehandeling
 - ‘prognostische factoren’
- Welke soort behandeling?
 - Behandeling op maat; achilleshiel vd tumor
 - Nu one-size-fits-all nabehandeling
 - ‘predictieve factoren’



- Wie heeft nabehandeling nodig?
 - Verminder over- en onderbehandeling
 - ‘prognostische factoren’



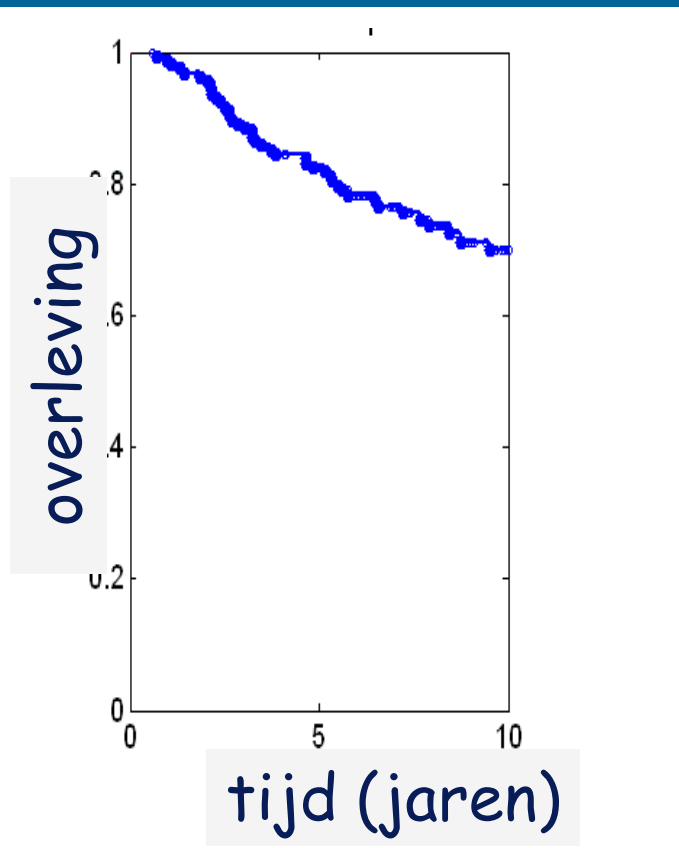
- Leeftijd patiënt
- Tumor grootte
- Aangetaste oksellymfklieren
- Agressiviteit tumorcellen
 - ‘graad’
 - Hormoonreceptor
 - HER2

Borstkanker - Overleving

Lymfkliernegatieve patienten



Kaplan-Meier Overlevingscurve



~30% sterven aan borstkanker

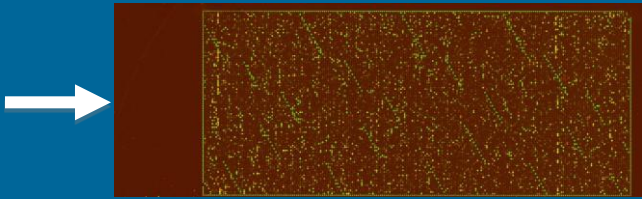
~70% overleven borstkanker

- 1) *Wie behandelen?*
- 2) *Hoe behandelen?*

Ontwikkelen prognostische test 'MammaPrint'



Tumoren met bekende klinische uitkomst



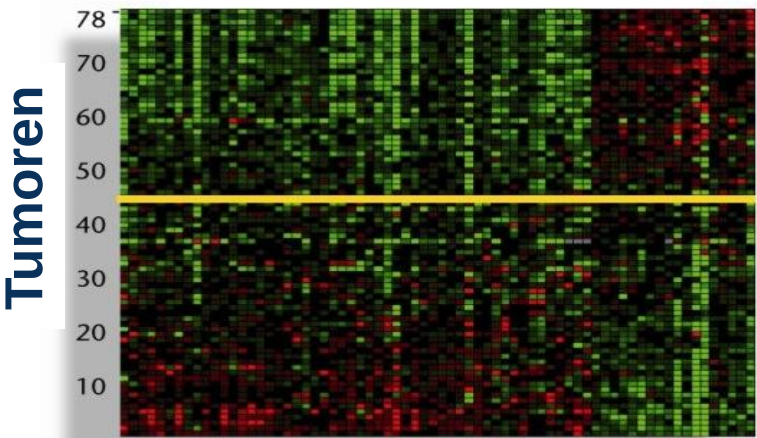
genoomwijde gen expressie analyse

Prognose reporter genen

Uitgezaaide groep = 34

Niet uitgezaaide groep = 44

70 prognose genen



Metastases: white = +

Good signature

threshold

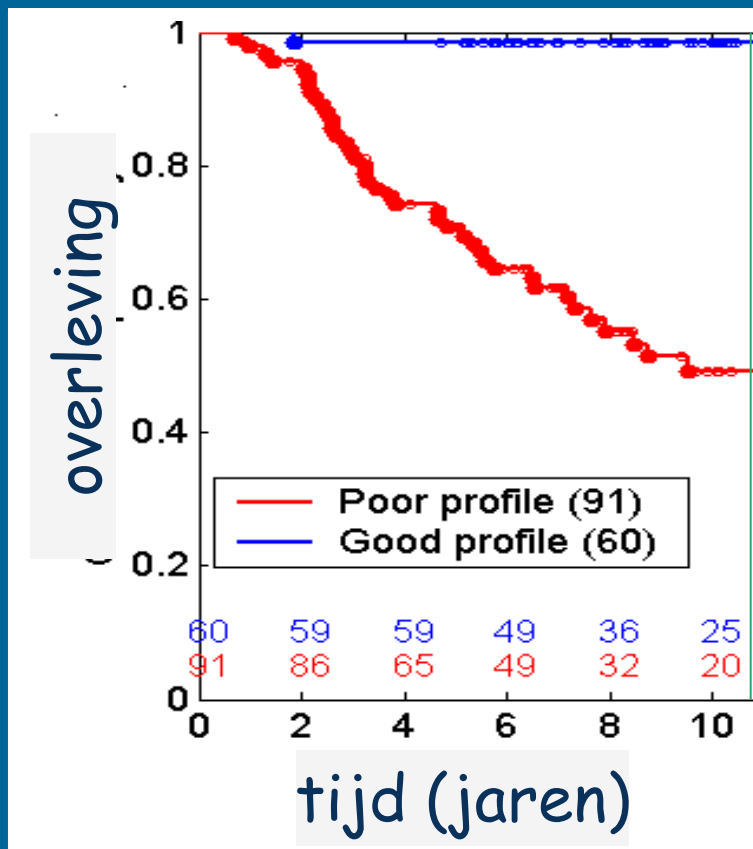
Poor signature

Van 't Veer
Nature 2002

Borstkanker overleving volgens MammaPrint®



Maakt onderscheid: 40% gunstig profiel, 60% ongunstig profiel



gunstig profiel:

~4% sterft aan borstkanker
~96% overleeft borstkanker

ongunstig profiel:

~50% sterft aan borstkanker
~50% overleeft borstkanker

151 patienten, <53 jr, N0
10 jaars overlevingsdata



De beste overleving voor de hele groep
borstkankerpatiënten wordt verkregen
door iedereen na te behandelen.....

omdat geen van onze prognostische
en predictieve testen 100%
betrouwbaar is!!!



