Centre for Cancer Biomarkers
Norwegian Centre of Excellence

Aktuelt nytt fra faggruppene - mammapatologi

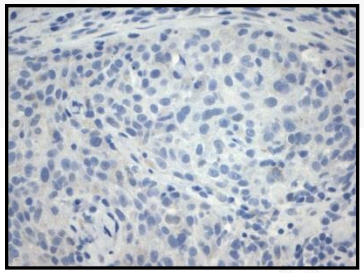
Lars A. Akslen
Senterleder, professor dr. med, overlege
Centre for Cancer Biomarkers CCBIO (SFF)
Universitetet i Bergen
Haukeland Universitetssykehus

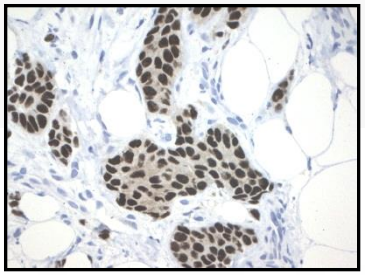
DNP´s årsmøte, Stavanger, 19.3.15.

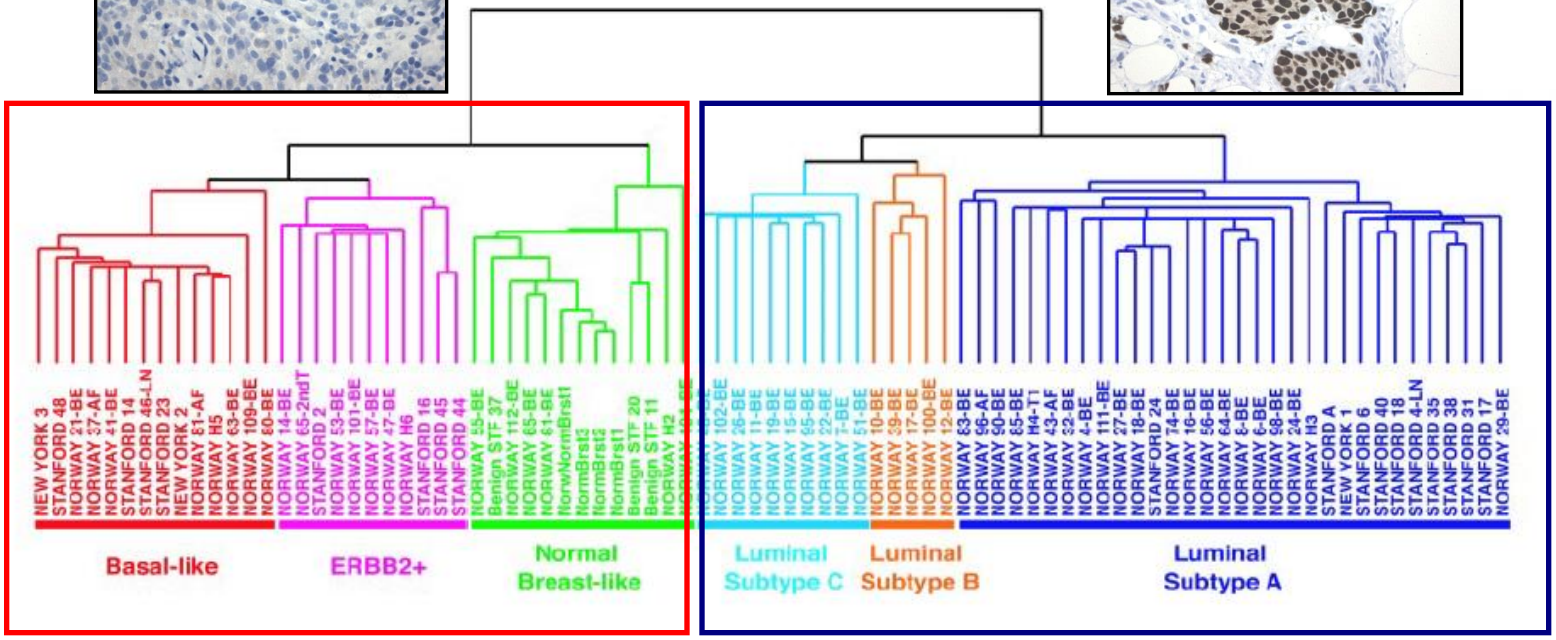
- Lars A. Akslen, HUS (leder)
- Marianne Brekke, St. Olav
- Ying Chen, AHUS
- Jon Lømo, OUS
- Elin Mortensen, UNN

- ER, PR, HER2, Ki67
- Diverse

Molekylær klassifisering

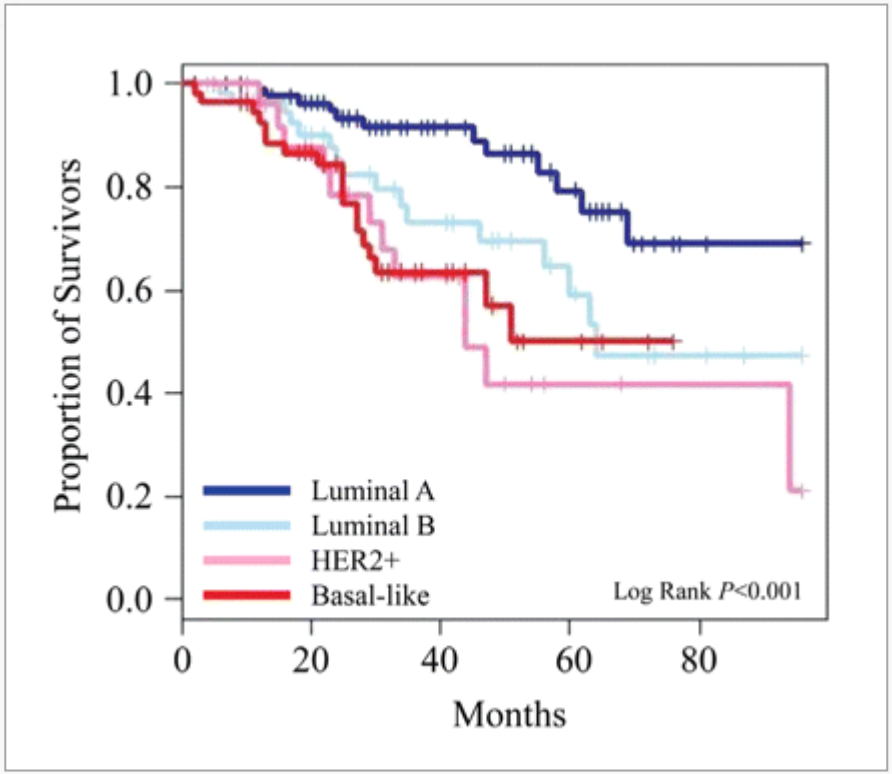






Perou et al.: *Nature 2000;* 406, 747–752.
Sørlie et al.: *PNAS 2001;* 98:10869-74.
Sørlie et al.: *PNAS 2003;*100:8418-23.

Molekylær klassifisering



Perou et al.: *Nature 2000;* 406, 747–752.
Sørlie et al.: *PNAS 2001;* 98:10869-74.
Sørlie et al.: *PNAS 2003;*100:8418-23.

VOLUME 27 · NUMBER 8 · MARCH 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Breast Cancer Subtypes and Response to Docetaxel in Node-Positive Breast Cancer: Use of an Immunohistochemical Definition in the BCIRG 001 Trial

Judith Hugh, John Hanson, Maggie Chon U. Cheang, Torsten O. Nielsen, Charles M. Perou, Charles Dumontet, John Reed, Maryla Krajewska, Isabelle Treilleux, Matthieu Rupin, Emmanuelle Magherini, John Mackey, Miguel Martin, and Charles Vogel

VOLUME 27 · NUMBER 17 · JUNE 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Ki67 Expression and Docetaxel Efficacy in Patients With Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer

Frédérique Penault-Llorca, Fabrice André, Christine Sagan, Magali Lacroix-Triki, Yves Denoux, Veronique Verriele, Jocelyne Jacquemier, Marie Christine Baranzelli, Frederic Bibeau, Martine Antoine, Nicole Lagarde, Anne-Laure Martin, Bernard Asselain, and Henri Roché

CCBIO

NBCG timeline

- bruk av Ki-67 for behandling 2-2010 (15%)
- anbefalinger for patologi 6-2010
- utvidete anbefalinger 1-2012 (LN+/-)
- justerte anbefalinger fra patologi 7-2012
- NBCG vedtar ny terskelverdi, 6-2013 (30% HS)

St Gallen guidelines (Ki67)

St. Gallen 2009:

vanlige snitt, hot-spot,
30% (15%?)

St. Gallen 2011:

TMA-resultater? tellemetode?
14%

St. Gallen 2013:

”at least 20%”

Retningslinjer for patologi (DNP 2010)

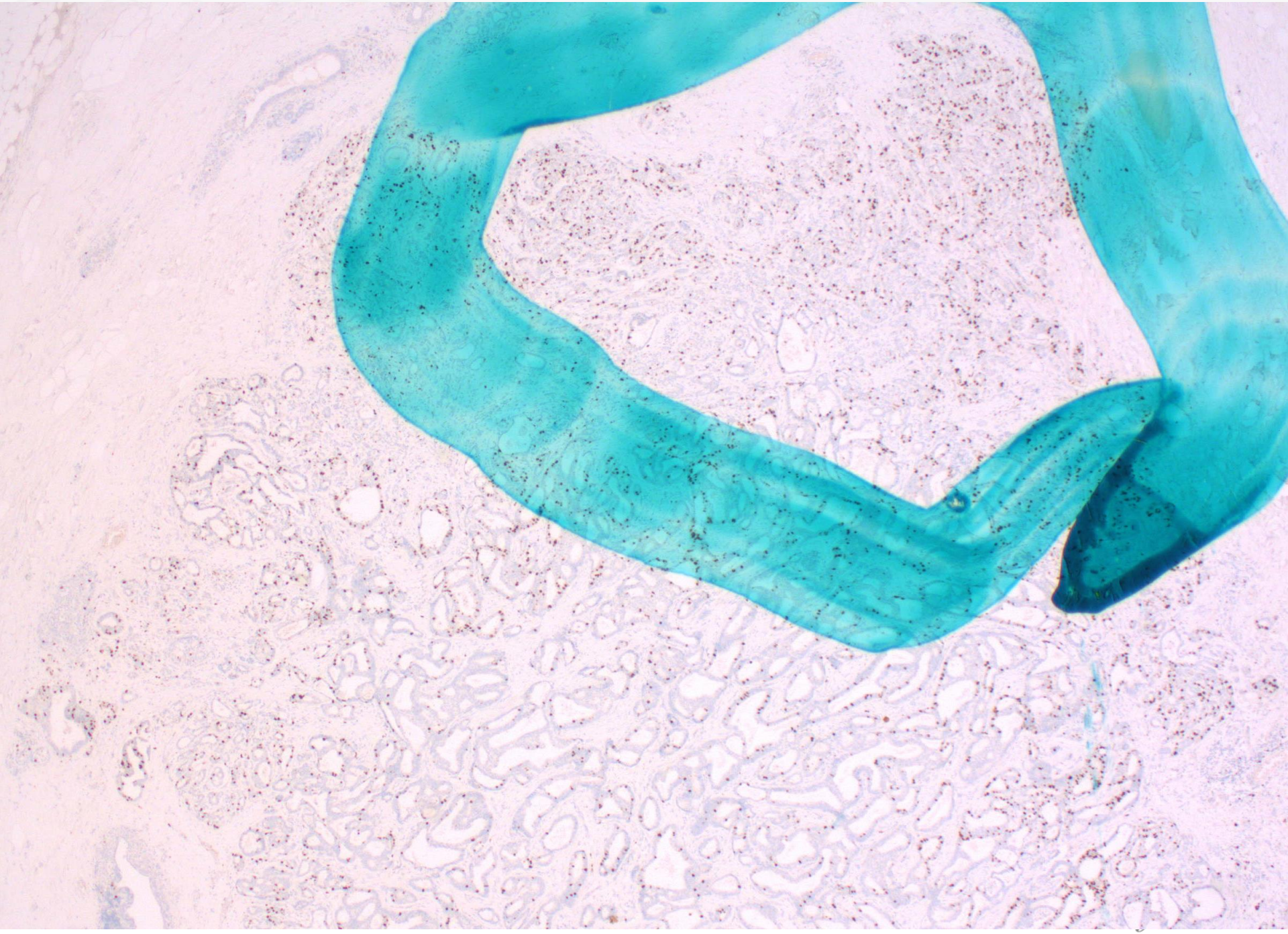
1. Ki-67 på operasjonspreparatet
2. Identifisere ”hot spot” i optimalt tumorsnitt*
3. Telle 500 celler (x400, x630, raster)
4. Angi % positive celler
5. Trenet bioingeniør kan utføre telling

