

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren

- **Versionen 2002–2020:**

Costa / Fasching / Fersis / Friedrichs / Gerber / Göhring / Harbeck / Janni / Kolberg-Liedtke / Kreipe / Loibl / Lück / Mundhenke / Nitz / Rody / Schaller / Schmidt / Schmutzler / Schneeweiss / Simon / Solomayer / Thill / Thomssen / Witzel / Wöckel

- **Version 2021:**

Harbeck / Untch

Definition

Prognostische Faktoren dienen der Vorhersage des wahrscheinlichen weiteren Krankheitsverlaufs (z.B. krankheitsfreies oder progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben). Die Vorhersage kann durch Therapie beeinflusst werden.

Prädiktive Faktoren dienen der Vorhersage eines wahrscheinlichen Therapieeffektes.

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

Quality Criteria

- **Biological hypothesis**
- **Simple and standardized assessment method, quality assurance (QA) of the test**
- **Prospectively planned statistical evaluation (primary goal)**
- **Validation of clinical significance according to**
 - „Oxford Level of Evidence (LoEOx2001)“ criteria and „Grades of Recommendation (GR)“
 - „Grades of Recommendation (GR)“ as well as modified LoE criteria for the use in archived specimen (LoE2009) and category of tumor marker study (CTS)
- **Clinical relevance for treatment decisions**

¹ Simon et al, J Natl Cancer Inst 101: 1446-1452, 2009
² Febbo et al, J Natl Compr Canc Netw 9 Suppl 5: S1-32, 2011
³ McShane, Hayes, J Clin Oncol 30: 4223 – 4232, 2012

Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC

Prognosefaktoren I

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Faktor

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Tumorgröße - pT	1a	A	++
■ Lymphknotenstatus - pN	1a	A	++
■ Histologischer Typ (mucinös, tubulär etc.)	2b	B	++
■ Grading (Elston & Ellis) – G	2a	B	++
■ Alter	2a	B	++
■ Histologisch nachgewiesener Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (L1, V1)	1b	B	++
■ pCR nach NACT* bei (Lum B-like, HER2+, TN)	1a	A	++
■ Erhöhtes Rezidivrisiko bei initial invas.-lob. Typ, cT3/4, N+	2a	B	+/-
■ Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	1b	B	+
■ Resektionsstatus – R0 / R1	1a	A	+

* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren II

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Faktor

- ER / PR
- HER2 (IHC, ISH)
- ER / PR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des molekularen Typs
- uPA / PAI-1 (Femtele® ELISA) in N0
- Proliferationsmarker
 - Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung

Oxford

LoE	GR	AGO
2a	B	++
2b	B	++
2b	B	++
1a	A	+
1a	B	+

Reproducibility – Quality assurance is key for clinical decision making

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **ER/PR: concordance central vs local is high (97%; Plan B, SABCS 2014)**
- **Grade: concordance central vs local is 68% (PlanB, JCO 2016)**
- **HER2: frequency of false-positive test results 6% (ASCO /CAP JCO 2013)**
- **Impact of routine pathologic review in N0 BC: 20% changes: grade 40%, LVI 26%, N 15%, margin 12% (JCO 2012)**
- **pN0 from MIRROR study: pN0 was upstaged in 22%, in central pathology review (Ann Oncol 2012)**
- **Ki-67:**
 - **Inter- and intraobserver variability in measurement of Ki-67 is high (J Nat. Cancer Institute 2011)**
 - **High reproducibility for low and high Ki-67 levels (J Pathol 2002)**
 - **Standardized methodology improves analytical validity (JNCI 2020)**

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren III

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen)			
■ MammaPrint® (N0-1)	1b	A	+*
■ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-)	1b	A	+*
■ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2-)	2b	B	+*
■ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2-)	2b	B	+*
■ Breast Cancer Index® (N0-1, HR+ HER2-)**	2b	B	+/-*
■ PREDICT® Algorithmus (https://breast.predict.nhs.uk/)	1b	A	+
■ Klinisch-pathologischer Score für lobuläres Mammakarzinom (Nodalstatus, Tumorgröße, Lymphgefäßinvasion LVI)	2b	B	+/-
■ CTS5 Clinical Treatment Score**	2b	B	+
■ CPS-EG Score	2b	B	+

* Sollten nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Tumorgröße, Nodalbefall, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden

** Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren IV

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Faktor

- Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)
- Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®)§
- CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)
- Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen
- Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

1a	A	+/-
----	---	-----

1b	A	+/-
----	---	-----

1b	B	+/-
----	---	-----

3a	C	-
----	---	---

2b ^a	B	+/-
-----------------	---	-----

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Commercially available molecular tests