Hoeveel onnodige doden accepteer je

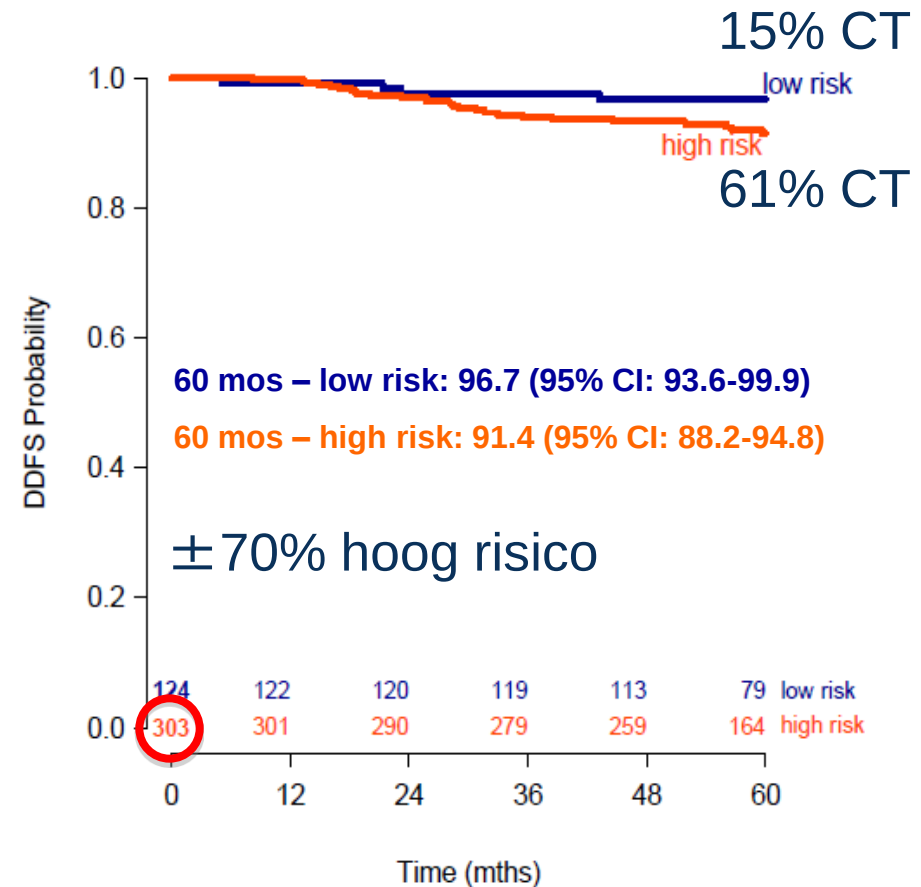
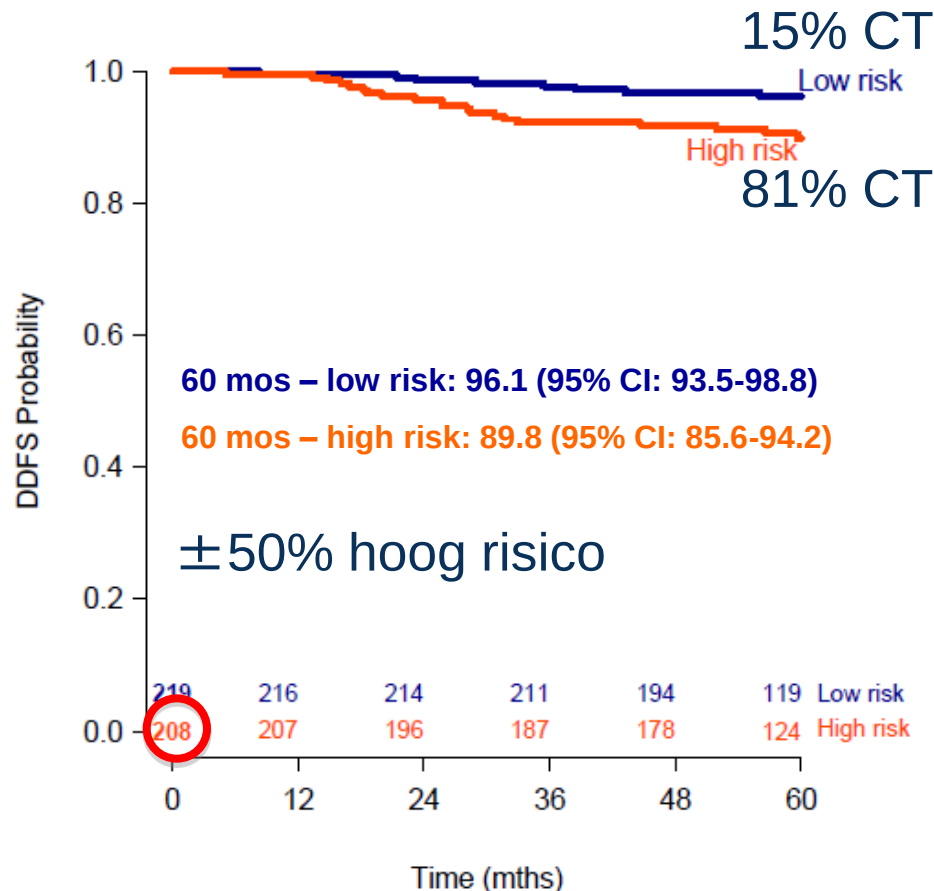
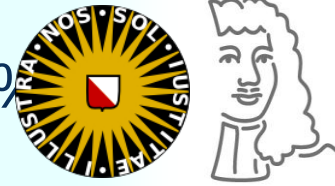
om 100 vrouwen de bijwerkingen van chemotherapie te besparen die ze toch niet nodig hadden omdat ze al genezen waren?

1 dode? 3 doden? 5 doden?



- 427 patiënten
- Allen kliernegatief
- 16 deelnemende ziekenhuizen
- Allen een MammaPrint test
- Nabehandeling gebaseerd op NL richtlijn 2004, MP test, en mening van dokter en patiënt
- 5 jaar vervolgd

MammaPrint reduceert veilig overbehandeling met 20%



MammaPrint

Nederlandse richtlijn 2012

Drukker, Int J Cancer 2013

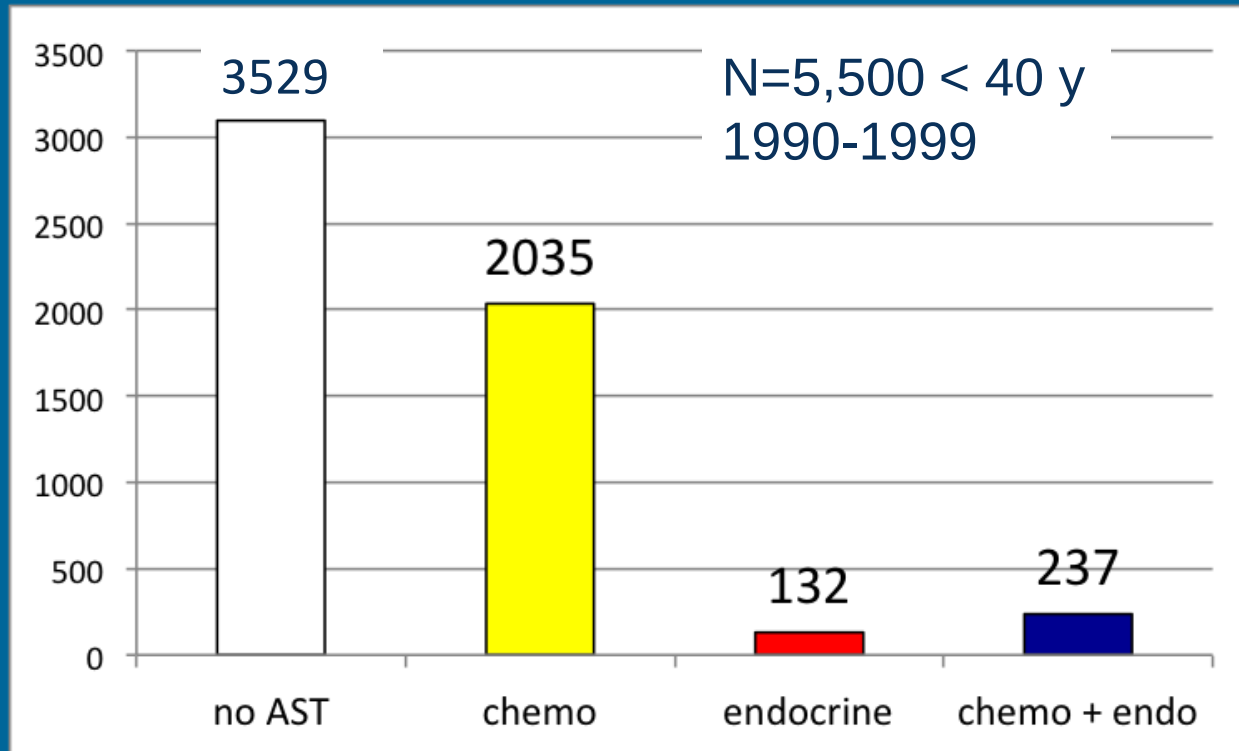
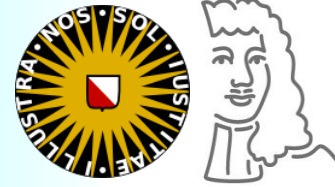