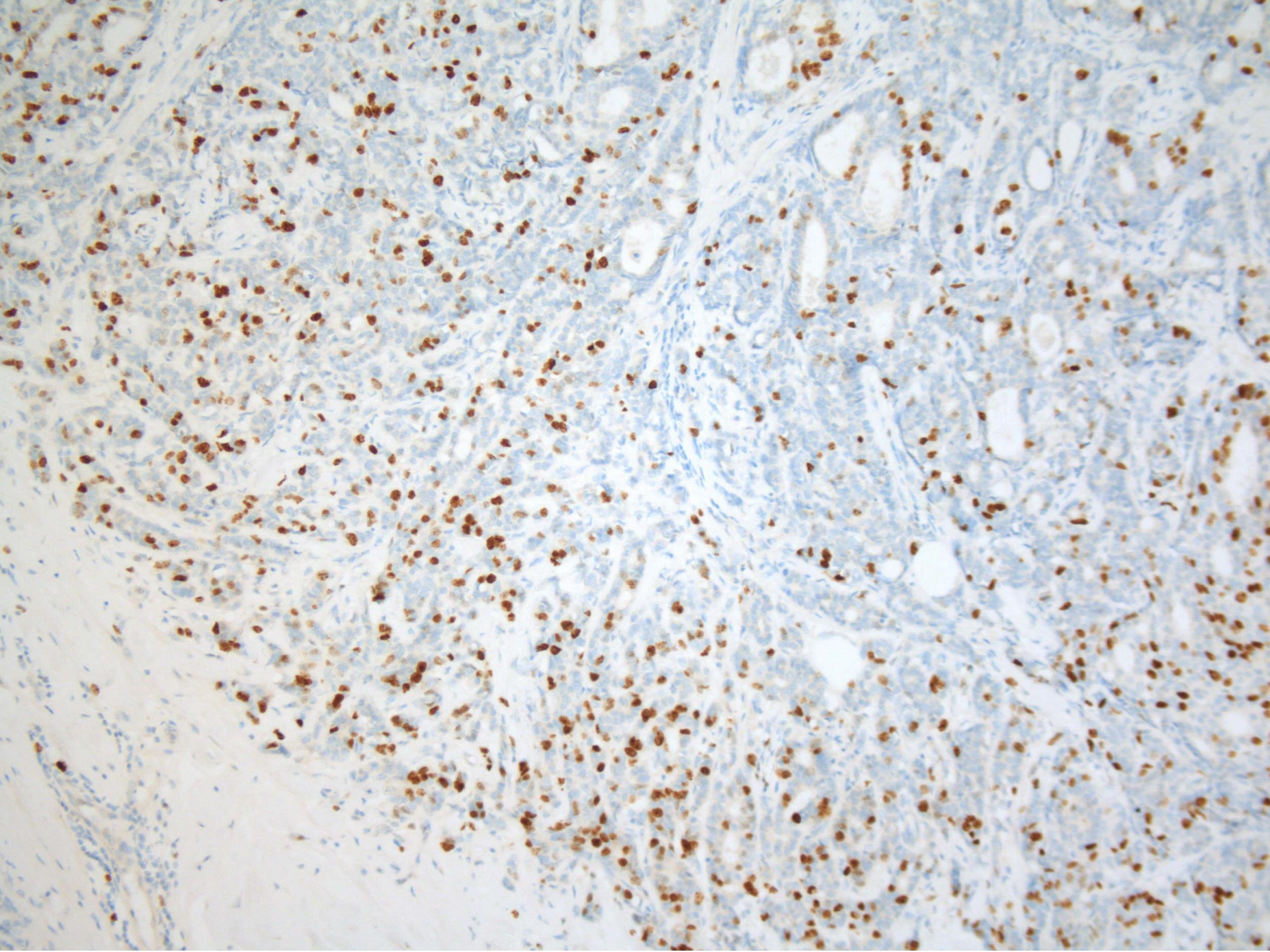
*Anbefalinger justert 7-2012 (hot-spot, cold-spot, gjennomsnitt)

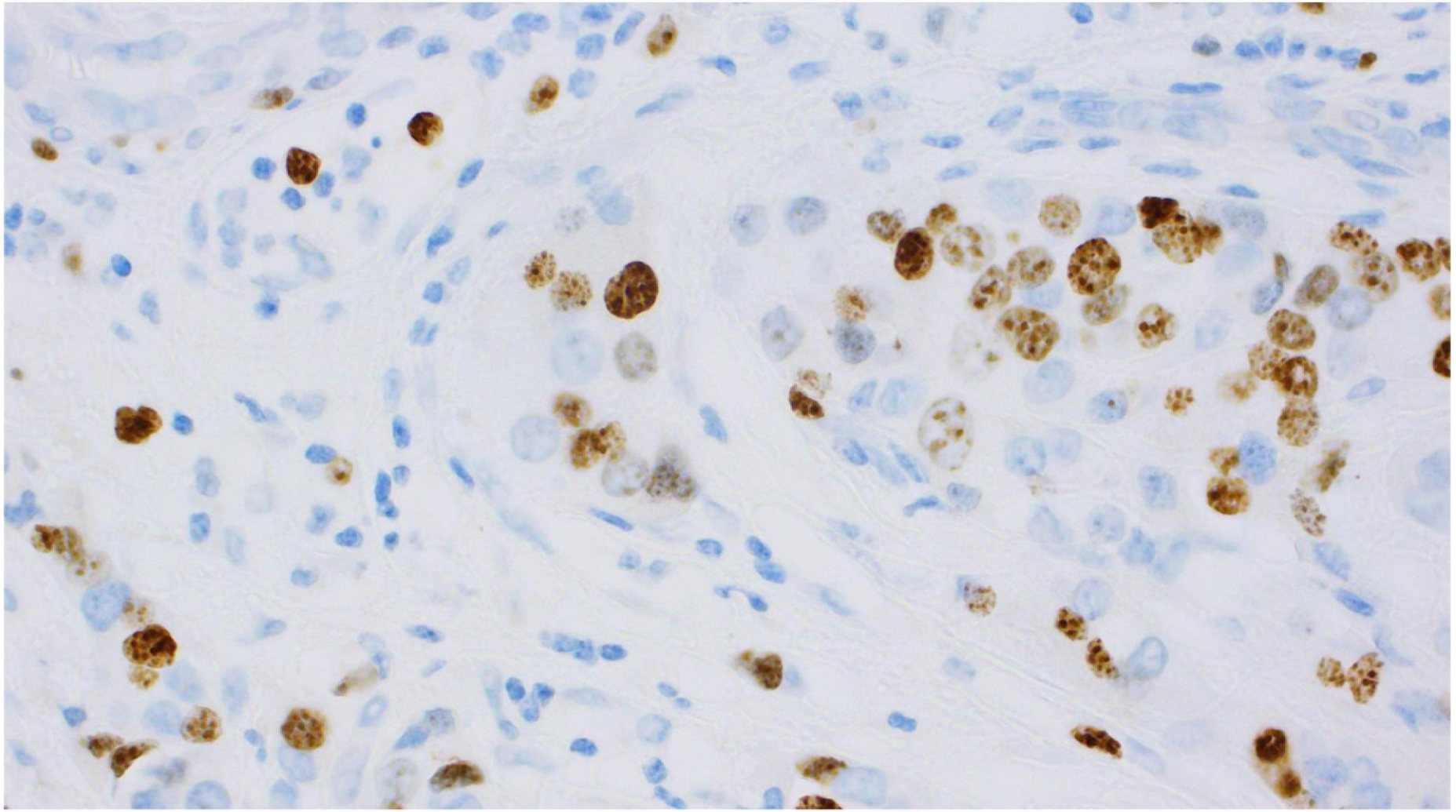
Logistikk (a.m. Bergen)

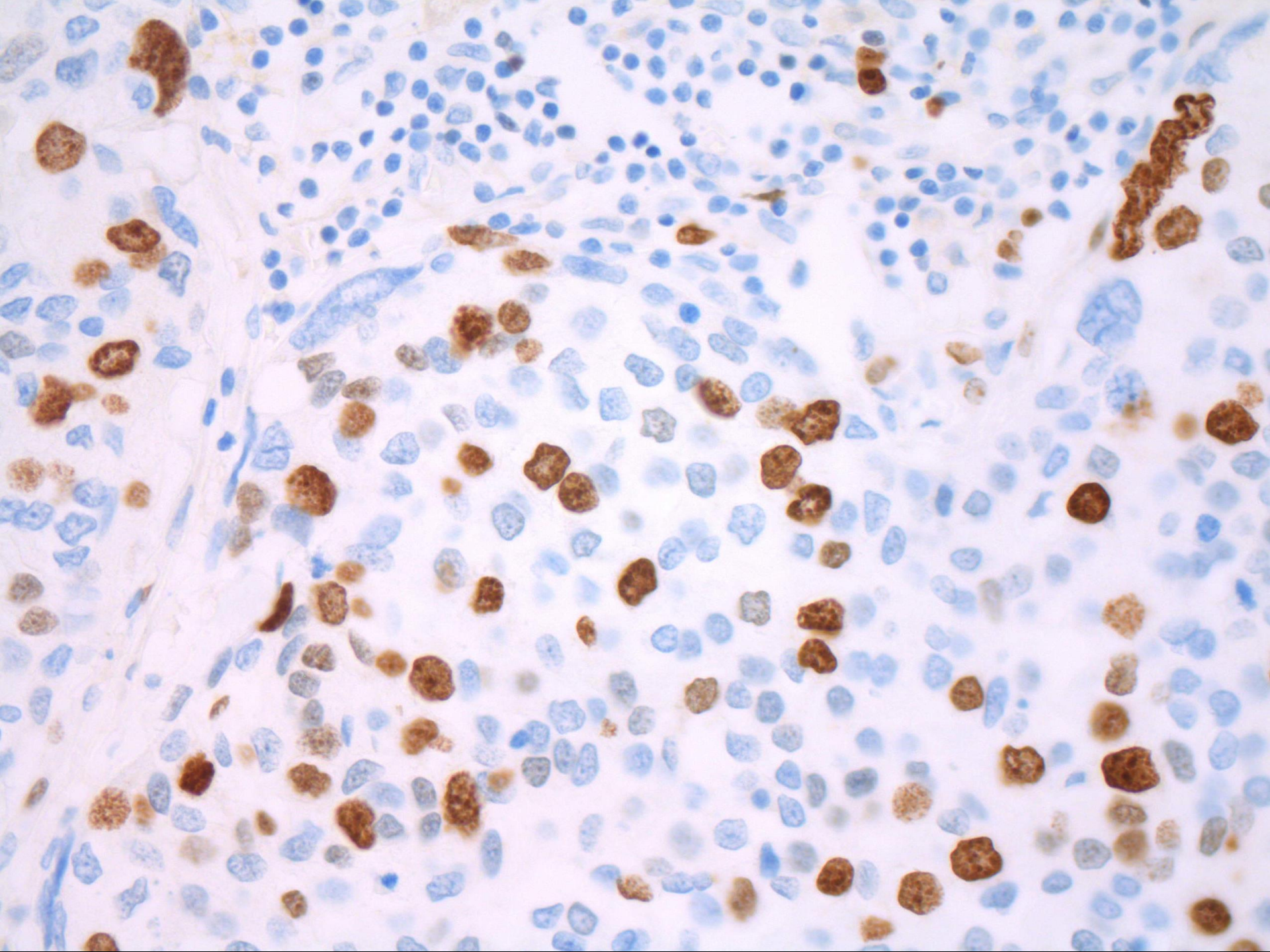
- to bioingeniører teller hver prøve
- gjennomsnitt
- noterer resultatet i excel
- noterer resultat på bakside av remisse
- leverer snitt og resultat til ansvarlig patolog
- besvares som % for hot-spot området

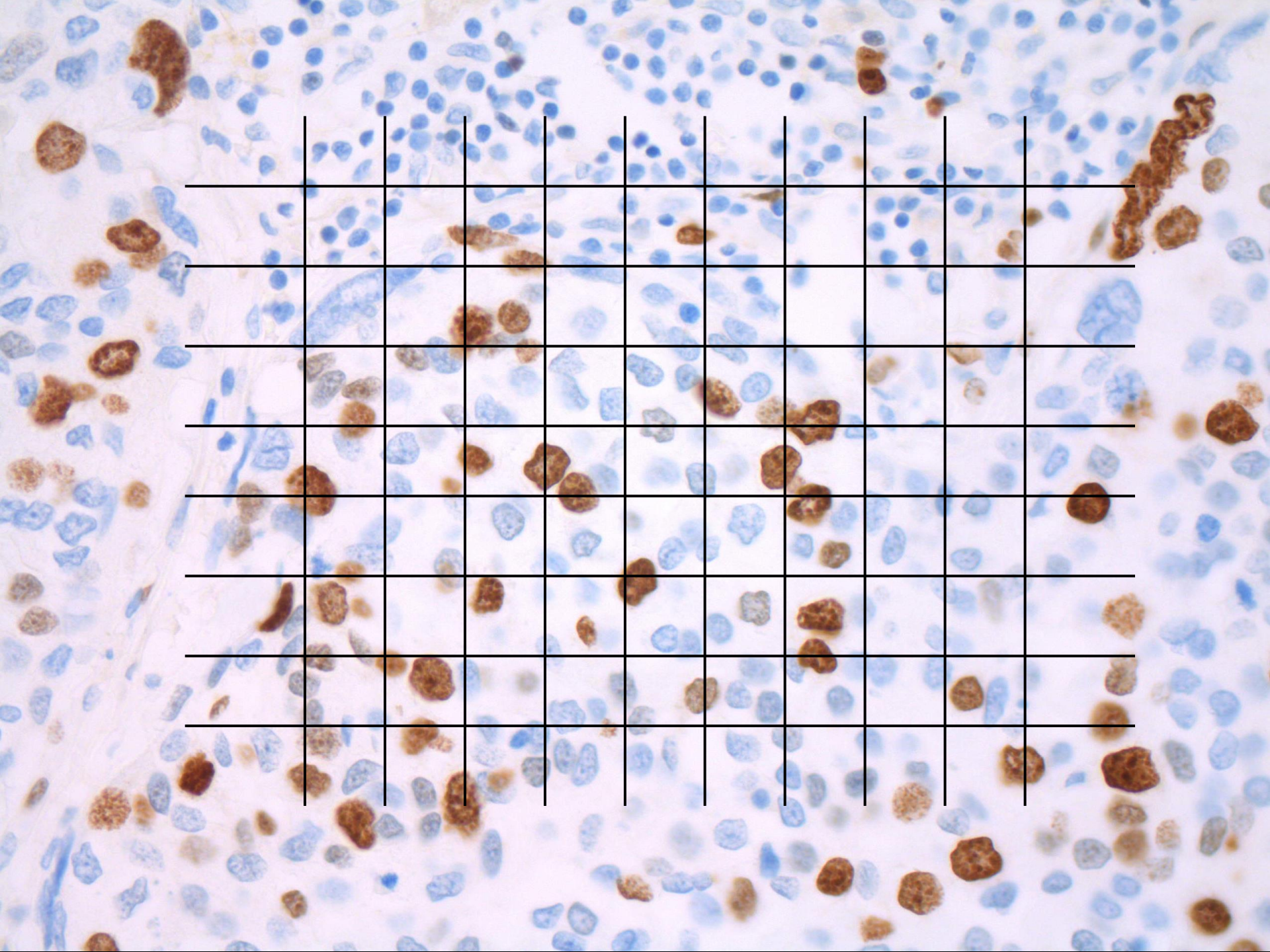
Retningslinjer for patologi (DNP 2010)











NORGE: Tall fra 1.9.10 – 31.12.11; før indikasjonen ble endret **(HER2- LN+)**

AVDELING	ANTALL	MEDIAN	ANDEL >15%
UNN	26	25%	77%
ST. OLAV	89	25%	69%
HUS	86	23%	80%
SUS	68	18%	57%
AHUS	123	26%	72%
DNR	58	30%	76%
ULLEVÅL	?	?	?

