

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2002–2019:**
**Costa / Fasching / Fersis / Friedrichs / Gerber / Göhring / Harbeck / Janni /
Kolberg-Liedtke / Loibl / Lück / Mundhenke / Nitz / Rody / Schaller /
Schmidt / Schmutzler / Schneeweiss / Simon / Solomayer / Thill /
Thomssen / Witzel / Wöckel**
- **Version 2020:**
Kreipe / Thomssen

Definition

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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 2020.1D

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

Quality Criteria

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **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**

www.ago-online.de

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 2020.1D

Oxford

Faktor	LoE	GR	AGO
■ Tumorgröße - pT	1a	A	++
■ Lymphknotenstatus - pN	1a	A	++
■ Histologischer Typ (muzinös, 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 ^a	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 2020.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ ER / PgR	2a	B	++
▪ HER2 (IHC, ISH)	2b	B	++
▪ ER / PgR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des molekularen Typs	2b	B	++
▪ uPA / PAI-1 (Femtelle® ELISA) in N0	1a	A	+
▪ Proliferationsmarker			
▪ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+

Reproducibility

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **ER/PR: concordance central vs local is high (97%; Plan B, SABCS 2014)**
- **Grading: 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 : grading 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)**
- **Inter- and intraobserver variability in measurement of Ki-67 is high (J Nat. Cancer Institute 2011)**

Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren III

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 IndexSM (N0-1, HR+ HER2-) 2b B +/-* ▪ CTS Clinical Treatment Score** 2b B + ▪ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark) 1a A +/- ▪ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) \$ 1b A +/- ▪ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI) 1b B +/- ▪ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen 3a C - ▪ Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS) 2b^a B +/- 			

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

** Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos; \$ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Kommerziell verfügbare molekulare Tests

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	Breast Cancer IndexSM (BCI) §
Provider	Agendia	Genomic Health	Sividon (Myriad)	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	CE-Mark FDA 510(k) Clearance	Service Mark (SM)

§ Validated clinical data only available for this assay

Kommerziell verfügbare molekulare Tests

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	Breast Cancer IndexSM (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%)	Ma JCO 2006 Jansen JCO 2007 Jerevall BRCT 2008 Bartlett AnnOnc 2019
Prospective evidence	MINDACT (N0, N1) (5- year DFS, OS)	TAILORx (9-year DFS, OS), N0, low- risk, $S < 11$, intermediate risk $RS \leq 25$, high risk $RS \geq 26$) PlanB (N0, highrisk/N+) (5-year DFS, OS)	–	–	–

§ Validated clinical data only available for this assay

Prospektiv randomisierte Studien

(Oncotype DX [TAILORx, PlanB], MammaPrint [MINDACT])

Die Prognose in der Niedrigrisiko-Gruppe ist für beide Tests hervorragend
(ca. 94% 5-Jahres DFS mit adjuvanter endokriner Therapie)

	TailorX	PlanB	MINDACT
Nachbeobachtungszeit	Median 90 Mo	5-J-DFS	Median 60 Mo
Anteil klinisch definierte Niedrigrisikogruppe	6615 von 9427 (70.2%, adj-onl)	Chemotherpaie- Indikation war Einschlußkriterium	3336 von 6693 (49,8%, adj-onl)
Anteil klinisch hohes, genomisch niedriges Risiko (klinisch für Chemotherapie geeignet)	16,7% (RS 0–10)	15,3% (RS 0–11)	23,2% (high clinical / low genomic risk)
Test failure rate	n.r.	2,9%	26% (fresh frozen tissue)
Anteil intermediäre Risikogruppe (gilt nur für Oncotype DX)	69,1% (RS 11–25)	60,4% (RS 12–25)	n.a.
Anteil high risk Risikogruppe (gilt nur für Oncotype DX)	14,3% (RS ≥ 26)	24,3% (RS ≥ 26)	27,0% (high clinical + high genomic risk)
10-Jahres-Follow-Up	---	---	---

Adjuvante Endokrine Therapie

Prädiktive Faktoren für DFS

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
• Endokrine Therapie	ER/PgR Status [%]	1a	A	++
	IHC Färbeintensität (ER/PgR)	1a	A	-
• Erweiterte endokrine Therapie (EAT)	Breast Cancer Index SM (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 / PgR / HER2 als Einzelmarker	1c	A	-
	Invasives lobuläres MammaCa	2b	B	+
	Ki-67 hoch	2b	B	+/-
	Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	2b	B	+/-

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 2020.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> 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	+
<ul style="list-style-type: none"> Anti-HER2-Therapie 	HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR I

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Junges Alter	↑	1a	A	+
▪ cT1 / cT2-Tumoren o. N0 o. G3	↑↑	1a	A	++
▪ Negativer ER- und PgR-Status	↑↑	1a	A	++
▪ Tripelnegatives MammaCa (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 2020.1D

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Genexpressions-Profile (Gensignaturen) (Mammaprint®, Endopredict®, Oncotype DX®, Prosigna®, Breast Cancer IndexSM) 	↑	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Ki-67 	↑	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Tumor-infiltrierende Lymphozyten** 	↑	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> PIK3CA Mutation (für HER2-positives MaCa) 	↑	2a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie) 	↑	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> 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



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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	+
▪ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
▪ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
▪ Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1 IC Positivität [#] beim TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	+
▪ PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
▪ Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
▪ Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien

≥1% bestimmt auf Immunzellen (IC) mit SP142 (siehe 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	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exon 4,7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumorgewebe, ins. Sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten-Instabilität	Gewebe	2a	B	+

Therapierrelevante Mutationsdiagnostik beim Mammakarzinom („actionable“)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Therapie*	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Aus Studien bei anderen Karzinomen („tumoragnostische Testung“)				
<ul style="list-style-type: none"> Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z.B. BRAF, FGFR1, ...) 	Effektivität verschiedener Medikamente	4	D	+/-**
<ul style="list-style-type: none"> 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