- Wie heeft nabehandeling nodig?
 - Verminder over- en onderbehandeling
 - ‘prognostische factoren’
 - MammaPrint 20% minder overbehandeling
 - Niet voor vrouwen van 40 jaar of jonger
 - Niet goed uitgezocht
 - Netherlands Breast Cancer Project

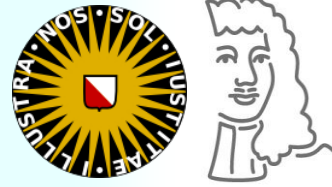


- Landelijke borstkanker patiënten registratie 1989 – 2011
- Meer dan 150.000 casus (IKNL)
- Mediane follow-up ca 10-15 jaar
- Mogelijkheid om via landelijke pathologie registratie (PALGA) en versleuteling een landelijke borstkanker biobank te maken met geanonimiseerde patiënten gegevens en follow-up
- Weefsel preservatie procedure geen belemmering meer voor moleculaire typering van tumoren
- Wereldwijd – met Scandinavische landen – unieke mogelijkheid om prognostische en predictieve tests te ontwikkelen

Netherlands Breast Cancer Project (NBCP)



Testen van MammaPrint in jonge patienten, zonodig verbeterde test maken met gebruik van Nederlandse Kankerregistratie en Nederlandse Pathologie registratie



NCR



NBCP

Young Breast Cancer Project (YBCP)