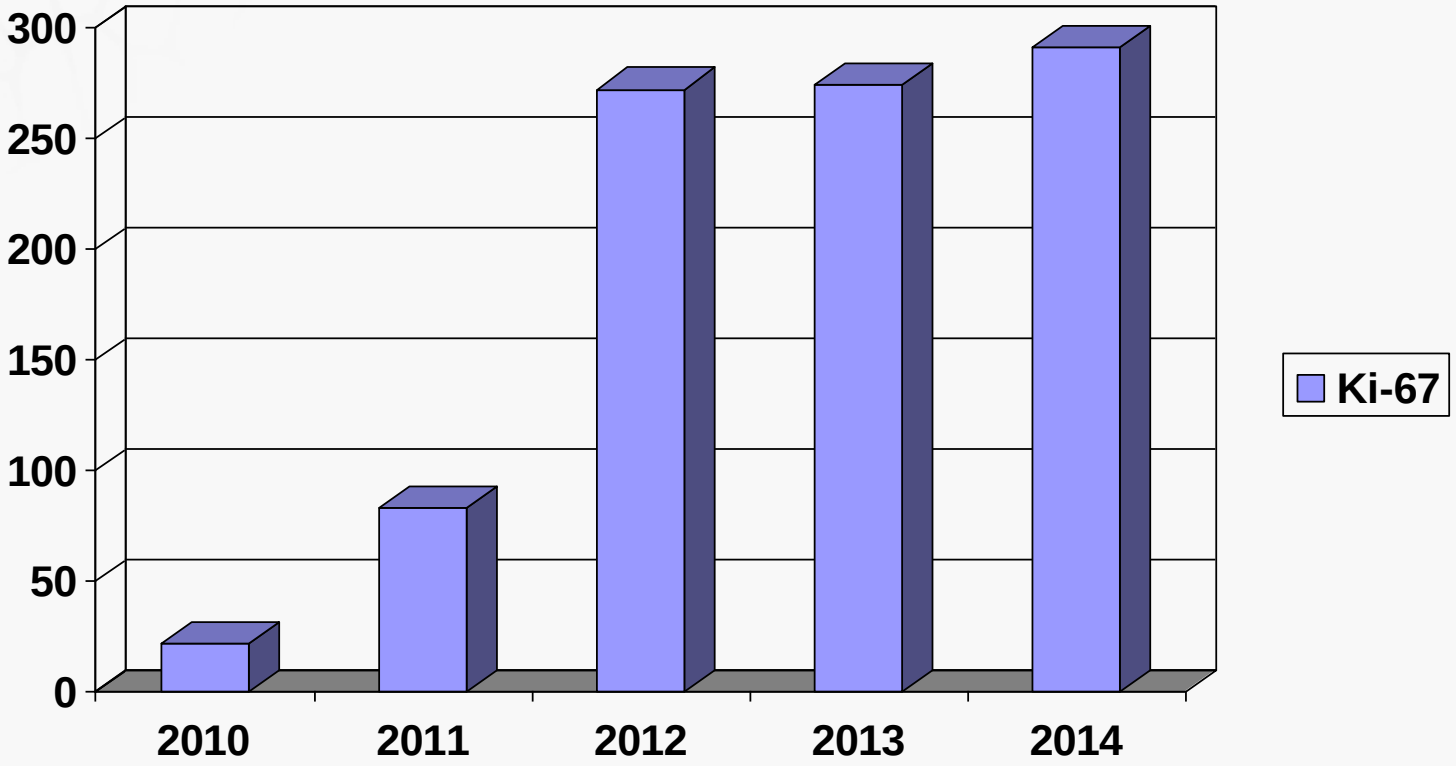
NORGE: Tall 2014 **(HER2)**

AVDELING	ANTALL	MEDIAN	ANDEL >30%
UNN	99	23%	36%
ST. OLAV	287	23%	36%
HUS	279	25%	39%
AHUS	123	25%	36%
DNR	-	-	
ULLEVÅL	275	?	40%

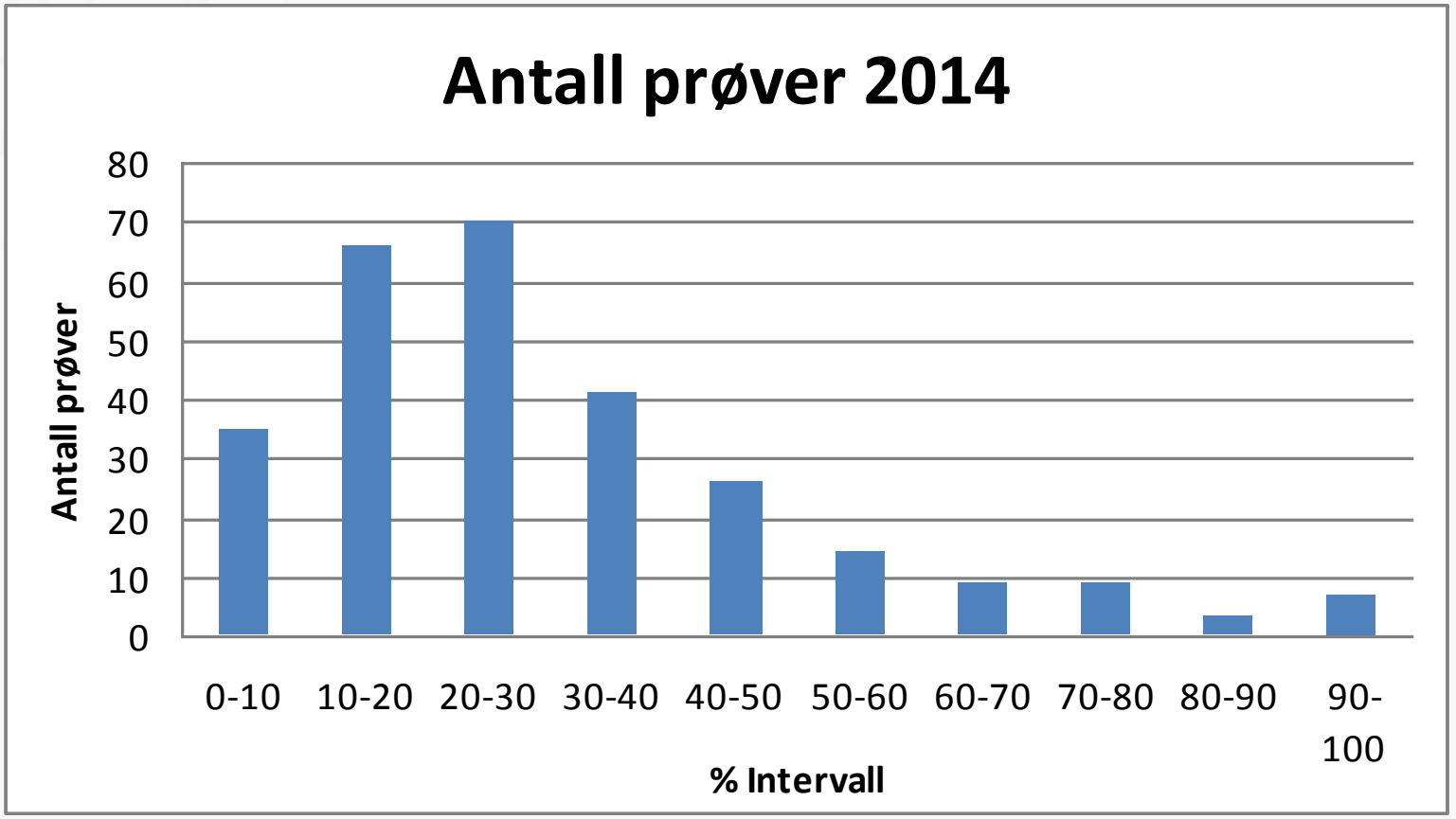
Logistikk HUS

Logistikk HUS

Resultater HUS



Resultater HUS



Median 25% - 39% av svulstene > 30% Ki67

Diverse

- Mammagruppen har rolle i KR Mammografiprogram
- strukturert diagnoseformulering (oppsummering)
- rapporter fra NBCR

6 Diagnoseformulering og oppsummering:

Det foreslås en *strukturert diagnoseformulering og oppsummering*, og denne er støttet av NBCG i Styringsgruppemøte 19.11.14. Det anbefales at alle avdelinger og laboratorier anvender dette punktvise formatet (i fritekst) i diagnosefeltet. Der er rom for nyanseringer der dette er faglig nødvendig i forhold til behandling og oppfølgning.

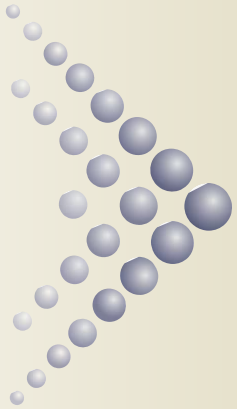
1. **Preparattype**
2. **Hoveddiagnose**
   a: invasivt karsinom, histologisk type
   b: in situ karsinom (alene eller i kombinasjon med invasivt dersom tilstede utenom invasiv komponent)
3. **Histologisk grad (Nottingham, for invasiv; Van Nuys, for DCIS)**
4. **Tumors størrelse og utstrekning (invasiv + evt. In situ)**
5. **Invasjon i spesielle strukturer: kar, hud/mamille, muskel, nerver**
6. **Reseksjonsflater**
7. **Lymfeknutestatus (SLN + evt. aksille)**
   a: vaktpostlymfeknuter (SLN) (antall positive, antall totalt, størrelse/mengde av tumorvev)
   b: aksillære lymfeknuter: antall positive, antall totalt; størrelse/mengde av tumorvev; ekstranodal vekst (tilstede eller ikke)
8. **Biomarkører (invasiv cancer): ER, PR, HER2, KI67**

