

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren

- **Version 2002:**
Thomssen / Harbeck
- **Versionen 2003–2013:**
**Costa / Friedrichs / Gerber / Göhring /
Harbeck / Loibl / Mundhenke / Nitz / Rody /
Schaller / Schmidt / Schmutzler /
Schneeweiss / Simon / Solomayer /
Thomssen**
- **Version 2014:**
Liedtke / Harbeck

Definition

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Ein **prognostischer Faktor*** ist ein Parameter, der zu einem interessierenden Zeitpunkt z.B. bei Erstdiagnose vorliegt und, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben d.h. mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert.

Ein **prädiktiver Faktor** ist ein Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert.

***Im Sinne dieser Leitlinie gemeint sind Faktoren, die mit Krankheitsrezidiv assoziiert sind.**

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

Threshold?

Karp et al SABCS 2012: cumulative leucemia/MDS after 10 yrs 0.5 %

Martin et al SABCS 2010: chronic heart failure (at ten years) in 3.5 % after TAC

Qualitätskriterien

- **Biologisches Modell**
- **Einfache und zuverlässige Bestimmung, Qualitätssicherung des Tests**
- **Prospektive Planung der statistischen Auswertung (primäres Zielkriterium)**
- **Validierung der klinischen Bedeutung nach**
 - „Oxford Level of Evidence (LoE_{Ox2001})“-Kriterien und „Grades of Recommendation (GR)“
 - modifizierte LOE Kriterien am archivierten Gewebe (LoE₂₀₀₉) und CTS-Kategorie¹⁻³ für Biomarker, deren Validierung ausschließlich an archiviertem Material erfolgt ist
- **Klinische Relevanz für Therapieentscheidung**

¹Simon et al, J Natl Cancer Inst 101: 1446-1452, 2009

²Febbo et al, J Natl Compr Canc Netw 9 Suppl 5: S1-32, 2011

³McShane, Hayes, J Clin Oncol 30: 4223 – 4232, 2012

Elements of Tumor Marker Studies that Constitute Levels of Evidence Determination

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Category Element	A Prospective	B Prospective using archived samples	C Prospective/observational	D Retrospective/observational
Clinical trial	Prospective controlled trial (PCT) designed to address tumor marker	Prospective trial not designed to address tumor marker, but design accommodates tumor marker utility Accommodation of predictive marker requires Prospective randomized controlled trial (PRCT)	Prospective observational registry, treatment and follow-up not dictated	No prospective aspect to study
Patients and patient data	Prospectively enrolled, treated, and followed in PCT	Prospectively enrolled, treated, and followed in clinical trial and, especially if a predictive utility is considered, a PRCT addressing the treatment of interest	Prospectively enrolled in registry, but treatment and follow-up standard of care	No prospective stipulation of treatment or follow-up; patient data collected by retrospective chart review
Specimen collection, processing, and archival	Specimens collected, processed, and assayed for specific marker in real time	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed and archived with no prospective SOPs
Statistical design and analysis	Study powered to address tumor marker question	Study powered to address therapeutic question and underpowered to address tumor marker question Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study No focused analysis plan for marker question developed before doing assays
Validation	Result unlikely to be play of chance Although preferred, validation not required	Result more likely to be play of chance than A but less likely than C Requires one or more validation studies	Result very likely to be play of chance Requires subsequent validation studies	Result very likely to be play of chance Requires subsequent validation

www.ago-online.de

Revised Determination of Levels of Evidence Using Elements of Tumor Marker Studies



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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Level of Evidence	Category	Validation studies available
I	A	None required
I	B	One or more with consistent results
II	B	None or inconsistent results
II	C	2 or more with consistent results
III	C	None or 1 with consistent results or inconsistent results
IV–V	D	Not applicable because LOE IV and V studies will never be satisfactory for determination of medical utility

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Requirements for a Marker-Based Test to Reach Level IB Evidence