N=3529

NCR

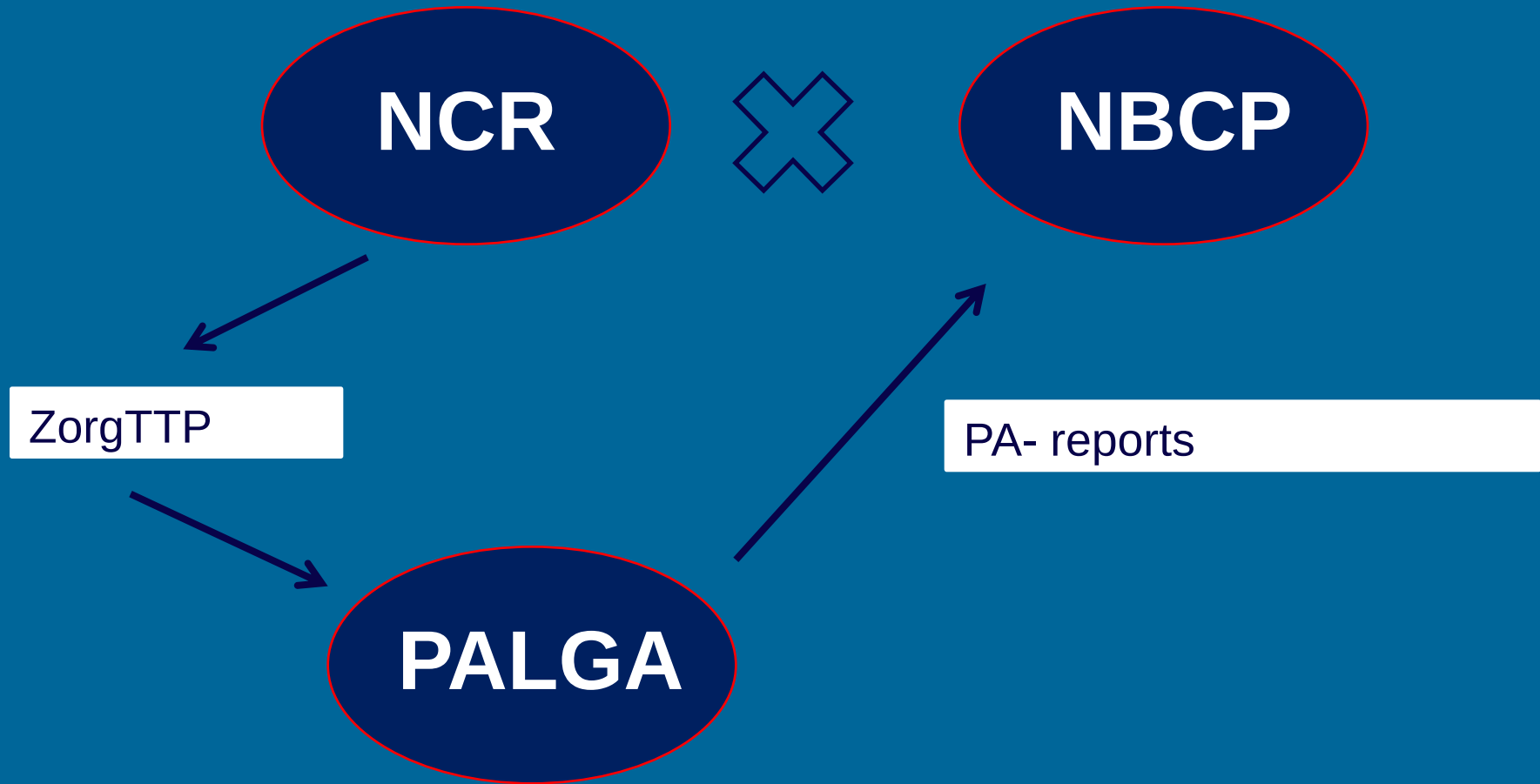


NBCP

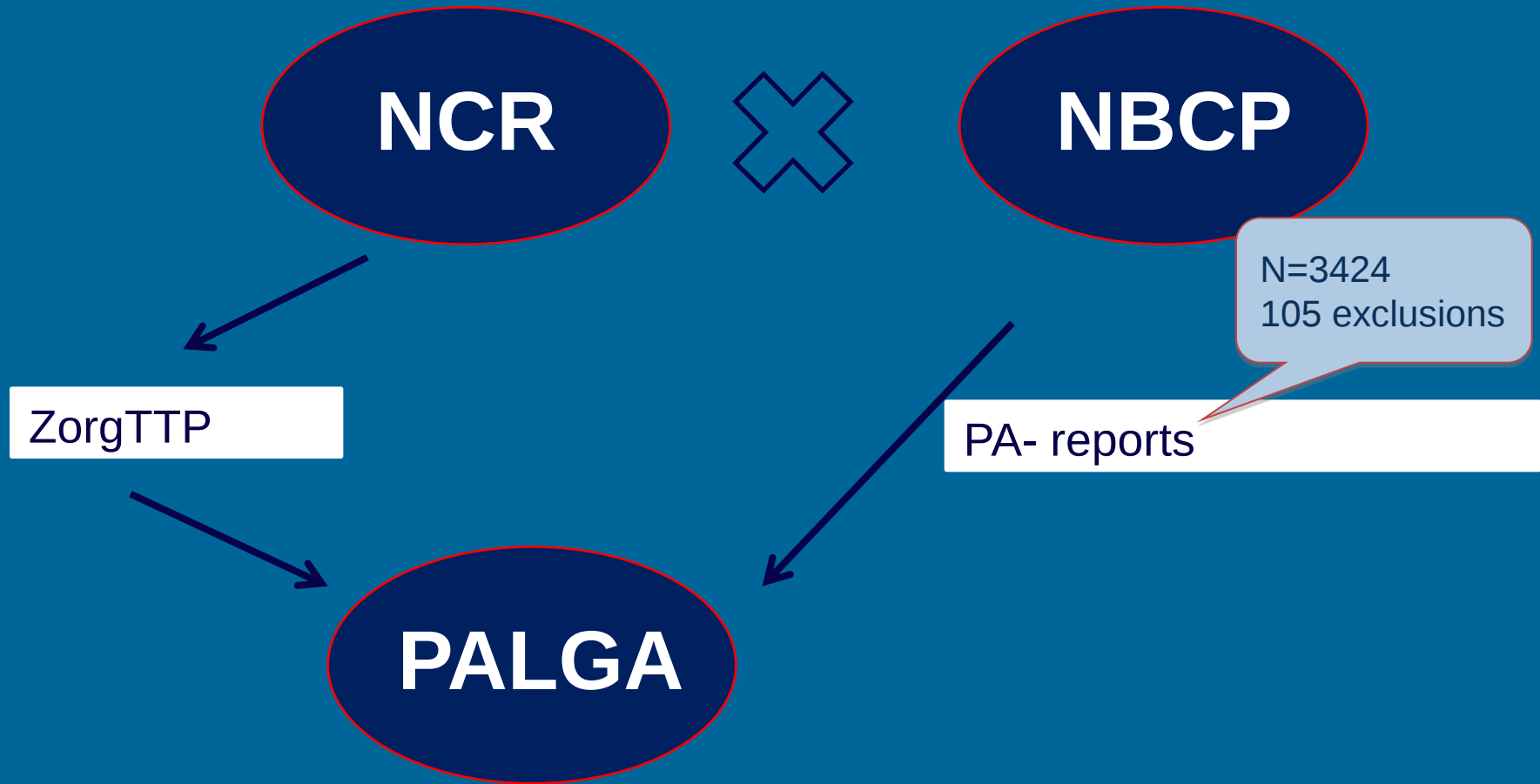
ZorgTTP

PALGA

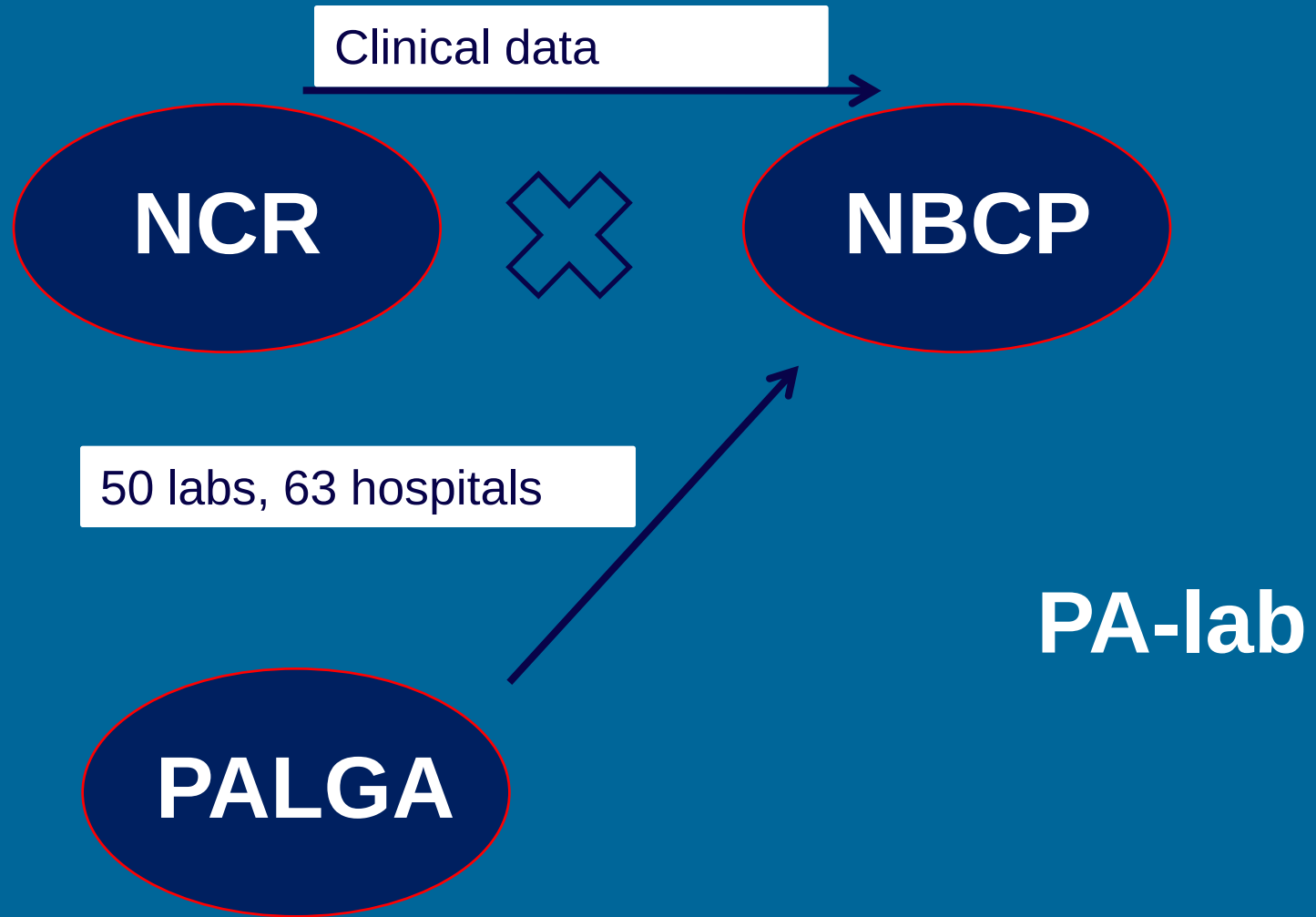
Young Breast Cancer Project (YBCP)



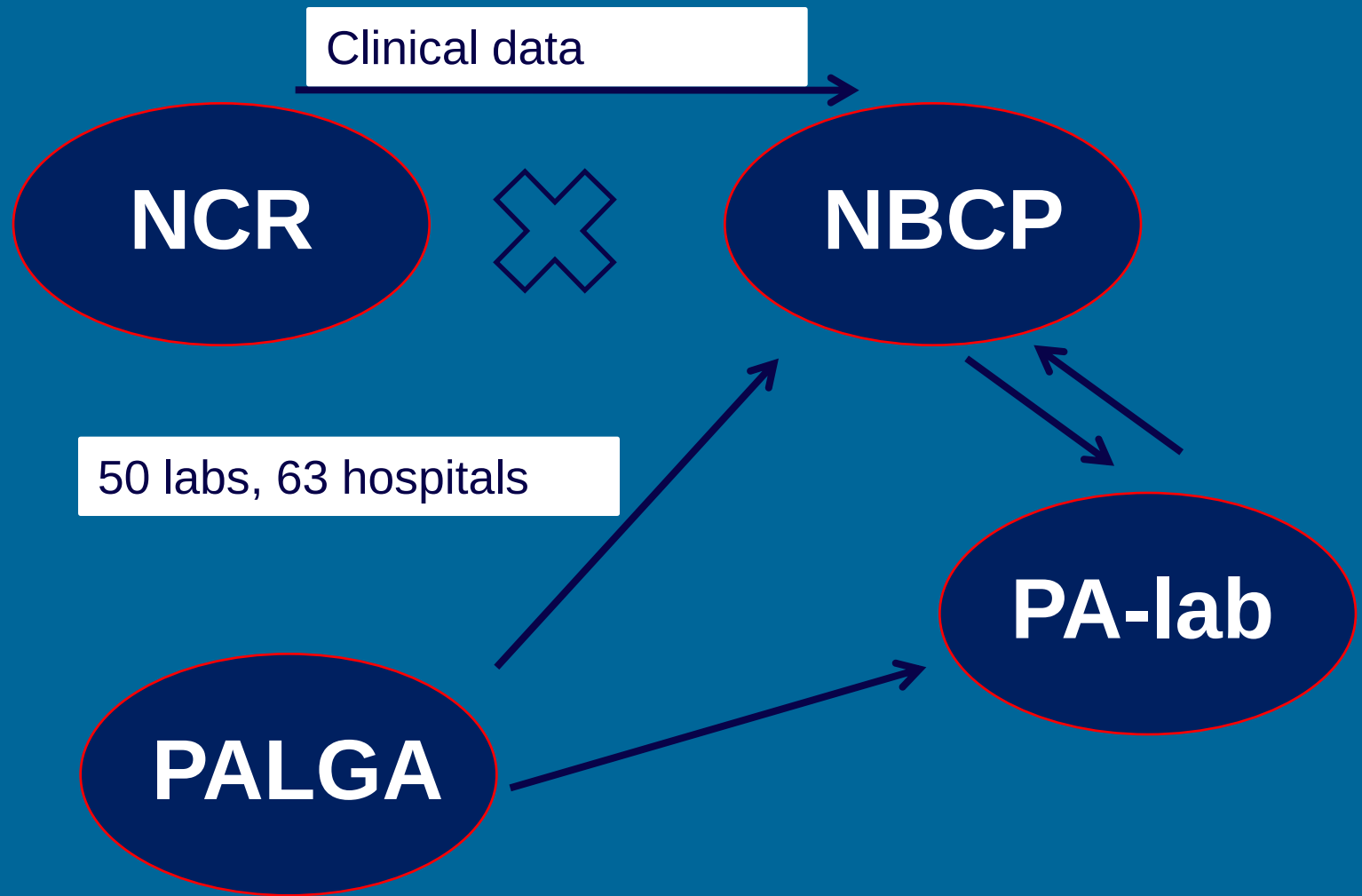
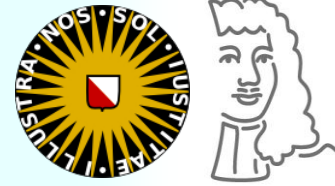
Young Breast Cancer Project (YBCP)