KREFT registeret
INSTITUTT FOR POPULASJONS-BASERT KREFTFORSKNING

Nasjonalt kvalitetsregister for
brystkreft

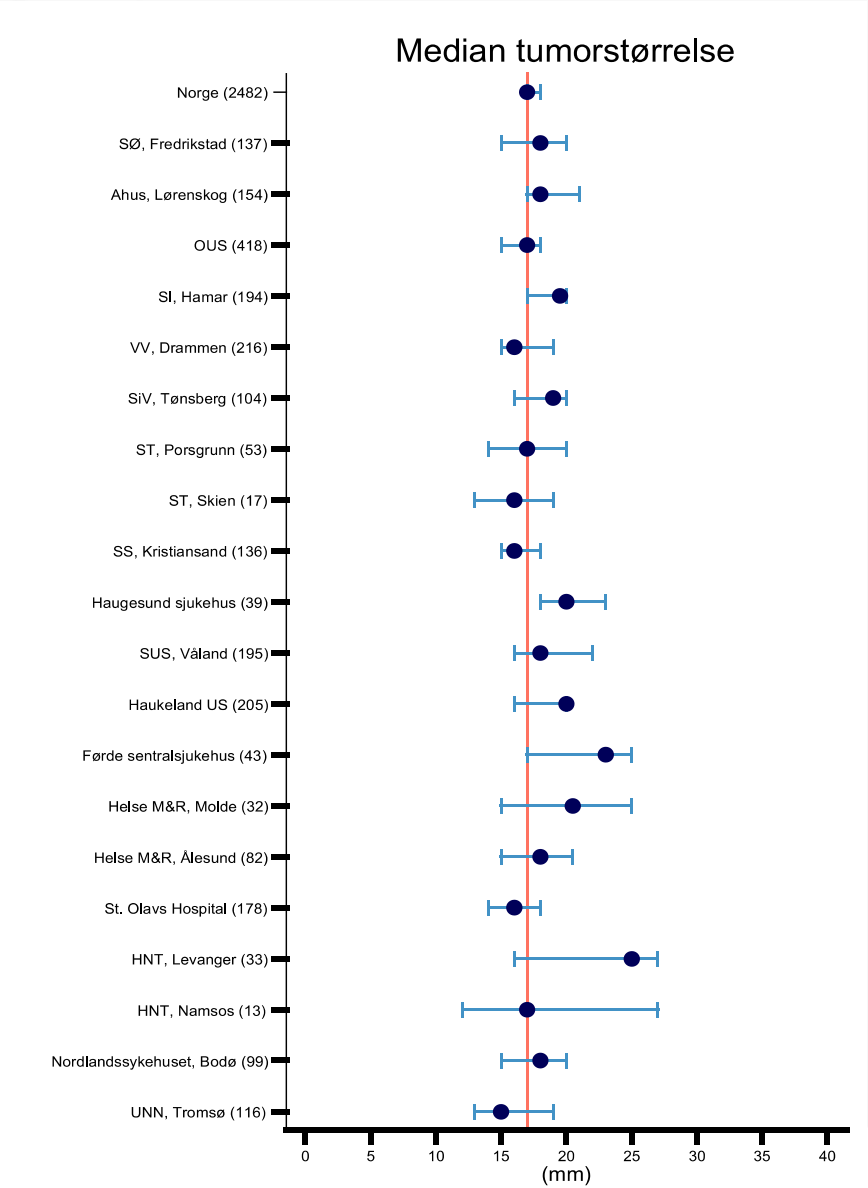
ccbio.no

Årsrapport 2014

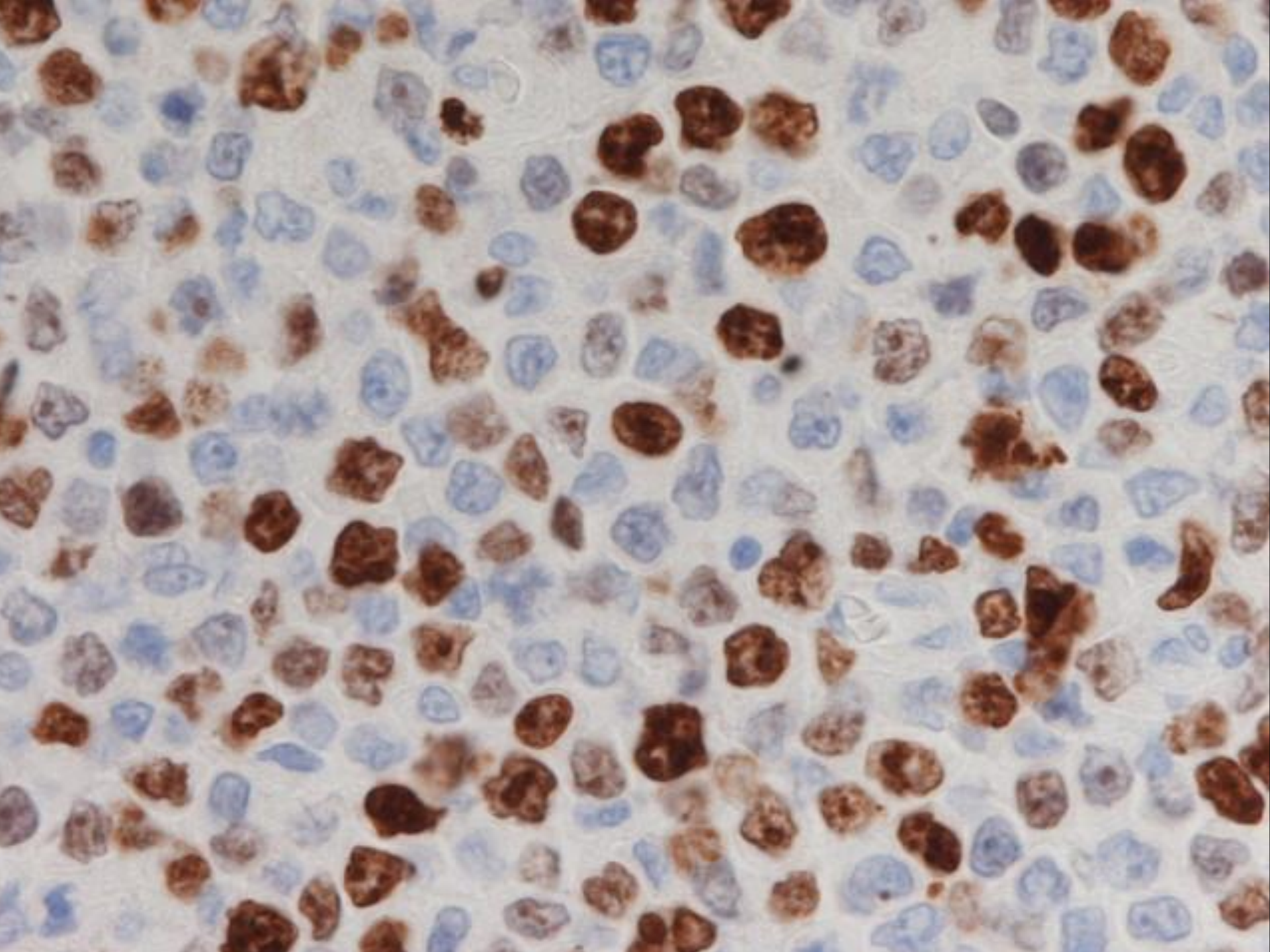


CCBIO

3.5.2 Tumorstørrelse



Figur 9: Median tumorstørrelse og konfidensintervall for infiltrerende brystkreft, per sykehus, 2012. Tilfeller der tumorstørrelse mangler er ekskludert fra analysen.



NORGE: Tall fra 1.1.12 – 31.12.12; etter indikasjonen ble endret **(HER2- LN-)**

AVDELING	ANTALL	MEDIAN	ANDEL >15%
UNN	99	15%	
ST. OLAV	112	26%	
HUS	186	24%	
SUS	-	-	
AHUS	100	20%	
DNR	71	22%	
ULLEVÅL	239	18%	

St. Gallen 2013

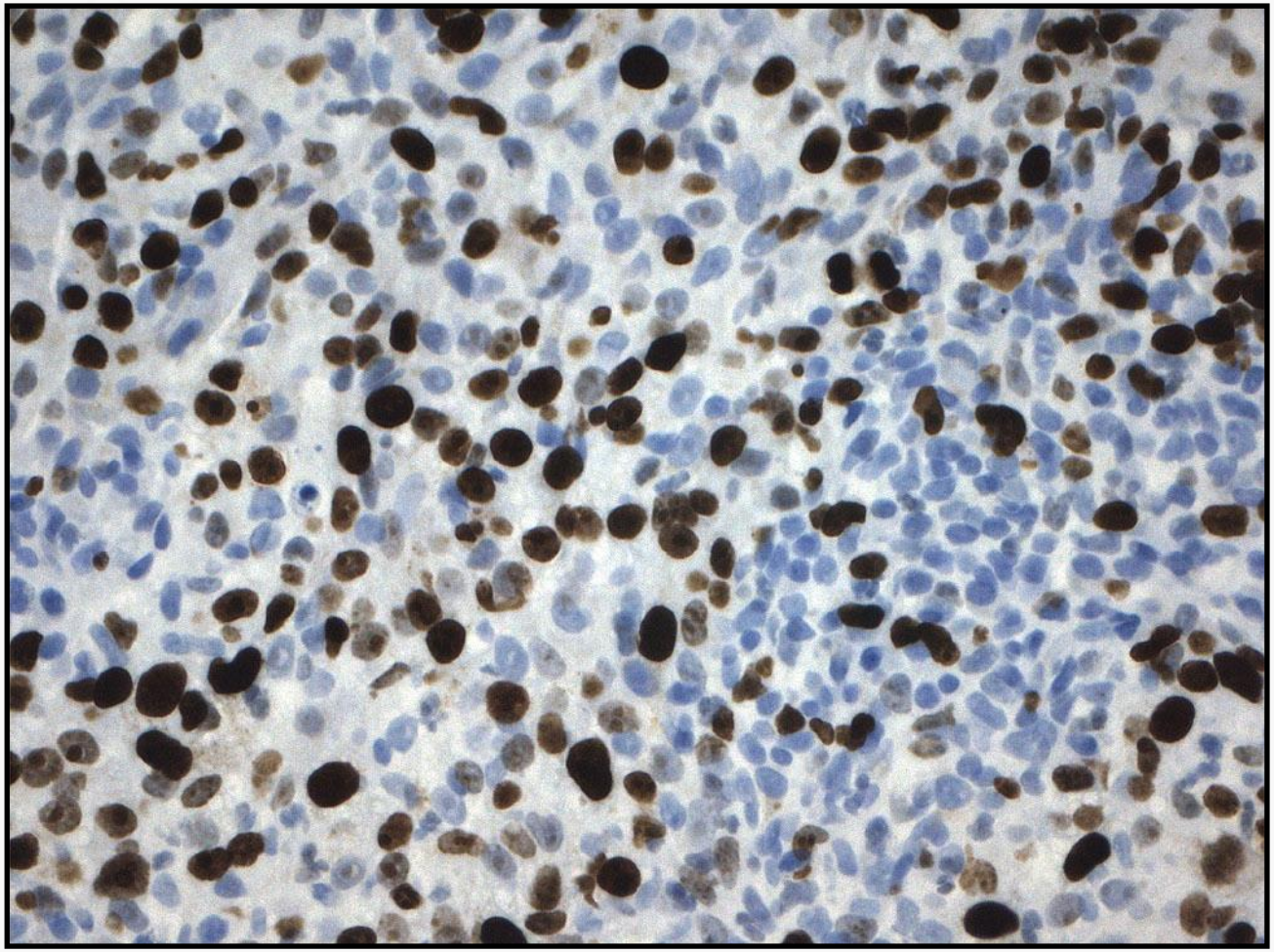
Table 2. Surrogate definitions of intrinsic subtypes of breast cancer

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	**'Luminal A-like'** *all of:* ER and PgR positive HER2 negative Ki-67 'low'[a] Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)[b]	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories.[a] A level of <14% best correlated with the gene-expression definition of Luminal A based on the results in a single reference laboratory [23]. Similarly, the added value of PgR in distinguishing between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like' subtypes derives from the work of Prat et al. which used a PgR cut-point of ≥20% to best correspond to Luminal A subtype [24]. Quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	**'Luminal B-like (HER2 negative)'** ER positive HER2 negative and *at least one of:* Ki-67 'high' PgR 'negative or low' Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available)[b]	'Luminal B-like' disease comprises those luminal cases which lack the characteristics noted above for 'Luminal A-like' disease. Thus, either a high Ki-67[a] value or a low PgR value (see above) may be used to distinguish between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like (HER2 negative)'.
	'Luminal B-like (HER2 positive)' ER positive HER2 over-expressed or amplified Any Ki-67 Any PgR	
Erb-B2 overexpression	**'HER2 positive (non-luminal)'** HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent	
'Basal-like'	**'Triple negative (ductal)'** ER and PgR absent HER2 negative	There is an 80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype. Some cases with low-positive ER staining may cluster with non-luminal subtypes on gene-expression analysis. 'Triple negative' also includes some special histological types such as adenoid cystic carcinoma.

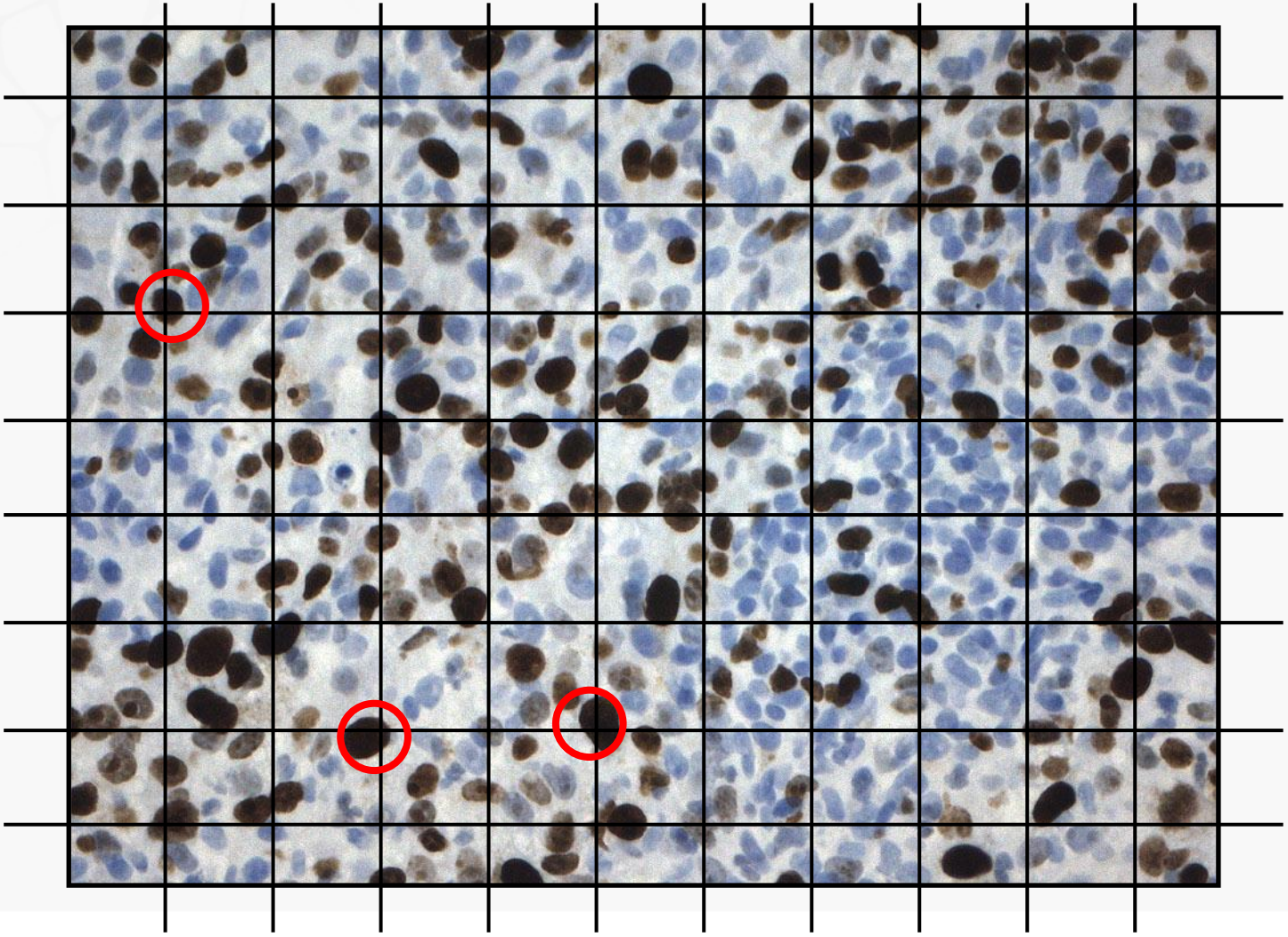
[a]A majority of the Panel voted that a threshold of ≥20% was indicative of 'high' Ki-67 status. Others, concerned about the high degree of inter-laboratory variation in Ki-67 measurement [26] and the possibility for undertreatment of patients with luminal disease who might benefit from chemotherapy, would use a lower (local laboratory specific) cut-point to define Ki-67 'high' or use multi-gene-expression assay results, if available.

[b]This factor was added during Panel deliberations after circulation of the first draft of the manuscript, to reflect a strong minority view. Although neither the 21-gene RS nor the 70-gene signature was designed to define intrinsic subtypes, a concordance study noted that over 90% of cases with a low RS and almost 80% of those with a 70-gene low-risk signature were classified as Luminal A [95].