- **1. Adequate amounts of archived specimen must be available from enough patients from a prospective trial ... for analyses to have adequate statistical power and for the patients included in the evaluation to be clearly representative of the patients in the trial.**
- **2. The marker-based test should be analytically and preanalytically validated for use with archived specimens.**
- **3. The plan for marker evaluation should be completely specified in writing before the performance of marker assays on archived specimens and should be focused on evaluation of a single completely defined marker-based test.**
- **4. The results from archived specimens should be validated using specimens from one or more similar, but separate, studies.**

Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE _{Ox2001}	GR	AGO
➤ Tumorgröße	1a	A	++
➤ Lymphknotenstatus	1a	A	++
➤ Vorliegen von Fernmetastasen	1a	B	++
➤ Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)	2b	B	++
➤ Grading (Elston&Ellis)	2a	B	++
➤ Alter	2a	B	++
➤ Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße	2b	B	+
➤ pCR nach NACT* bei (HR+/G3, HER2+, TN)	1a	A	++
➤ BMI	1b	B	+

* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

Reproducibility

- **ER/PR discordance central vs local \approx 20% (ASCO/CAP JCO 2010)**
- **HER2 inaccurate testing suspected in approximately 20% (ASCO /CAP JCO 2007)**
- **Impact of routine pathologic review in N0 BC: 20% changes : grading 40%, LVI 26%, N 15%, margin 12% (JCO 2012)**
- **pN0 from MIRROR study: pN0 was upstaged in 22%, pN1mi: 11% upstaged, 15% downstaged in central pathology review (Ann Oncol 2012)**
- **Consistency: 107 cases examined by 23 pathologists in 4 rounds: Grading: Kappa 0,53; LVI Kappa 0,38 (ECWGBSP, 1999) (Virchows Arch 1999)**

Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

Es muss betont werden, dass die *Levels of Evidence* mittels Oxford- und CTS-Kriterien nicht direkt verglichen werden können.

Die prospektiv-geplante retrospektive Validierung von Biomarkern (CTS-Level 1) kann durch eine unzureichende Anzahl von Proben aus einer klinischen Studie verzerrt werden.

Diese Gewebesammlung könnte möglicherweise nicht das Ergebnis der Gesamtstudie repräsentieren. Ein optimaler Prozentsatz von Proben einer klinischen Studie für eine optimale Biomarker-Evaluierung ist bislang nicht etabliert.*

* Simon, Paik, Hayes, J Natl Cancer Inst 101: 1446-1452, 2009

Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE _{Ox2001}	GR	AGO
➤ ER / PgR	2a	B	+
➤ HER2 (IHC, FISH)	2b	B	+
➤ ER / PgR / HER2 als Surrogatmarker für molekulare Subtypen	2b	B	+
➤ uPA / PAI (Femtelle [®] ELISA) [§] in N0	1a	A	+
➤ Proliferationsmarker			
➤ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	2b	B	+
➤ Mitotic activity Index (MAI)	1a	A	+

§ Validierte klinische Daten sind 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 2014.1D

	70 gene signature (MammaPrint®) \$	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) \$	8 gene signature (Endopredict®) \$	PAM 50 (Prosigna®) \$
Provider	Agendia	Genomic Health	Sividon	NanoString
Type of assay	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay
Type of tissue	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE
Technique	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	qRT-PCR
Central lab	yes	yes	no	no
Indication and population studied	prognostic N ₀₋₁ , <61 Jahre	prognostic N ₀₋₁ ER+ endocrine treated	prognostic (pre-) postmenopausal N ₀₋₁ ER+ HER2- endocrine treated	prognostic postmenopausal N ₀₋₁ ER+ HER2- endocrine treated
Clinical Validation	yes	yes	yes	yes
Registration	FDA clearance as "In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA)"	Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) + College of American Pathologists (CAP)-accredited ref lab	CE-Mark	FDA 510(k) Clearance