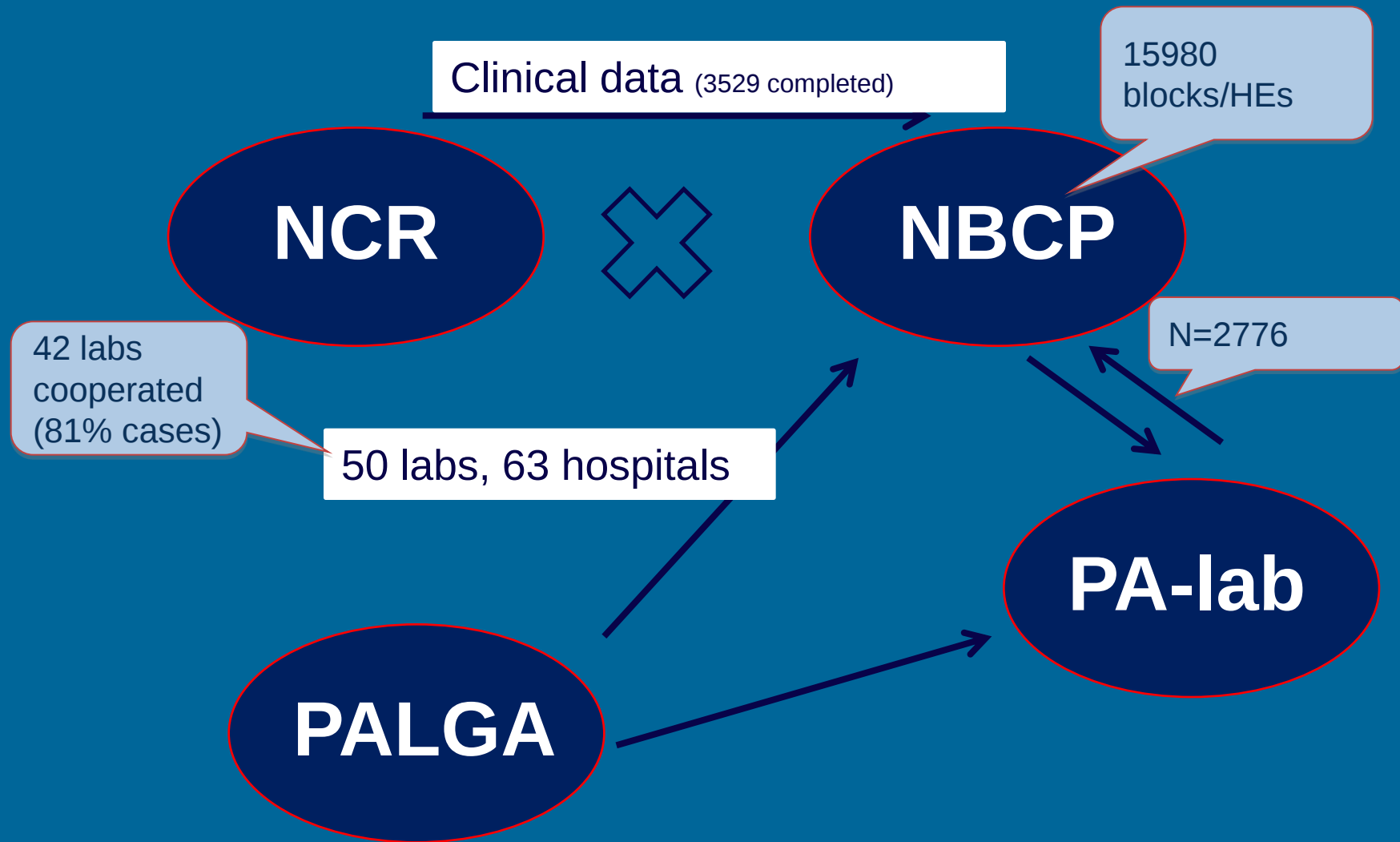
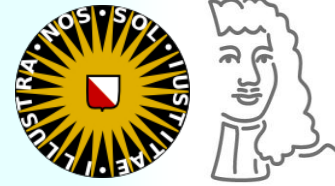
Young Breast Cancer Project (YBCP)



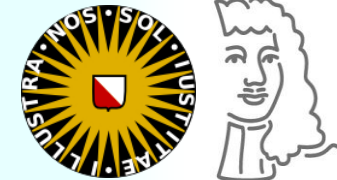
Young Breast Cancer Project (YBCP)



Young Breast Cancer Project (YBCP)



Beveiligde web-based data verzameling



Subject ID

Assigned pathologist

Date of scanning

tags

Cases

Viewer

Pref

Edit cases

43431 In preparation (2013) 01-Jan-13

0 Nikolas Stathonikos PHILIPS

Search cases

Last Modified

Priority	43431	{2013}	1	Stathonikos, M
High Priority	66751	{2013}	1	Stathonikos, Nikolas
Cases				
In preparation				
For Review			2	Stathonikos, Nikolas
Finished				
All above				
Other				
Deleted Items				
Projects				
Tags				

added to project (146)

Mirror Study (2)

NBCP

reviewed

not yet reviewed (3)

TMA (1)

Slide Id: A1-20 Stain info:

T13-60170

13-1510

13-60170

13-60170

No pictorials available

No additional documents or images available

Pathologen kunnen online beoordelen



Do you want Google Chrome to save your password?

Cases **Viewer** Preferences Edit cases 66671 For Review (2013) 01-Jan-13 Slide 1/1 0 Nikolas Stathonikos PHILIPS