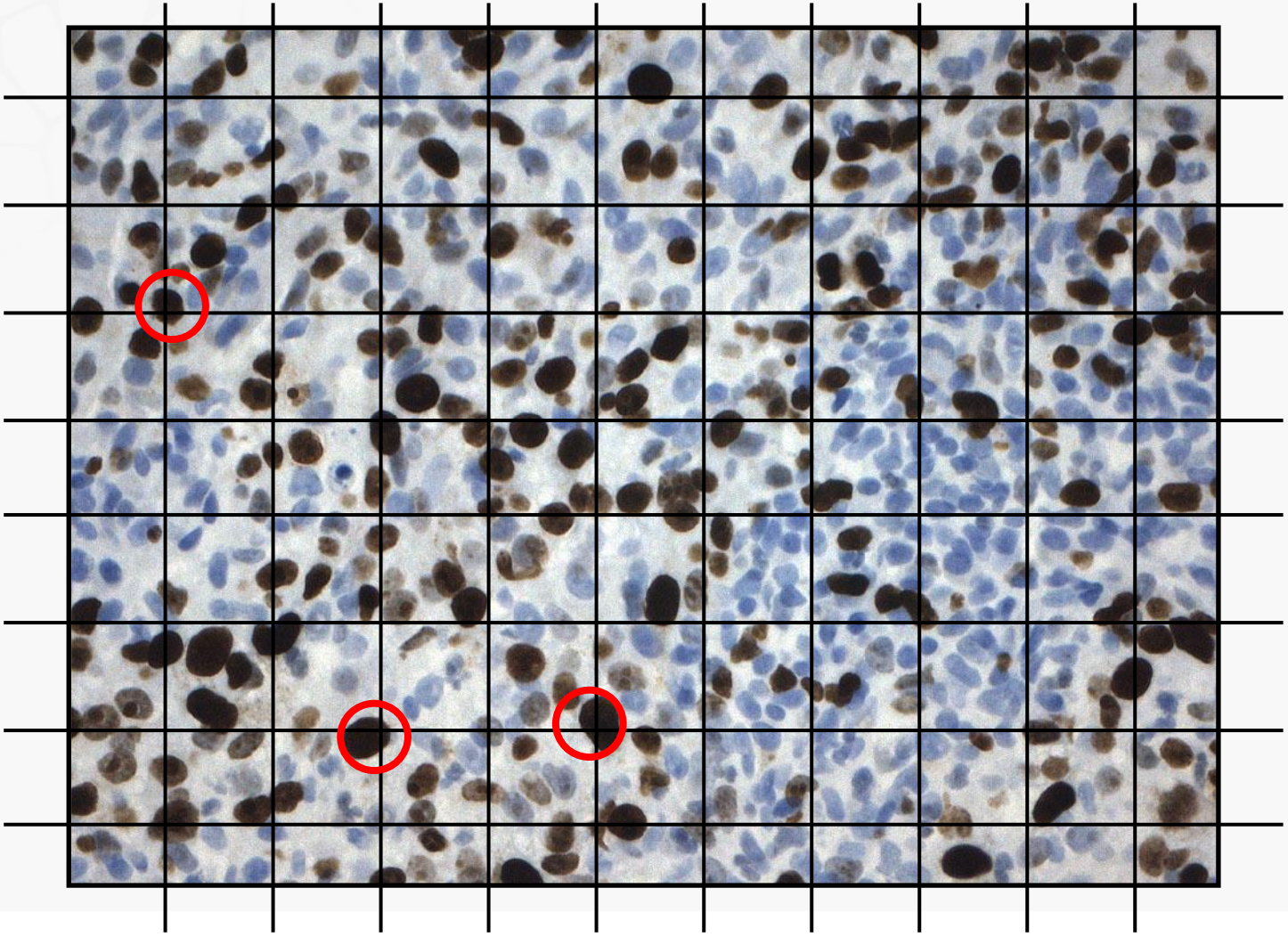
Retningslinjer for patologi (DNP 2010)



Metodikk



Metodikk

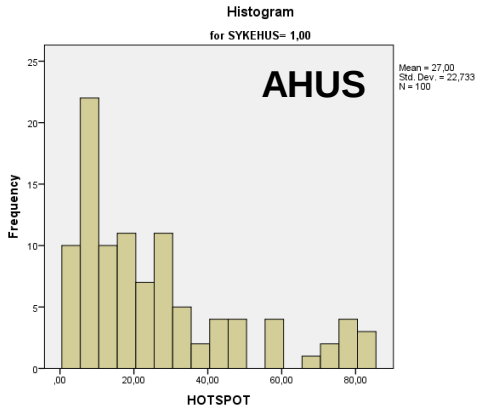


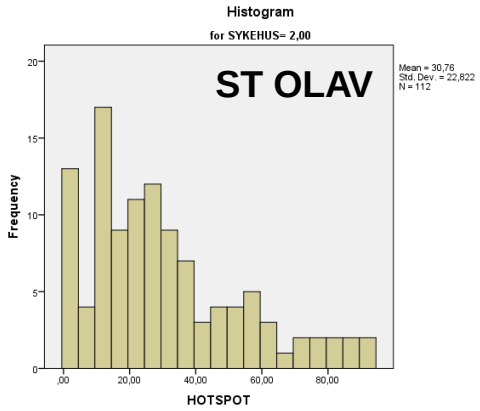
Ki67: Retningslinjer patologi 2012

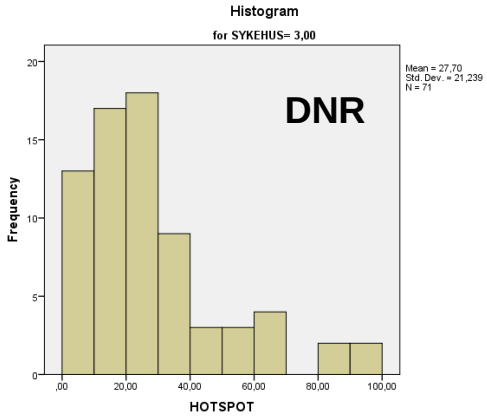
1. patologen merker av to telleområder: ett «hot spot» som tidligere, og ett område med den laveste proliferasjonen («cold spot»).
2. i hvert område telles 250-300 tumorcellekjerner.
3. hver observatør angir ett tall (%) for hvert telleområde.
4. patologen rapporterer to tall på remissen (basert på gjennomsnitt mellom obervatørene): ett tall (%) for høyeste verdi («hot spot» som nå), og ett tall (%) for gjennomsnitt mellom de to talte områder ***(gjennomsnitt av "hot spot" og "cold spot").***

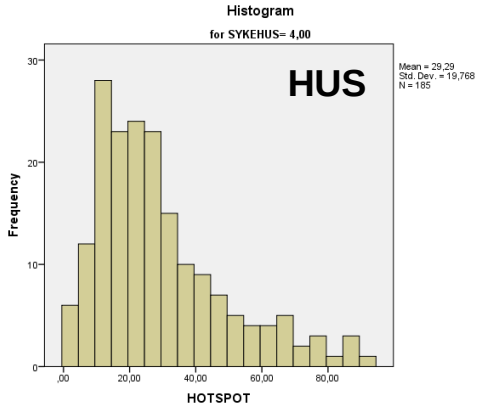
Bergen 4.7.12 (laa)

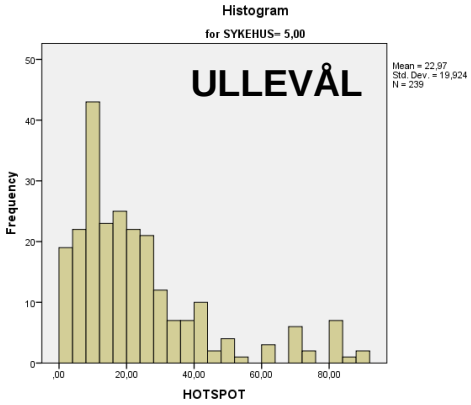
NORGE: Tall fra 1.1.12 – 31.12.12; etter indikasjonen ble endret (HER2- LN-)

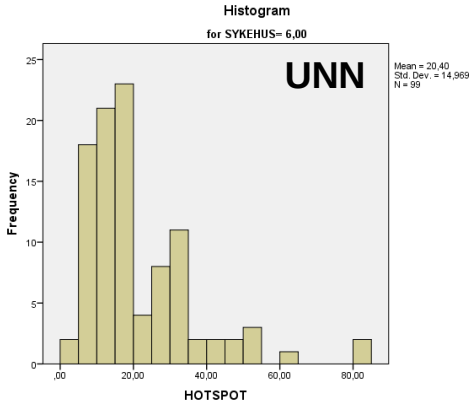




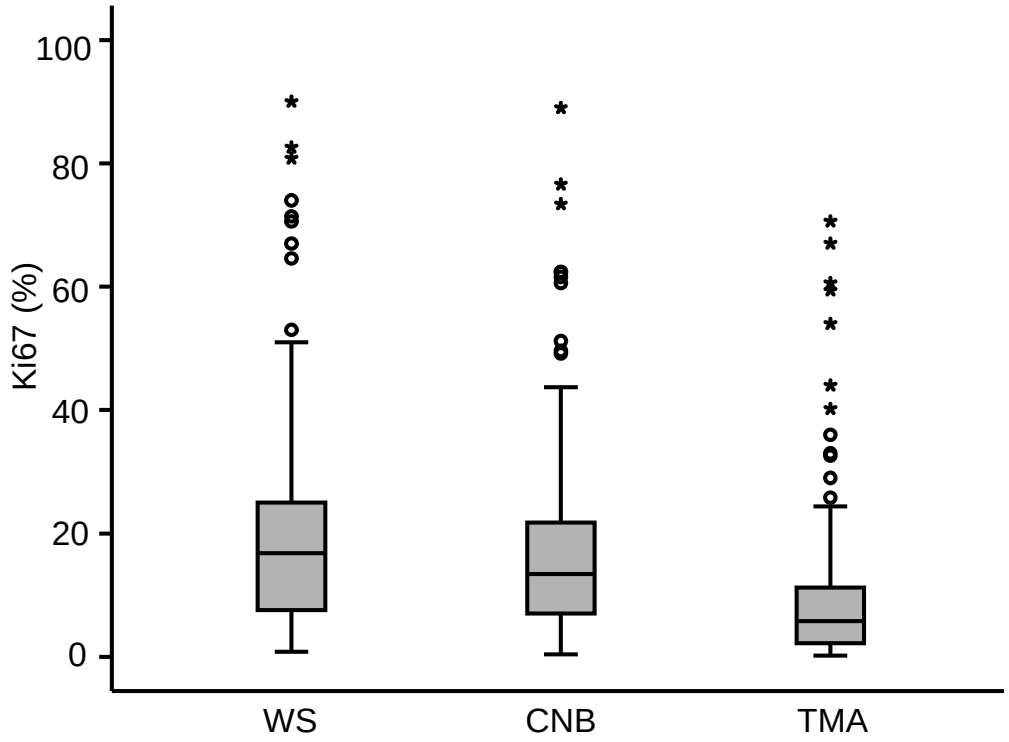








Ki-67 fargning



Knutsvik et al. PLOS One 2014.

ARTICLE

Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer

Maggie C. U. Cheang, Stephen K. Chia, David Voduc, Dongxia Gao, Samuel Leung, Jacqueline Snider, Mark Watson, Sherri Davies, Philip S. Bernard, Joel S. Parker, Charles M. Perou, Matthew J. Ellis, Torsten O. Nielsen

- to serier
- 357 FFPE: 56%>2cm, 37% G3, 38% LN+; sections ? **TMA (?)**
- 4046 FFPE (2598 R+); TMA sections, 1x 0.6 mm;
- Ki-67: clone SP6 (rabbit); ThermoScientific, Fremont, CA
- 1:200 dilution for 32 minutes, Ventana
- **counts ?? not specified;**
- subtype by gene expression **LUM-A vs. LUM-B**; PAM50
- gene expression gold standard; CP Ki-67 by ROC, **13.25%**
- **LUM-B: ≥ 14% (receptor positive; n=144)**
- **of 357: 19% LUM-B; of 4046: 21% LUM-B;**

Hvor stor er målgruppen (LUM-B)?

Cheang JNCI 2009:

- test set microarray; LUM-B 69/170 LUM 41%
- test set IHC (n=357); LUM-B 53/127 LUM 42%
- validation set; LUM-B 846/2376 LUM 36%

NORGE: Tall fra 1.9.10 – 31.12.11; før indikasjonen ble endret (HER2- LN+)

n=450 (6 avdelinger)

HOT-SPOT:
mean av medianverdier: 25% (alle kasus)

>15%: 72% (mean)

HUS: øvre 40% Ki67 (”luminal B”): terskel 30%

Blåboka 1.9.2012 (nbcg.no)

NBCGs retningslinjer for **ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT** *(gjeldende fra 01.09.12)*

Det skal utføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling..