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	Breast Cancer Index® (BCI) §
Provider	Agendia	Genomic Health	Sividon (Myirads)	NanoString	Biotheranostics
Type of assay	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay	5 + 2 (MGI+H/I)
Type of tissue	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE	FFPE
Technique	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	Direct hybridization (nCounter®)	q-RT-PCR
Central lab	yes	yes	no	no	yes
Indication and population studied	prognostic N-/+, < 70 Jahre	prognostic N-/+, ER+ endocrine treated	prognostic (pre-) postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated	prognostic postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated	Prognostic pT1-3pNo – pN1 ER+ / HER2- Endocrine treated
Risk classes	Low – high	RS (Low – intermediate – high)	Low – high	ROR (Low – inter- mediate – high), molecular types	Low - high
Clinical Validation	Yes	yes	yes	yes	Yes
Registration	FDA clearance as “In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA)« CE-Mark (fresh tissue and FFPE)	Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) + College of American Pathologists (CAP)-accredited ref lab	CE-Mark	<u>CE-Mark</u> FDA 510(k) Clearance	Service Mark (SM)

§ Validated clinical data only available for this assay

Commercially available molecular tests

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	Breast Cancer Index® (BCI)
Prognosis after 5 yrs (late recurrences)	not separately shown	yes	yes	yes	yes
Predictive impact (chemotherapy benefit)	poorly validated	yes	not shown	not shown	EAT after 5 yrs
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%)	TransATTOM (11%)
Prospective evidence	MINDACT (N0, N1) (8y DFS, OS)	TAILORx (9y DFS, OS), N0, RS≤25 vs. ≥ 26) PlanB (N0 highrisk/N+) (5y DFS, OS) RxPONDER (5y DFS, OS), N1, RS≤25 vs. ≥26) ADAPT (5y DFS, OS), N0-1, RS 0-11; RS12- 25/Ki67 response	—	—	--

§ Validated clinical data only available for this assay

Prospective clinical trials (Oncotype DX® [TAILORx, PlanB, RxPONDER, ADAPT], MammaPrint® [MINDACT])

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Prognosis in low-risk groups excellent for both tests: ~94% 5J. DFS with only adjuvant endocrine therapy (ET)

	TailorX	RxPONDER	PlanB	ADAPT	MINDACT
Follow-up	Median 90 months	Median 5.1 years	5-J-DFS	Median 60 months	Median 8.7 years (ASCO 2020)
Trial design (biomarker question)	pN0; Randomization RS 11-25 (+/- CTX)	pN1; Randomization RS0-25 (+/- CTX)	Prospective ODX testing: ET alone in RS 0-11 pN0-1	Non-inferiority (iDFS) ET alone: RS 0-11 vs RS12-25/ET response	Prospectively defined 5y-DMFS threshold for ET alone
Percentage clinically defined low-risk group	6615/9427 (70.2%, adj-online)	all 1-3 involved lymph nodes	all clinical CTX indication (pN0-1)	all clinical chemotherapy (CTX) indication (c/pN0-1)	3336/ 6693 (49.8%, adj-online)
Percentage high clinical risk and low genomic risk (clinical CTX indication)	16.7% (RS 0–10)	42.8% (RS 0-13)	15.3% (RS 0–11)	ET-trial (pN0-1): all RS 0-25, i.e. low genomic risk with ET alone	23.2% (high clinical/low genomic risk)
Test failure rate	n.r.	n.r.	2.9%	n.r.	26% (fresh frozen)
Percentage genomically intermediate-risk group (only for Oncotype DX, ODX)	69.1% (RS 11–25)	57.2% (RS 14-24)	60.4% (RS 12–25)	Included only RS 0-11 (37.9%) or RS 12-25/ET response (62.1%)	n.a.
Percentage genomically high-risk group (only for Oncotype DX)	14.3% (RS ≥ 26)	n.a.	24.3% (RS ≥ 26)	n.a.	27.0% (high clinical <u>and</u> high genomic risk)
10-year follow-up	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

Adjuvante Endokrine Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
• Endokrine Therapie	ER/PR Status [%]	1a	A	++
	IHC Färbeintensität (ER/PR)	1a	A	-
	Ki-67 nach 2-4 Wo präoperativer endokriner Therapie	1b	A	+
• Erweiterte endokrine Therapie (EAT)	Breast Cancer Index® (5 J. Let (MA.17) bzw. 5 J. Tam (aTTOM) nach 5 J. Tam)	2b	B	+/-
• Tamoxifen	CYP2D6 Polymorphismus	2b	B	-
• Ovarieller Ablation oder Funktionsunterdrückung	Menopausenstatus	1c	A	++
• Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen	Menopausenstatus	1c	A	++
	ER / PR / HER2 als Einzelmarker	1c	A	-
	Invasives lobuläres MaCa	2b	B	+
	Ki-67 hoch	2b	B	+/-
	Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	2b	B	+/-