Zoom 0.5x

1x 2x 5x 10x 20x 40x

Start screen sharing
Email link
Copy image link to clipboard

2 mm

Sharing of cases via screen sharing

Doel NBCP: behandeling op maat



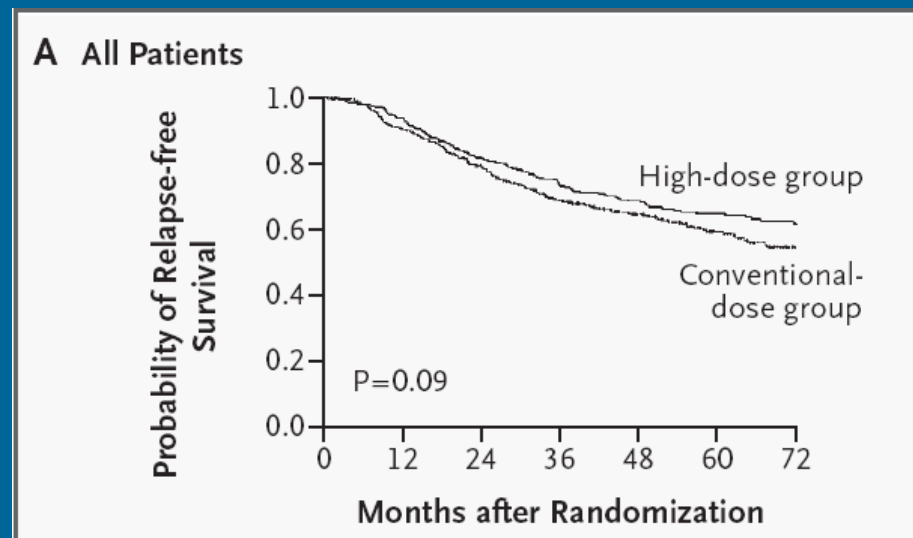
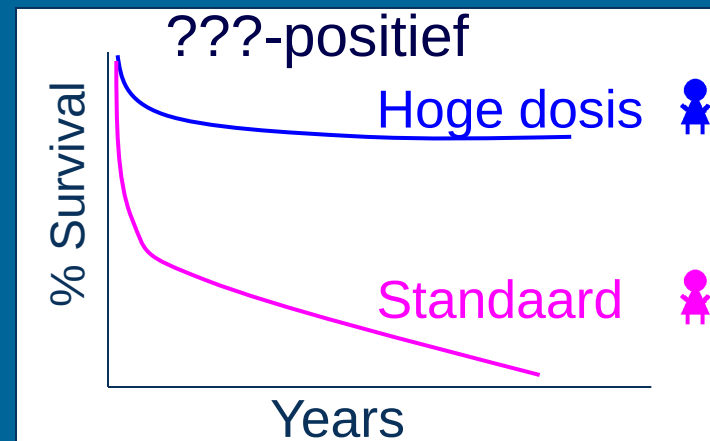
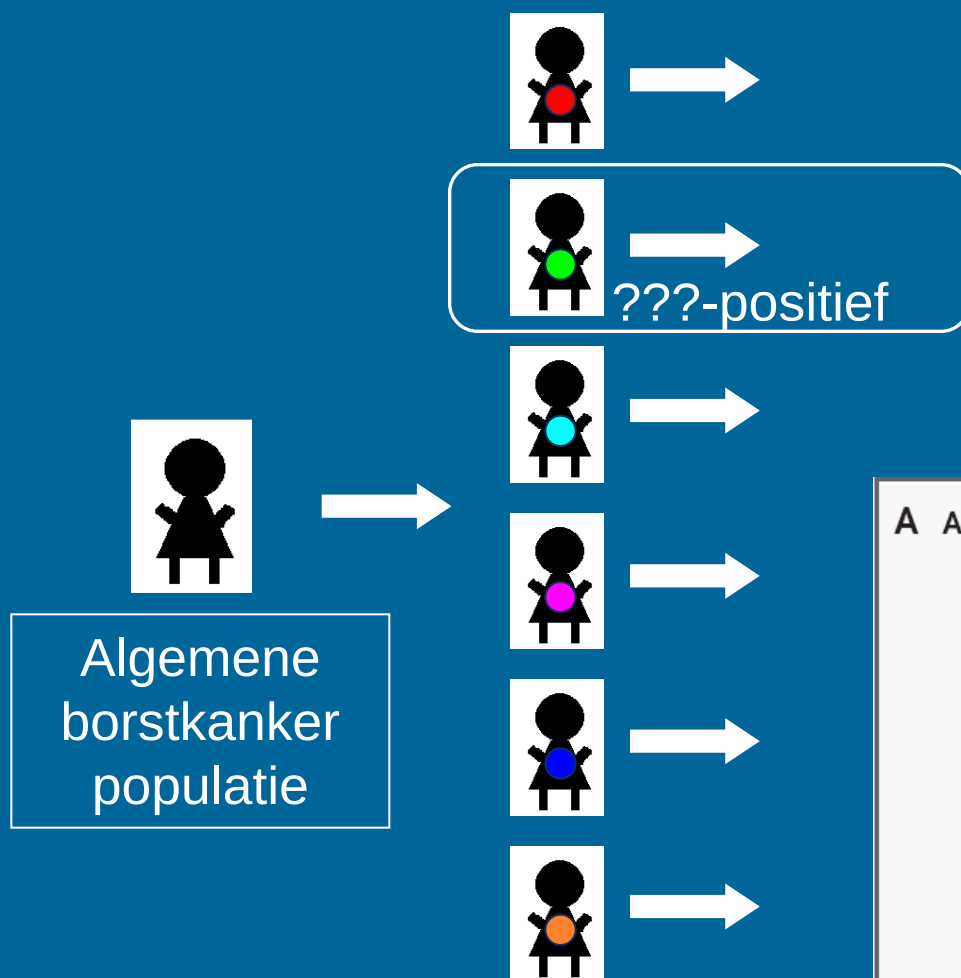
Voorbeelden:

- Test om circa 30% vrouwen ≤ 40 jaar onnodige chemotherapie te besparen
- Betere behandeling voor HER2 pos borstkanker patiënten
- Betere hormonale nabehandeling voor vrouwen tussen 45 en 55 jaar



- Welke soort behandeling?
 - Behandeling op maat; achilleshiel vd tumor
 - Nu one-size-fits-all nabehandeling
 - ‘predictieve factoren’

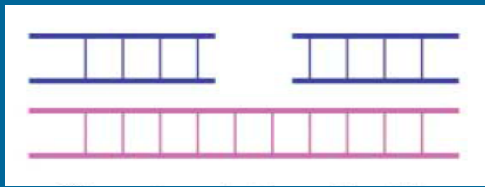
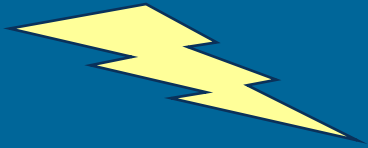
Gerandomiseerde studies



BRCA1/2 dysfunctie geeft defecte DNA reparatie



Hoge dosis CTC: Carboplatin – Thiotepa - Cyclofosfamide



Veel DNA schade

Hypothese

Twee tumor types

Repareert DNA schade goed =
Non-BRCA-like

Repareert DNA schade slecht =
BRCA-like

Hoge dosis CTC

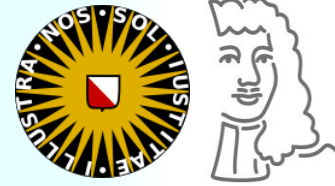
Non-BRCA-like repareren DNA schade goed

BRCA-like repareren DNA schade slecht

Tumor overleeft

Tumor sterft af

Testen van de hypothese



Gerandomiseerde NL studie:
Hoog risico borstkanker patiënten



≥ 4 LN+

Standaard:
5*FEC



DNA schade (CTC)
4*FEC + 1*CTC

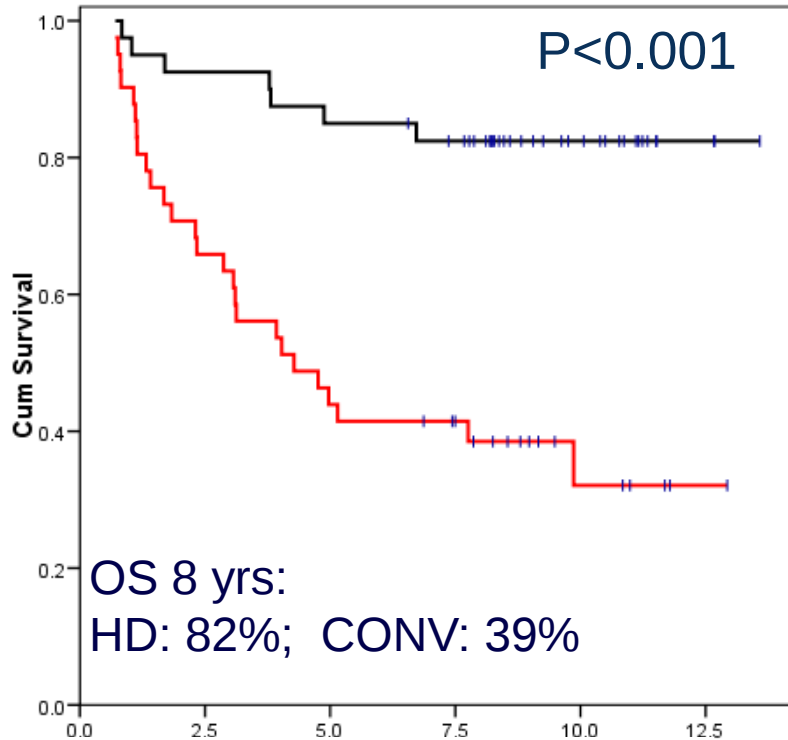
Rodenhuis et al, N Engl J Med 2003

- Steekproef uit HER2-negatieve patiënten populatie
- Identificeer subgroep met een BRCA-like borstkanker signatuur
- Bestudeer verband tussen BRCA-like borstkanker signatuur en overleving