pTGpN	Alder	HER2	ER-status#	Ki67¤	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin systembehandling*	Zoledronsyre[1]	Stråleterapi
pT1G1pN0	Alle aldre	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	Ingen	Ingen	Nei	**Strålebehandling hvis:** Operert brystbevarende eller Ikke fri margin etter ablatio ***Henvisning til stråleterapi (hvis indikasjon):*** ***Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3.-4. FEC kur.*** ***Uten kjemoterapi: Søk stråleterapi umiddelbart.***
				>15-≤30%	Ingen	Ja	Ja v/≥55 år	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Ja	Ja v/≥55 år	
			ER positiv 1-10%	≤30%	<75 år[1]: $FEC60^2x6$	Ja	Ja v/≥55 år	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Ja	Ja v/≥55 år	
			ER negativ	≤30%	<75 år[1]: $FEC60^2x6$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/≥55 år og <75 år el PR≥10%	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/≥55 år og <75 år el PR≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥1%		<75 år[1]: $FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Ja	Ja v/≥55 år	
			ER negativ		<75 år[1]: $FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/≥55 år og <75 år el PR≥10%	
pT1a-bG2-3pN0	≥35år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	Ingen	Ingen	Nei	
				>15-≤30%	Ingen	Ja	Ja v/≥55 år	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Ja	Ja v/≥55 år	
			ER positiv 1-10%	≤30%	<75 år[1]: $FEC60^2x6$	Ja	Ja v/≥55 år	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Ja	Ja, v/≥55 år	
			ER negativ	≤30%	<75 år[1]: $FEC60^2x6$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/≥55 år og <75 år el PR≥10%	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/≥55 år og <75 år el PR≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥1%		<75 år: $FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Ja	Ja v/≥55 år	
			ER negativ		<75 år[1]: $FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/≥55 år og <75 år el PR≥10%	
	<35år	HER2-	ER positiv ≥1%	≤30%	$FEC60^2x6$	Ja	Nei	
				>30%	$FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Ja	Nei	
			ER negativ	≤30%	$FEC60^2x6$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Nei	
				>30%	$FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Nei	
		HER2+	ER positiv ≥1%		$FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Ja	Nei	
			ER negativ		$FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Nei	
pT1cG2-3pN0 pT2G1-3pN0	<55år	HER2-	ER positiv ≥1%	≤30%	$FEC60^2x6$	Ja	Nei	
				>30%	$FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Ja	Nei	
			ER negativ	≤30%	$FEC60^2x6$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Nei	
				>30%	$FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Nei	
		HER2+	ER positiv ≥1%		$FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Ja	Nei	
			ER negativ		$FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Nei	
	≥55 år	HER2-	ER positiv ≥50%	≤15%	Ingen	Ja	Ja	
				>15-≤30%	<75 år[1]: $FEC60^2x6$	Ja	Ja	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Ja	Ja	
			ER positiv 1-50%	≤30%	<75 år[1]: $FEC60^2x6$	Ja	Ja	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Ja	Ja	
			ER negativ	≤30%	<75 år[1]: $FEC60^2x6$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/<75 år el. PR ≥10%	
				>30%	<75 år[1]: $FEC60^2x4 \rightarrow T^4$	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/<75 år el. PR ≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥1%		<75 år[1]: $FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Ja	Ja	
			ER negativ		<75 år[1]: $FEC100^2x4 \rightarrow T^4/H^3 \rightarrow H^3$	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%[5]	Ja v/<75 år el. PR ≥10%	

NBCGs retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT *(gjeldende fra 01.09.12)*

Det skal utføres HER2-, ER/PgR- og Ki67 analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling.

pTGpN	Alder	HER2	ER-status	Ki67	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin systembehandling	Zoledronsyre[1]	Stråleterapi
pT1-2pN1-3	<55år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	FEC60[2]x6	Ja	Nei	**Stråleterapi for alle pN1(>2mm)-pN3** ***Henvisning til stråleterapi (hvis indikasjon):*** ***Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3.-4. FEC kur.*** ***Uten kjemoterapi: Søk stråleterapi umiddelbart.***
				>15%	FEC60[2]x4→T[4]	Ja	Nei	
			ER positiv 1-10%		FEC60[2]x4→T[4]	Ja	Nei	
			ER negativ		FEC60[2]x4→T[4]	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Nei	
		HER2+	ER positiv ≥1%		FEC100[2]x4→T[4]/H[3]→H[3]	Ja	Nei	
			ER negativ		FEC100[2]x4→T[4]/H[3]→H[3]	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Nei	
	≥55 år	HER2-	ER positiv ≥50%	≤15%	Ingen	Ja	Ja	
				>15%	<75 år[1]: FEC60[2]x4→T[4]	Ja	Ja	
			ER positiv 10-50%	≤15%	<75 år[1]: FEC60[2]x6	Ja	Ja	
				>15%	<75 år[1]: FEC60[2]x4→T[4]	Ja	Ja	
			ER positiv 1-10%		<75 år[1]: FEC60[2]x4→T[4]	Ja	Ja	
			ER negativ		<75 år[1]: FEC60[2]x4→T[4]	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/<75 år el. PR ≥10%	
		HER2+	ER positiv ≥1%		<75 år[1]: FEC100[2]x4→T[4]/H[3]→H[3]	Ja	Ja v/<75 år el. PR ≥10%	
			ER negativ		<75 år[1]: FEC100[2]x4→T[4]/H[3]→H[3]	Nei, unntatt hvis PR ≥10%[5]	Ja v/<75 år el. PR ≥10%	

[4]Progesteronreseptor (PR) status har kun betydning for anbefalinger når ER er negativ og da kun som grunnlag for endokrin behandling. PR status kommer derfor inn i vurderingen under kolonnen "Endokrin behandling".

[5]Ki67 proliferasjonsindeks (% Ki67 positive celler) benyttes for å skille spesielt mellom Luminal A of Luminal B subtyper av brystkreft (ER positive subtyper), men hvor det også er valgt å benytte analysen for å estimere proliferasjonsgrad ved trippel negativ pN0 brystkreft. For pN+ pasienter er det valgt å benytte 15% som cut-off, da risiko for tilbakefall er klart høyere ved pN+ status, og gjennomsnittseffekten av å legge til taxaner er betydelig (ca 20% relativ risikoreduksjon). Dersom Ki67 er lav hos ER+ pasienter, er det hos lymfeknute positive likevel ikke funnet tilleggseffekt av å legge til taxaner. For pN0 pasienter er prognosen generelt bedre og absolutt nytteeffekt av systemisk behandling lavere enn hos pN+. Det foreligger heller ikke publiserte studier som omhandler betydningen av Ki67 på effekt av å legge til taxaner hos pN0. Men det er sannsynlig at relativ risikoreduksjon er tilsvarende som for pN+ pasienter ved samme tumorbiologiske utgangspunkt. Det er valgt å benytte både Ki67 15% og 30% som grenseverdier ved pN0 i tråd med følgende: For ER+HER2- pasienter med små tumores (pT1a+b) eller grad 1 pT1 er prognosen i utgangspunktet så god at det ikke oppfattes å være grunnlag for kjemoterapi ved Ki67≤30%, men endokrin behandling bør benyttes dersom Ki67>15% (taler for at risiko for tilbakefall likevel er stor nok for at slik behandling bør gis). Å benytte Ki67 grense på 30% for å gi kjemoterapi til denne gruppen reduserer samtidig risiko for overbehandling, der eventuell kjemoterapi ellers kun hviler på Ki67 analysen (som kan være vanskelig for patologene å estimere nøyaktig). For de øvrige pN0 pasienter (som generelt har høyere risiko for tilbakefall enn foregående gruppe) vil det være grunnlag for endokrin og/eller kjemoterapi uavhengig av Ki67. Ved alder <55år anbefales kjemoterapi (+ evt endokrin behandling). Ved alder ≥55år utelates kjemoterapi til HER2- ER+≥50% med Ki67≤15%. Ved Ki67>30% er det grunnlag for å legge til taxaner for alle pN0 pasienter.

****Endokrin behandling < 55(50) år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 i 5 år. Endokrin behandling ≥ 55 (50) år: Ett av følgende: Aromataseinhibitor/inaktivator (AI, anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2.5 mg x 1) i 2 år → Tam i 3 år eller AI i 5 år. Mellom 50-55 år avgjør menopausal status om endokrin behandlingsopplegg for < 55 eller ≥55 år kan benyttes. Endokrin behandling oppstartes etter at kjemoterapi er avsluttet. Der hvor Tam er gitt i >2-<5 år, bytt til AI i 3 år. Ved AI må det gjøres bentetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år inntil avslutning. Benytt VitD/Calsium profylaktisk.***

[1]Zoledronsyre gis i.v. i dosering 4 mg hver 6. måned ved avdeling som vanligvis gir kjemoterapi. Behandlingslengde 5 år. Behandlingen er kun aktuell for sikkert postmenopausale pasienter ≥55 år som skal gjennomføre systemisk adjuvant behandling.

[1]Vurder alltid comorbiditet ved alder mellom 70-75 år.

[2]FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin doseres til 60 mg/m^2. FEC100: Epirubicin doseres til 100 mg/m^2.

[3]Ved HER2 positiv status og indikasjon for kjemoterapi: Trastuzumab (Herceptin) infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart ca 3 uker etter avsluttet FEC og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Ved indikasjon for taxan, se eget opplegg under punkt 4.

[4]T:Docetaxel 100 mg/m^2 hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m^2 hver uke x 12. Ved HER2-positiv status: gi herceptin parallelt med taxan og gjør LVEF måling før oppstart av FEC.

[5] Dersom ER er negativ og PgR er positiv, bør reseptorundersøkelsene gjentas for å avdekke med sikkerhet om endokrin behandling er aktuelt.

[6]Lymfeknute-positive pasienter som er enten HER2 positive eller trippel negative bør metastasescreenes, dersom dette ikke nevneverdig forsinker tidspunkt for behandlingsstart.

NORGE: Tall fra 1.1.12 – 31.12.12; etter indikasjonen ble endret (HER2- LN-)

n=807 (6 største avdelinger)

HOT-SPOT:
median: 20% (alle kasus)

>14%: 65%
>15%: 62%

øvre 40% Ki67 (”luminal B”): terskel 25%

NORGE: Tall fra 1.1.12 – 31.12.12; etter indikasjonen ble endret (HER2- LN-)

n=236 (6 største avdelinger)

ESTIMERT GJENNOMSNITT:
median: 16% (alle kasus)

>14%: 54%
>15%: 50%

median i dette utvalget (HOT-SPOT): 24%

International Guidelines (Dowsett 2011 JNCI)

Use of Ki-67

-area of assessment: hot-spot versus average
random, edge of the tumor, «overall average»

-cut-points: no consensus
each lab must validate (?)

-specimen type: core biopsy versus surgical specimen
TMA for research only

International Guidelines (Dowsett 2011 JNCI)

application of specific cutoffs for decision making must be considered unreliable unless analyses are conducted in a highly experienced laboratory with its own reference data. The same issues prohibit comparisons of Ki67 data between clinical trials.

International Guidelines (Dowsett 2011 JNCI)

Data handling

- The Ki67 score or index should be expressed as the percentage of positively staining cells among the total number of invasive cells in the area scored.
- Statistical analysis should take account of the log-normal distribution generally followed by Ki67 measurement.
- The most appropriate endpoint in comparative studies of treatment efficacy or response is the percentage suppression of Ki67-positive cells.
- The most appropriate endpoint for assessing residual risk of recurrence is the on-treatment proportion of Ki67-positive cells.
- Cut points for prognosis, prediction, and monitoring should only be applied if the results from local practice have been validated against those in studies that have defined the cutoff for the intended use of the Ki67 result.

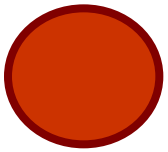
Ki67: Retningslinjer patologi 2012

- prøveordning
- komme nærmere ”et gjennomsnitt”
- *riktigere andel Luminal-B ?*

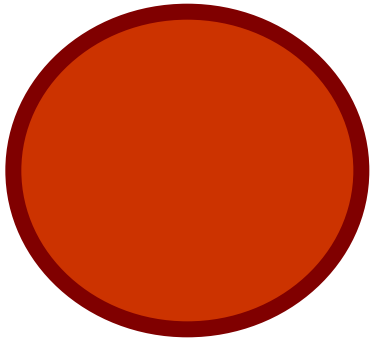
- mangler internasjonal konsensus
- endre terskelverdi eller tellemetode ?
- teste sylinderbiopsier (mot standardsnitt) ?

Ki67: patologi

- tissue arrays (TMA)
  random sampling (”gjennomsnitt”)



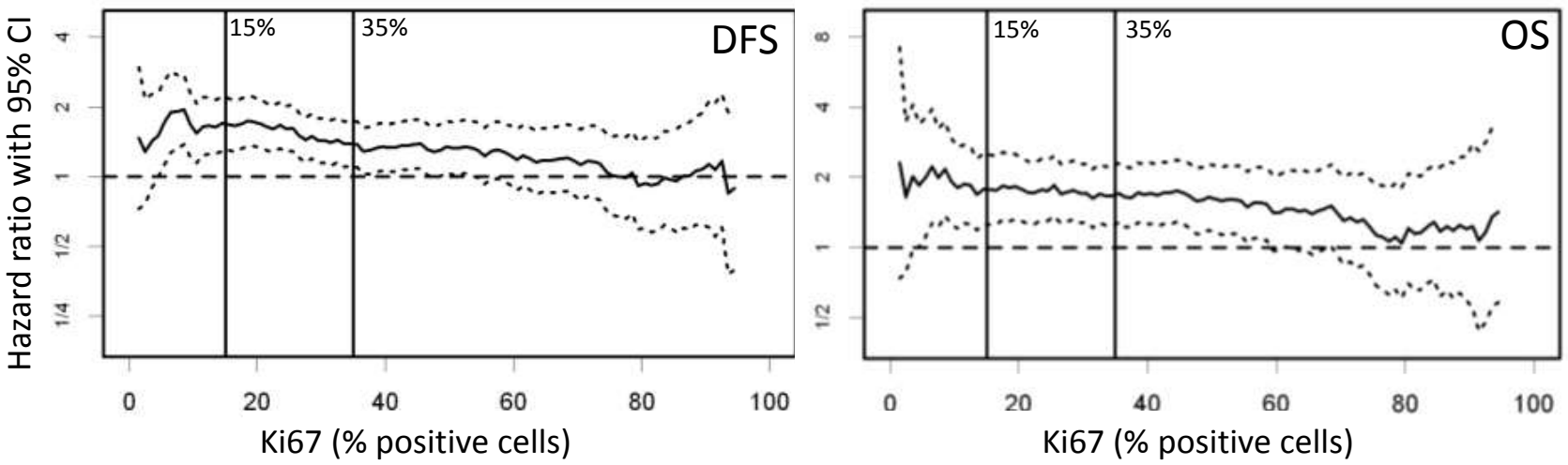
- sylinderbiopsier
  random?