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Adjuvante Chemo- und zielgerichtete Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Adjuvante Chemotherapie	uPA / PAI-1 (ELISA, Femtelle®)	1a	A	+/-
	70-Gen-Signature (Mammaprint)	1b	A	+
	21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®)	1b	A	+
	EPclin (EndoPredict®)	2b	B	+
	PAM-50 (Prosigna®)	2b	B	+
	Histologischer Typ (lobulär vs. NST)	2b	B	-
■ Anti-HER2- Therapie	HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR I

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Junges Alter	↑	1a	A	+
▪ cT1 / cT2-Tumoren o. N0 o. G3	↑↑	1a	A	++
▪ Negativer ER- und PR-Status	↑↑	1a	A	++
▪ Triple negative (TNBC)	↑↑	1a	A	++
▪ Positiver HER2-Status	↑↑	1a	A	++
▪ Frühes klinisches Ansprechen	↑	1b	A	+
▪ Invasives lobuläres Karzinom	↓	1a	A	+
▪ Metaplastisches Karzinom	↓↓	4	C	+

* Hohe (↑) oder sehr hohe (↑↑) Wahrscheinlichkeit einer pCR, niedrigere (↓) oder sehr niedrige (↓↓) Wahrscheinlichkeit einer pCR

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR II

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Genexpressions-Profile (Gensignaturen) (Mammaprint®, Endopredict®, Oncotype DX®, Prosigna®, Breast Cancer IndexSM)	↑	2b	B	+/-
■ Ki-67	↑	2b	B	+
■ Tumor-infiltrierende Lymphozyten**	↑	2a	B	+
■ PIK3CA Mutation (für HER2-positives MaCa)	↑	2a	B	+/-
■ gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie)	↑	2b	B	+
■ gBRCA Mutation (für Platin-Effekt)	↔	2b	B	+/-

- * Hohe (↑) oder sehr hohe (↑↑) Wahrscheinlichkeit einer pCR, niedrigere (↓) oder sehr niedrige (↓↓) Wahrscheinlichkeit einer pCR
- ** Definiert als dichte lymphozytäre Infiltration des inneren peritumoralen Stromas außerhalb der Invasionsfront (Stroma besteht mit > 50% aus Lymphozyten)

Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

Prognosefaktoren

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search®)			
■ Prognose	1a	A	+
■ Frühes Therapieansprechen (3 Wo.)	1b	B	+
■ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen	1b	A	-*
■ Cell-free DNA (cfDNA/ctDNA im Blut)	2a	A	+/-

* Studienteilnahme empfohlen

Metastasiertes Mammakarzinoms (mBC)

Prädiktive Faktoren für Ansprechen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Endokrine Therapie	ER/PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
	autokrine Rezeptormutation (ESR1)	2b	B	+
■ Alpelisib	PIK3CA Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	++
■ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
■ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
■ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 positivity# (PD-L1ic, CPS) in TNBC (primary tumor or metastasis)	1b	B	++
■ PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
■ Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
■ Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien; # Siehe auch Kapitel „Pathologie“

Mutationsdiagnostik* bei mBC:

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	PARP Inhibitor	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+/-
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7,9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	++
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma; insbes. lobuläres CA	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exon 4,7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumor, insbes. sekretor. MaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

* idealerweise Paneldiagnostik

Therapierelevante Mutationsdiagnostik beim Mammakarzinom („actionable“)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Therapie*	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Aus Studien bei anderen Karzinomen („tumoragnostische Testung“)				
■ Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z.B. BRAF, FGFR1, ...)	Effektivität verschiedener Medikamente	4	D	+/-**
■ Large Panel Gene Analysis (e.g. FoundationOne, GPS Cancer, NeoSelect, Molecular Health Guide, lokale „hand selected,, Panels)	Effektivität verschiedener Medikamente, Prognose	3a	C	+/-**

* Bestimmungsmethode somatischer Veränderungen nicht bewertet. Prinzipiell möglich aus Tumorfrischmaterial, Paraffin-Gewebe, zirkulierenden Nukleinsäuren

** Teilnahme an Studien oder strukturierten Programmen empfohlen