Verband tussen BRCA-like signatuur en overleving

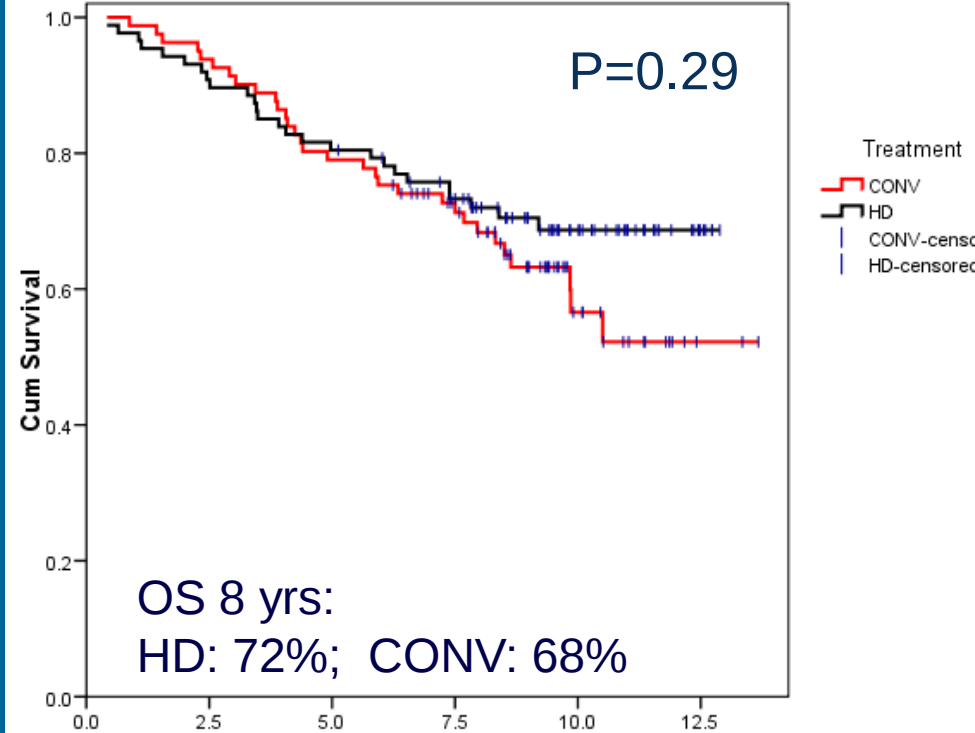


BRCA-like^{CGH} tumoren



Adjusted Hazard ratio:
0.19* 95%CI: 0.08 – 0.48

Non-BRCA-like^{CGH} tumoren



Adjusted Hazard ratio:
0.90* (95%CI: 0.53-1.52)

*** Test for interaction: p=0.004**

adjusted for number of positive lymph nodes, tumor size, histological grade and hormone receptor status

BRCA1-like bevindingen: Niet verworpen door anderen

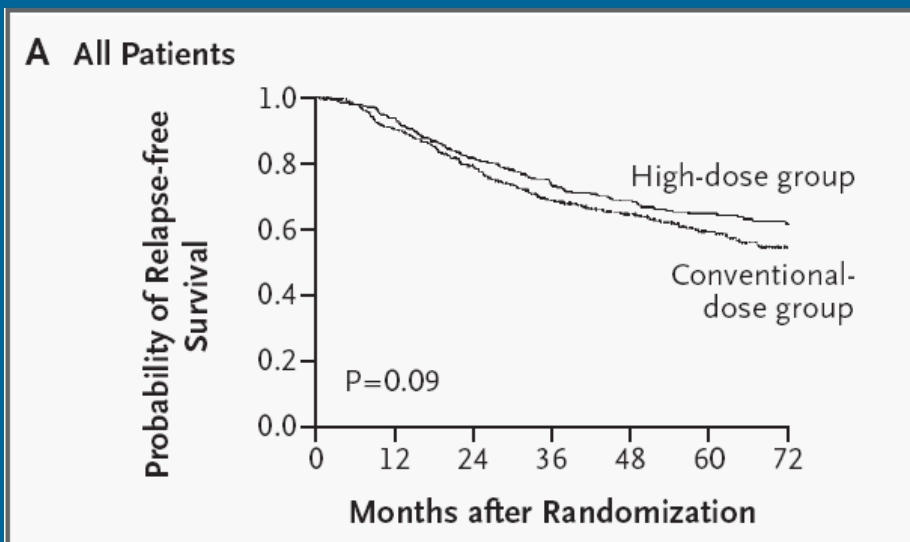
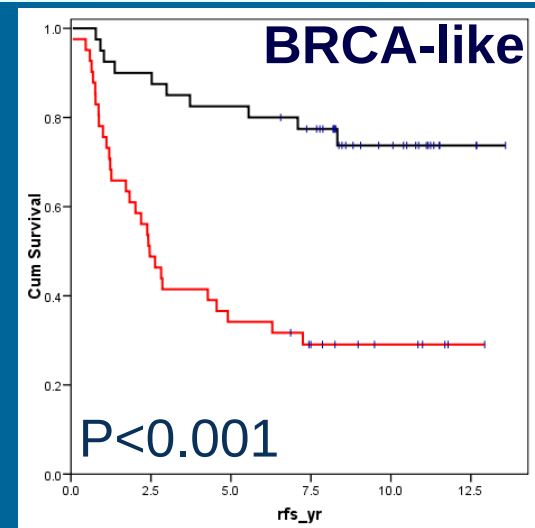
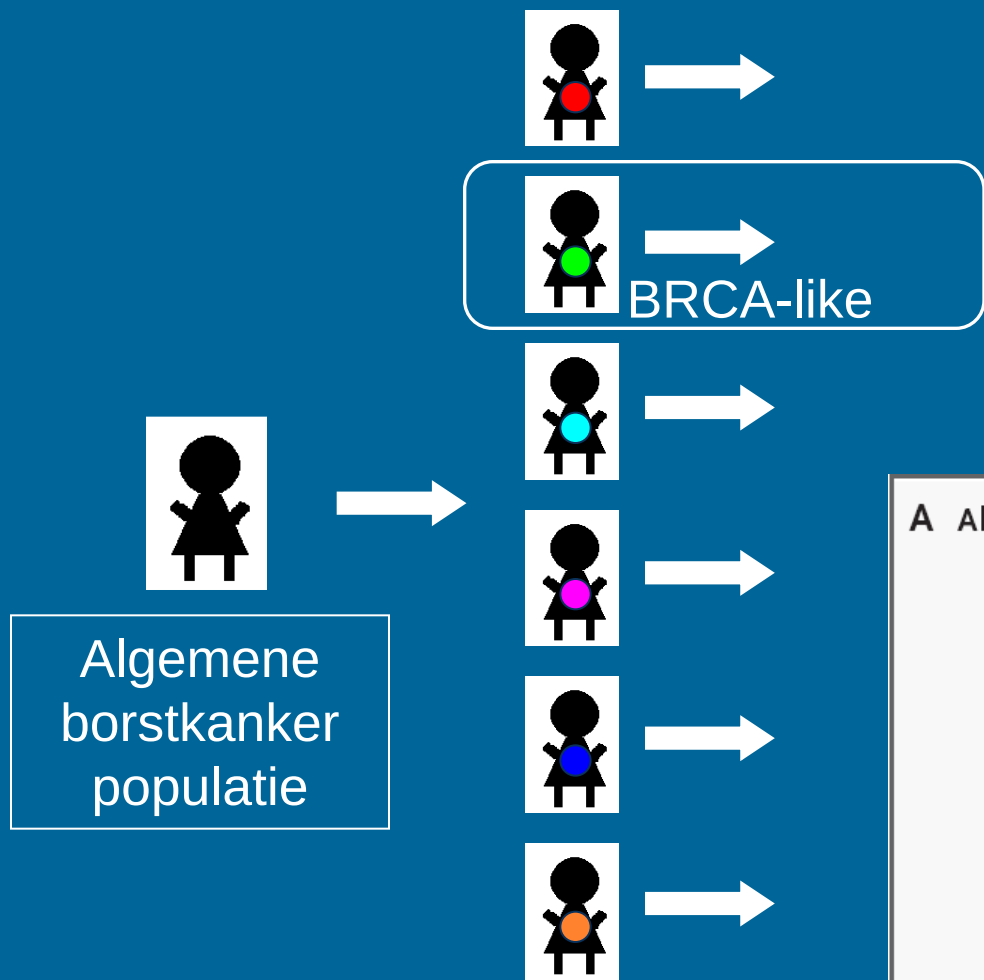
Samenwerking met West German study Group & Heidelberg