- valg av ”hot spot”
  (ofte periferi)

Systematic cutpoint analysis for Ki67

disease-free (DFS) and overall (OS) survival after NACT



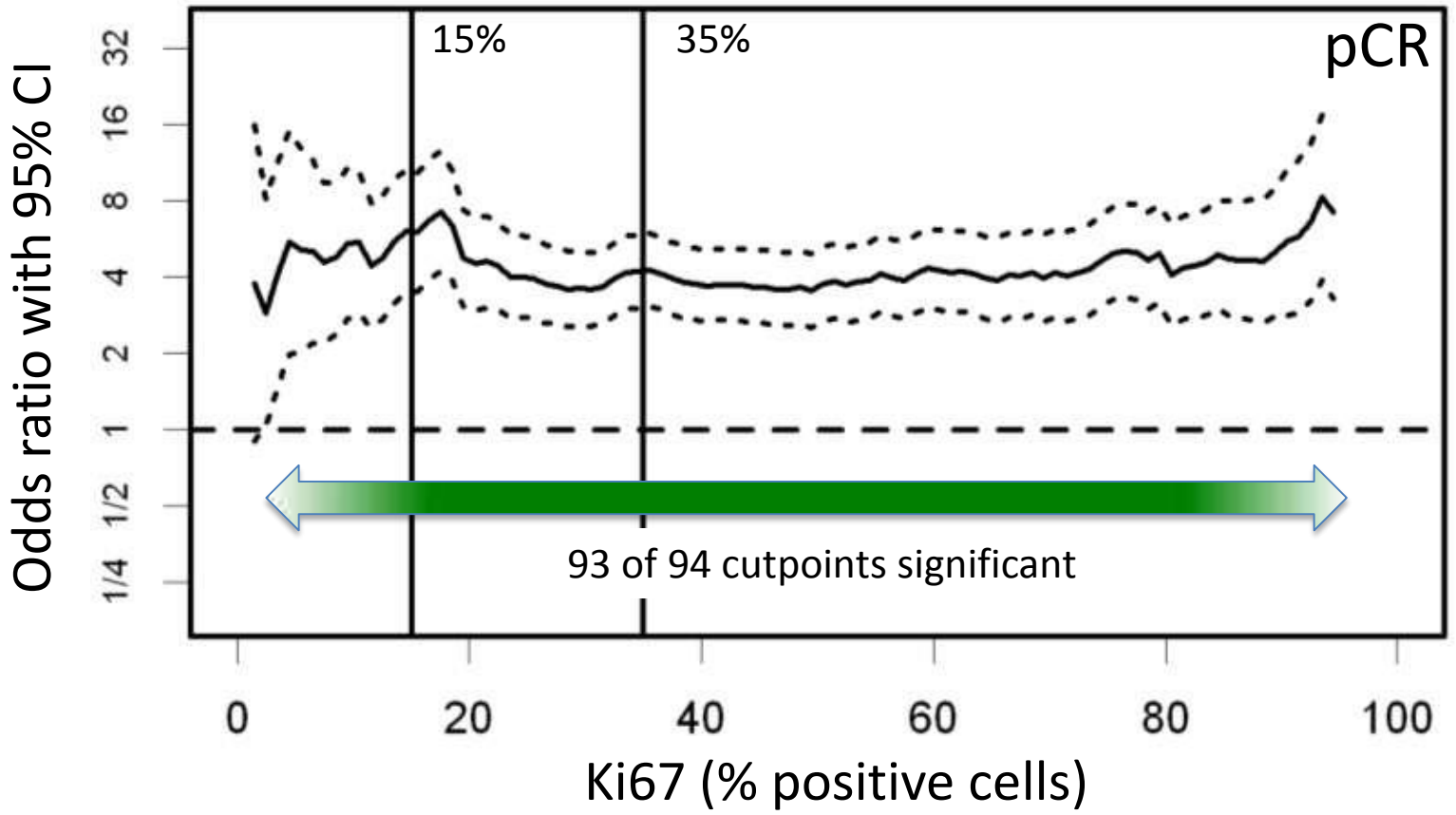
DFS: 48 of 94 cutpoints significant

OS: 58 of 94 cutpoints significant

Denkert et al.: SABCS 2012

Systematic cutpoint analysis for Ki67

pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy

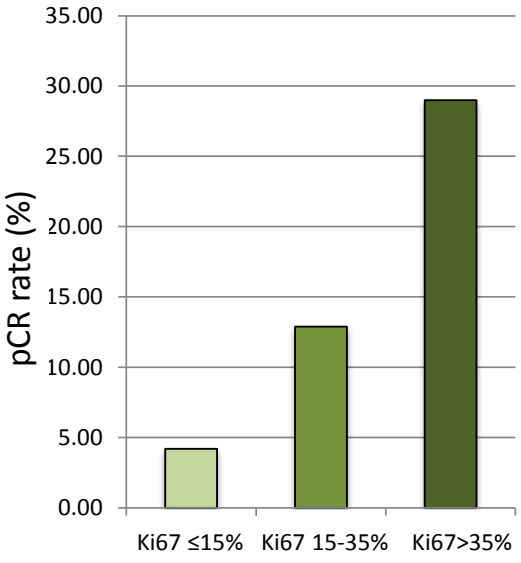


Denkert et al.: SABCS 2012

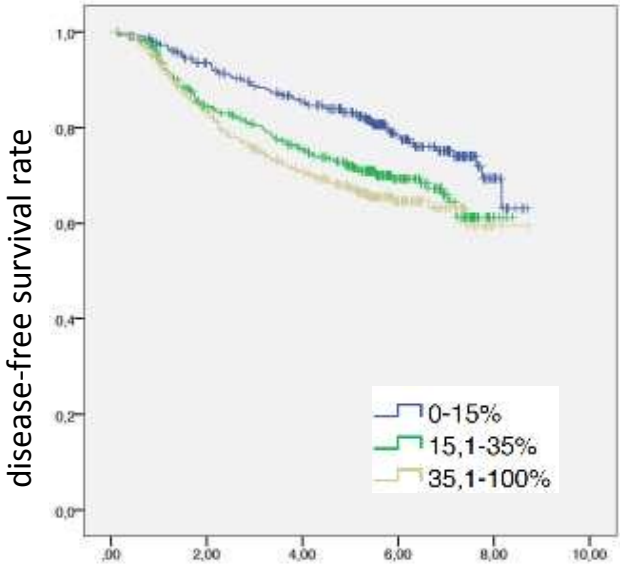
Ki67

≤15% . vs. 15 1-35% vs. >35%

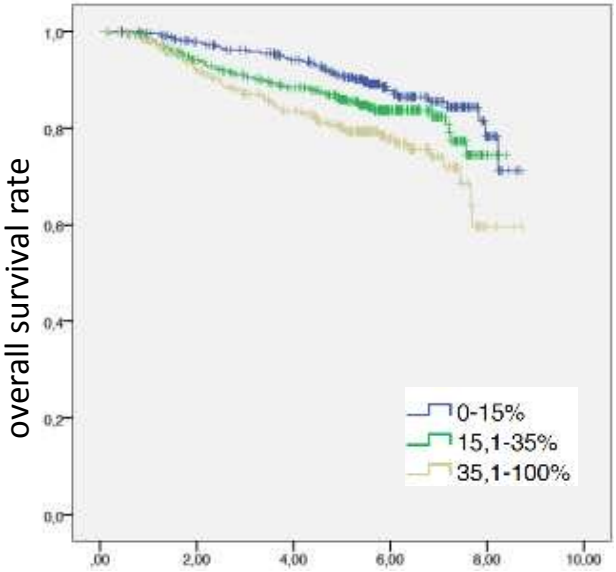
pCR – all cases
p<0.0005



DFS – all cases
p<0.0005

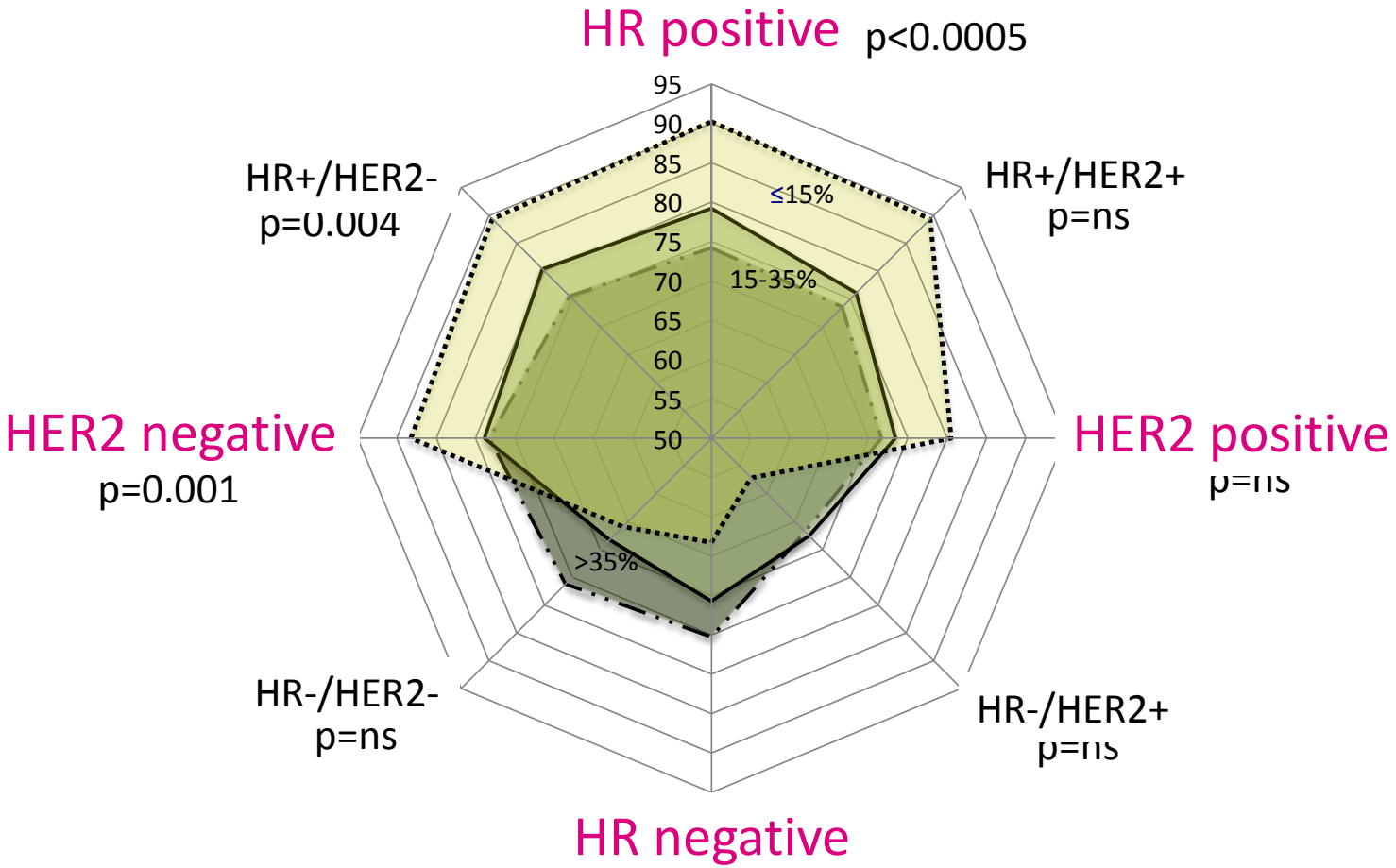


OS – all cases
p<0.0005



Denkert et al.: SABCS 2012

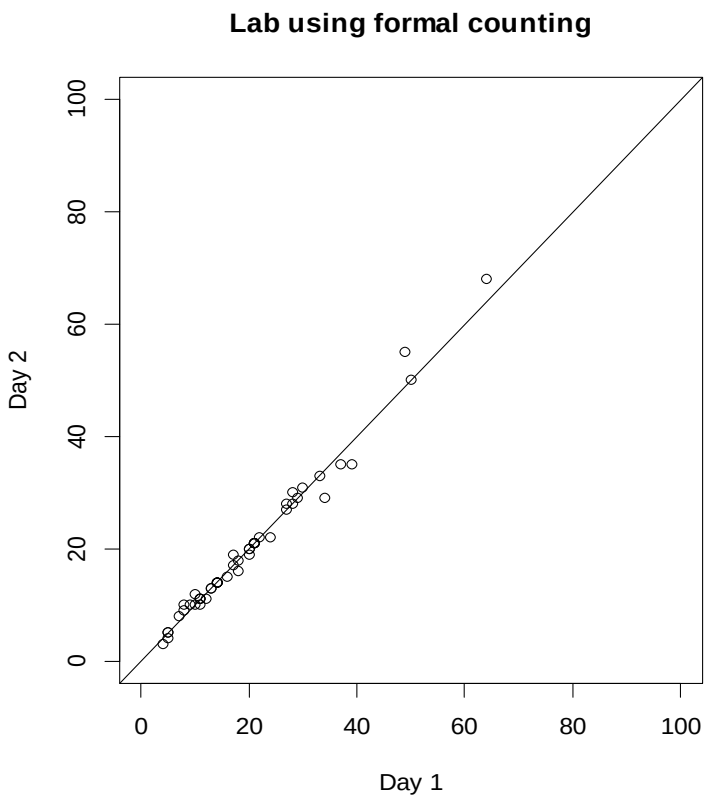
Ki67 >35% - Overall survival (mean OS months)

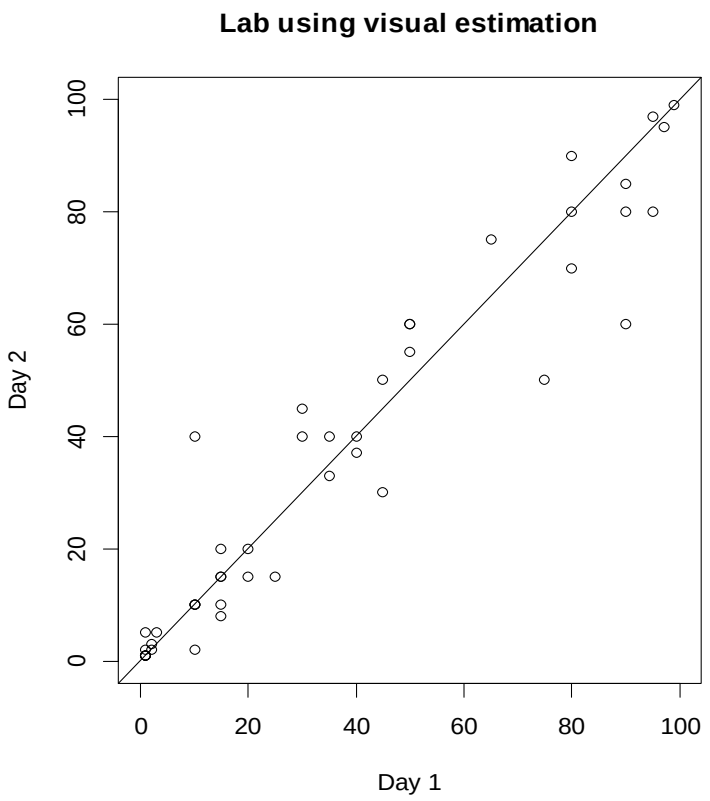


Denkert et al.: SABCS 2012

Phase 1 intra-observer variability

counting vs estimation approach, on same cases





Nielsen et al.: SABCS 2012

- **Although staining method added some variability, the major source of Ki67 differences (besides patient biology) was scoring method.**
  - **Estimation vs. Counting**
  - **Choice of areas to count**
  - **Invasive Cancer vs. other cells**
  - **Threshold of brown considered "positive"**

Nielsen et al.: SABCS 2012

Foreløpig konklusjon Ki67 cutoff helsnitt:

Hotspot 15% synes ikke å skille godt mellom pasienter med meget lav risiko for tilbakefall og de resterende pasienter

Gjennomsnittsscore 15% eller Hotspot cirka 20% (-25%) synes å gi et bedre skille. I tillegg vil en slik cutoff også føre til at de fleste som ble vurdert som TMA positiv for Ki67 med 10% cutoff eller Cheang Score, også havner i positiv gruppe.