\$ 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 2014.1D

	70 gene signature (MammaPrint®) \$	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) \$	8 gene signature (Endopredict®) \$	PAM 50 (Prosigna®) \$
Prognosis after 5 yrs (late recurrences)	not separately shown	no	yes	yes
Predictive impact (chemotherapy benefit)	poorly validated	yes *	not shown	not shown
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%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)
Prospective evidence (pending)	MINDACT (completed)	TAILOR _X (n0, completed) RxPONDER (n1, ongoing)	-	-

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

\$ Validated clinical data only available for this assay

* Trial performed before HER2 testing, HER2 positive patients may have been included

Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
➤ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	B	+/-
➤ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) \$	I	B	+/-
➤ Therapieentscheidungen basierte auf CTC-Phänotypen	III	C	-
➤ 21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®) \$ (N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)			
➤ N0	I	B	+*
➤ N1	II	B	+/-
➤ 8-Gensignatur (EndoPredict®) \$ (postmenopausal, N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)			
➤ N0	I	B	+*
➤ N1	II	B	+/-
➤ 70-Gensignatur (MammaPrint®), N0-1	II	C	+/-
➤ PAM 50 (Prosigna®) \$ (postmenopausal, N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)	II	B	+/-
➤ IHC4 (zentrale Pathologie, publizierter Algorithmus) #	I	B	+/-

* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen

\$ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Cuzick et al., J Clin Oncol 29: 4273-4278, 2011

Neoadjuvante Chemotherapie Therapieprädiktion I

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Faktor	CTS	LoE _{Ox2001}	GR	AGO
➤ Junges Alter	B	1a	A	+
➤ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	B	1a	A	++
➤ Negativer ER- und PgR-Status	B	1a	A	++
➤ Triple negative breast cancer (TNBC)	B	1a	A	++
➤ Positiver HER2-Status	B	1a	A	++
➤ Nicht-lobulärer Subtyp	B	1a	A	+
➤ Frühes klinisches Ansprechen	B	1b	A	+

Neoadjuvante Chemotherapie Therapieprädiktion I

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	GR	AGO
➤ PAM50 (Prosigna [§])	III	C	B	+/-
➤ 70-Gensignatur (Mammaprint [§])	III	C	B	+/-
➤ Ki-67	I	B	A	+
➤ Tumour infiltrating Lymphocytes	II	B	B	+
➤ <i>PIK3CA</i> mutation	II	B	B	+

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Prädiktive Faktoren – Endokrine Therapie

Faktor	LoE _{Ox2001}	GR	AGO
➤ Endokrine Therapie			
➤ ER/PgR Status	1a	A	++
➤ IHC Färbeintensität (ER/PgR)	1a	A	+
➤ Tamoxifen			
➤ CYP2D6 Polymorphismus	2b	D	-
➤ Ovarielle Ablation			
➤ Menopausenstatus	1c	A	++
➤ Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen			
➤ Menopausenstatus	1c	A	++
➤ ER / PgR / HER2 als Einzelmarker	1c	A	-
➤ Lobulärer Subtyp	2b	B	+
➤ Ki-67 hoch (publizierte Cutoffs >11% und >14 %)	2b	B	+/-
➤ BMI	2b	B	+/-

Prädiktive Faktoren – HER2 gezielte Therapie / Adjuvante Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Faktor	LoE _{Ox2001} (\$ LoE _{Ox2009})	GR (\$ CTS)	AGO
➤ Anti-HER2-Therapie			
➤ HER2	1a	A	++
➤ Adjuvante Chemotherapie			
➤ uPA / PAI1 (Femtelle®) ELISA \$	1a	A	+
➤ 21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®) \$	I \$	B \$	+/-

Prognosefaktoren – Metastasiertes Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search®) <ul style="list-style-type: none"> ➤ Prognose ➤ Therapieentscheidungen allein basiert auf dynamischen Veränderungen im Verlauf ➤ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Phänotypen 	I	B ^a	+
	I	A ^a	-
	III	C	-*

* Studienteilnahme empfohlen