Ref.	n	High dose regimen	Control regimen	Adjusted hazard ratio	p for interaction
Schouten et al. Clin Cancer Res 2014	115	Epirubicin, ifosfamide, carboplatin	CMF, (F)AC/EC	0.15	<0.05
Schouten et al. ASCO 2014	143	Epirubicin, cyclophosphamide, thiotepa	AC-CMF dose dense	0.18	<0.01
Vollebergh et al. Breast Cancer Res 2014	249	Cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin	FEC	0.19	<0.01



BRCA-like tumoren zijn gevoelig voor hoge dosis C



Take home messages



- We moeten van one-size-fits-all nabehandeling naar behandeling op maat
- Dit vraagt om:
 - Prognostische tests, bijvoorbeeld MammaPrint
 - Predictieve tests, bijvoorbeeld BRCA-like signatuur
- In het verleden ligt het antwoord voor de toekomst:
Netherlands Breast Cancer Project - pad naar innovatie

Acknowledgements



Jonkers & Linn Laboratories

- Michiel de Bruin
- Jos Jonkers
- **Marieke Vollebergh**
- **Gwen Dackus**
- All members of the Jonkers & Linn laboratories

Division of Medical Oncology

- Sjoerd Rodenhuis
- Marjo Holtkamp
- Elisabeth de Vries (UMCG)

Bioinformatics & Statistics

- Lodewyk Wessels
- Michael Hauptmann
- Harm van Tinteren

Division of Molecular Biology

- Sven Rottenberg
- Piet Borst

Department of Molecular Pathology

- Petra Nederlof
- Marjanka Schmidt
- Esther Lips
- Simon Joosse

Department of Pathology

- Jelle Wesseling

Department of Surgical Oncology

- Emiel Rutgers
- **Caroline Drukker**

Central Microarray Facility

MGD – UMC Utrecht

- Elsken van der Wall

UMCU-Department of Pathology

- Paul van Diest
- Natalie ter Hoeve
- Nikolas Stathonikos

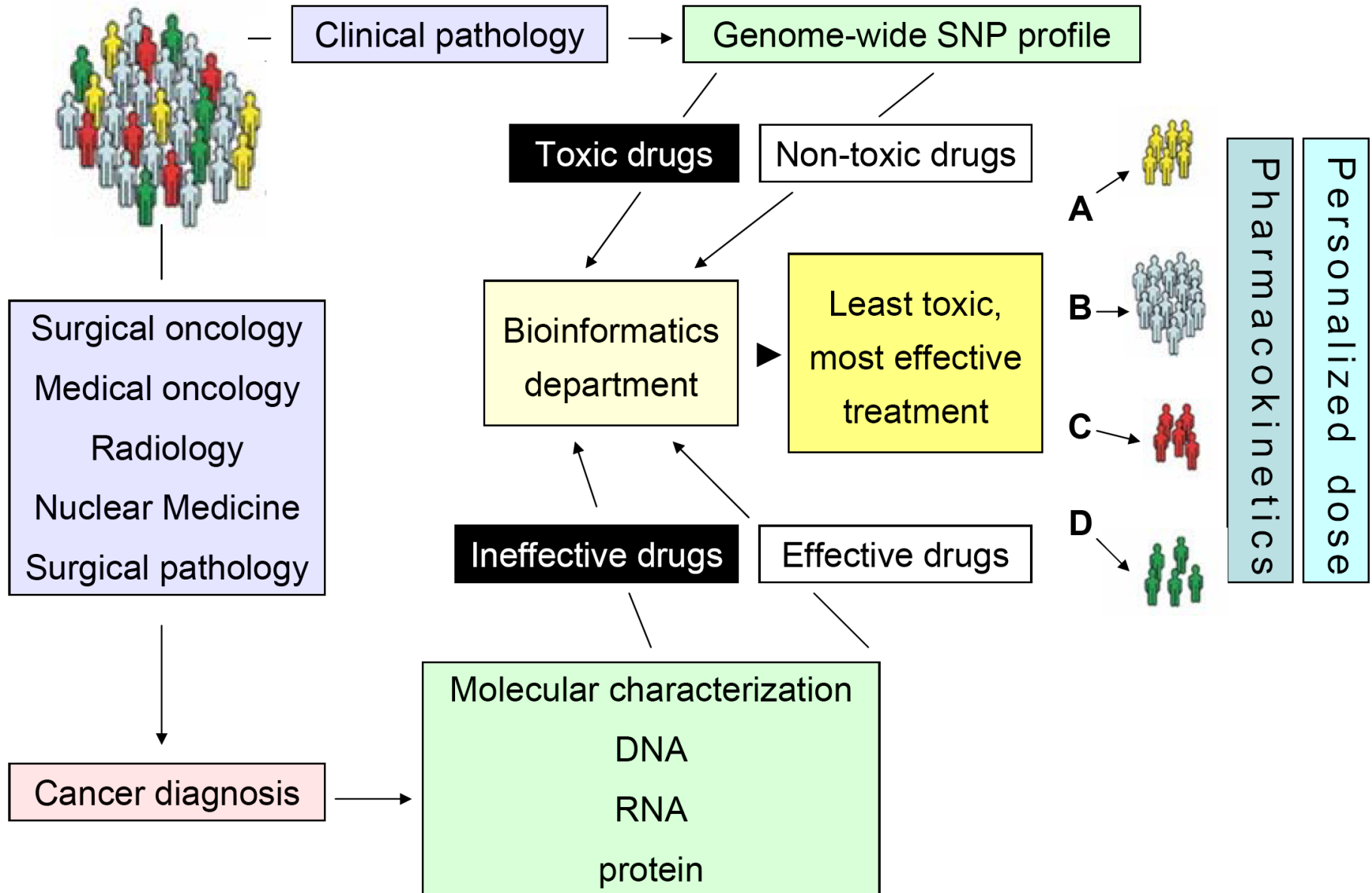
Integraal Kankercentrum NL

- Sabine Siesling
- Otto Visser
- Marjorie de Kok
- Margery Duin-Ossentjuk

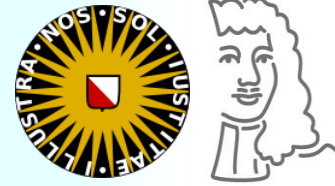
All patients who participated in these



Toekomst van therapie op maat



De beste one-size-fits all therapie



Confectie one-size- fits-all model A



Algemene
borstkanker
populatie

Loting



Confectie one-size fits all model B

Behandeling op maat is de toekomst





What Is the Role of High-Dose Chemotherapy in the Era of Targeted Therapies?

Gabriel N. Hortobagyi, *The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX*

Smart bombs versus blunderbusses: high-dose chemotherapy for breast cancer

John Crown

St Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Ireland

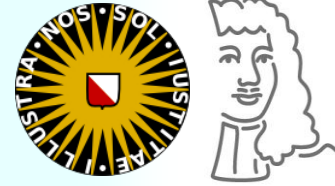
www.thelancet.com Vol 364 October 9, 2004 John.crown@icorg.ie

Is high-dose chemotherapy dead?

Sjoerd Rodenhuis *

European Journal of Cancer 41 (2005) 9–11

Conclusies



Patiënten met een BRCA-like borstkanker signatuur hebben selectief baat bij hoge dosis CTC met stamceltransplantatie; het risico op overlijden is 5 x lager dan na standaard chemotherapie

Ongeveer 20% van met name jonge, hoog risico borstkanker patiënten hebben een BRCA-like borstkanker signatuur

Als deze borstkanker signatuur gebruikt gaat worden in de klinische praktijk, dan kunnen hiermee ± 10.000 jonge borstkanker doden per jaar wereldwijd voorkomen worden