Naume et al.: 2-2013 (pers communication) (Oslo I Study)

Oppsummering (I)

Ki67 helsnitt hotspot analyse og gjennomsnittsscore av hotspot og coldspot har et tilnærmet lineært forhold til hverandre.

Ki67 hotspot bør ligge mellom 20-25% for å plukke ut lav-risikogruppen aktuell for ingen adjuvant behandling

Ki67 gjennomsnittsscore bør være ca 15% for å plukke ut lav-risikogruppen aktuell for ingen adjuvant behandling

En hotspot score på 15% vil ikke gi et tilfredsstillende skille mellom lav risiko og høyere risiko, samtidig gjør denne grensen at lavrisikogruppen blir enda mindre, uten sikker effekt på overlevelse

Naume et al.: 2-2013 (pers communication) (Oslo I Study)

Kommentarer fra Penault-Llorca og Hugh:

Hugh: ”When I reanalyzed the BCIRG 001 data for the optimal cut-point (LumA vs LumB) on full sections, it was 30%, (30% or more is luminal B) not 13%.”

Penault-Llorca: ”We currently use 20% as cutpoint for use of taxanes. But we are now showing that reproducibility is poor between 15 and 30 % and we have decided to re-score by an other pathologist between 15 and 30 %.”

Slide fra B. Naume 2013

Problemområder - 2013

1. følges prosedyre?
2. riktig terskelverdi?
3. overbehandling ?
4. **tellemetode vs. terskelverdi ?**
5. lokale verdier (validering) ?

St. Gallen 2009

Table 3. Chemoendocrine therapy in patients with ER-positive, HER2-negative disease

	Relative indications for chemoendocrine therapy	Factors not useful for decision	Relative indications for endocrine therapy alone
Clinicopathological features			
ER and PgR	Lower ER and PgR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation	High[a]	Intermediate[a]	Low[a]
Nodes	Node positive (four or more involved nodes)	Node positive (one to three involved nodes)	Node negative
PVI	Presence of extensive PVI		Absence of extensive PVI
pT size	>5 cm	2.1–5 cm	≤2 cm
Patient preference	Use all available treatments		Avoid chemotherapy-related side-effects
Multigene assays			
Gene signature[b]	High score	Intermediate score	Low score

[a]Conventional measures of proliferation include assessment of Ki67-labelling index (e.g. low, ≤15%; intermediate, 16%–30%; high, >30%) [77] and pathological description of the frequency of mitoses. The reliability of these measures will vary in different geographic settings. First-generation genetic signatures contain genes sampling the ER, HER2, and proliferative pathways [78, 79]. Meta-analysis indicates that much of the prognostic information in these signatures resides in their sampling of proliferative genes [80], but their respective total scores may be the only form in which information is provided at present and could be used in this component of assessment of relative indications for chemotherapy.

[b]The Panel agreed that validated multigene tests, if readily available, could assist in deciding whether to add chemotherapy in cases where its use was uncertain after consideration of conventional markers.

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; pT, pathological tumour size (i.e. size of the invasive component); PVI, peritumoral vascular invasion.

Jalava et al., Histopathology 2006.

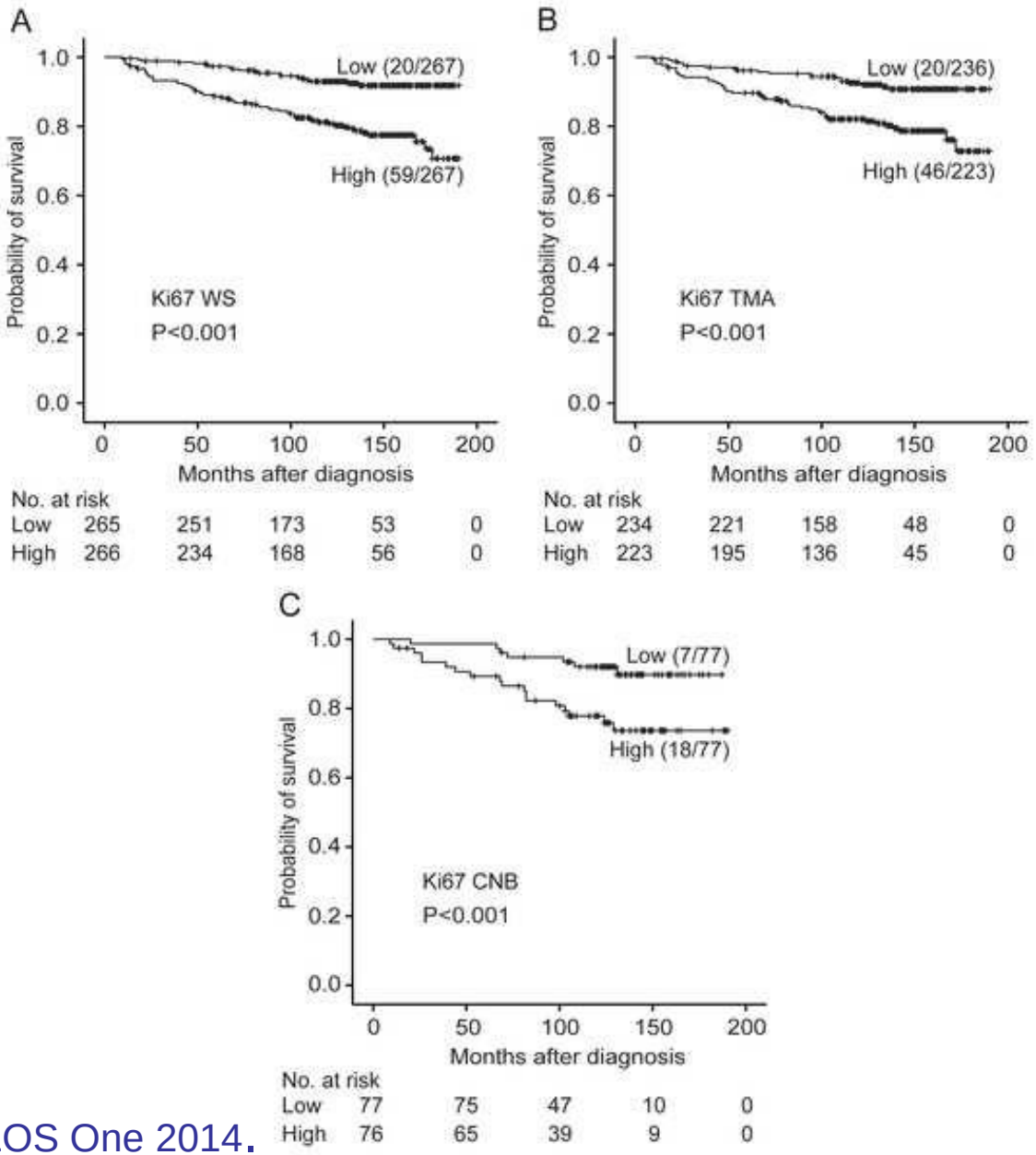
St. Gallen 2011

Table 2. Surrogate definitions of intrinsic subtypes of breast cancer (4, 7)

Intrinsic Subtype (1)	Clinico-pathologic definition	Notes
Luminal A	**'Luminal A'** ER and/or PgR positive(76) HER2 negative (77) Ki-67 low (<14%)*	This cut-point for Ki-67 labelling index was established by comparison with PAM50 intrinsic subtyping (7). Local quality control of Ki-67 staining is important.
Luminal B**	**'Luminal B (HER2 negative)'** ER and/or PgR positive HER2 negative Ki-67 high	Genes indicative of higher proliferation are markers of poor prognosis in multiple genetic assays (78). If reliable Ki-67 measurement is not available, some alternative assessment of tumor proliferation such as grade may be used to distinguish between 'Luminal A' and 'Luminal B (HER2 negative)'.
	'Luminal B (HER2 positive)' ER and/or PgR positive Any Ki-67 HER2 over-expressed or amplified	Both endocrine and anti-HER2 therapy may be indicated.
Erb-B2 overexpression	**'HER2 positive (non luminal)'** HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent	
'Basal-like'	**'Triple negative (ductal)'** ER and PgR absent HER2 negative	Approximately 80% overlap between 'triple negative' and intrinsic 'basal-like' subtype but 'triple negative' also includes some special histological types such as (typical) medullary and adenoid cystic carcinoma with low risks of distant recurrence. Staining for basal keratins (79) although shown to aid selection of true basal-like tumors, is considered insufficiently reproducible for general use.

*This cut-point is derived from comparison with gene array data as a prognostic factor [7]. Optimal cut-points in Ki-67 labelling index for prediction of efficacy of endocrine or cytotoxic therapy may vary.
**Some cases over-express both luminal and HER2 genes.

Cheang et al., JNCI 2009.



Knutsvik et al. PLOS One 2014.

Centre for Cancer Biomarkers
Norwegian Centre of Excellence

Aktuelt nytt fra faggruppene - mammapatologi

Lars A. Akslen

Senterleder, professor dr. med, overlege
Centre for Cancer Biomarkers CCBIO (SFF)
Universitetet i Bergen
Haukeland Universitetssykehus

DNP´s årsmøte, Stavanger, 19.3.15.

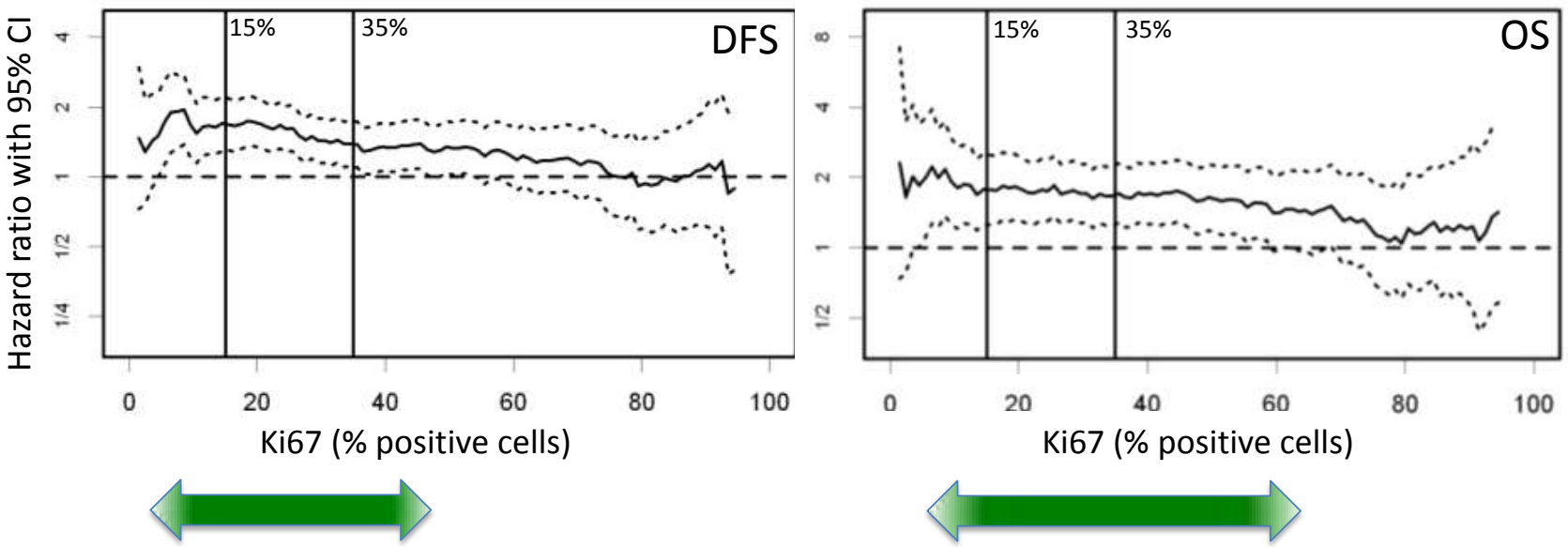
CCBIO

NBCG timeline

- bruk av Ki-67 for behandling f.o.m. 1.2.10 (15%)
- diskusjon på DNP's årsmøte 13.3.10
- anbefalinger for patologi 28.6.10
- oppstart ca. 1.8.10
- internasjonal diskusjon (Dowsett JNCI 2011)
- utvidete anbefalinger 1.1.12 (LN+/-)
- justerte anbefalinger fra patologi 4.7.12.
- NBCG vedtar ny terskelverdi, f.o.m. 13.6.13 (30% HS

Systematic cutpoint analysis for Ki67

disease-free (DFS) and overall (OS) survival after NACT



DFS: 48 of 94 cutpoints significant

OS: 58 of 94 cutpoints significant

Denkert et al.: SABCS 2012