

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren

- **Versionen 2002–2017:**
Costa / Fersis / Friedrichs / Gerber / Göhring / Harbeck /
Janni / Liedtke / Loibl / Mundhenke / Nitz / Rody / Schaller /
Schmidt / Schmutzler / Schneeweiss / Simon / Solomayer /
Thomssen / Witzel
- **Version 2018:**
Fasching / Wöckel

Definition

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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.

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

Qualitätskriterien

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Biologisches Modell**
- **Einfache und standardisierte 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**

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

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 2018.1D

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 studies

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 2018.1D

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

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



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **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.**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

McShane & Hayes, J Clin Oncol 30: 4223-4232, 2012

Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Faktor	Oxford		
	LoE _{Ox2001}	GR	AGO
▪ Tumorgröße	1a	A	++
▪ Lymphknotenstatus	1a	A	++
▪ Vorliegen von Fernmetastasen	1a	B	++
▪ Histologischer Typ (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	++
▪ Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	1b	B	+
▪ Resektionsstatus	1a	A	+

* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

Reproducibility

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **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)**

Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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.*

Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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

Commercially Available Molecular Tests

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	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	Direct hybridization
Central lab	yes	yes	no	no
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
Clinical Validation	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

† 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 2018.1D

	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%) GEICAM-9906 (45%) ATAC (10%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)
Prospective evidence (5-year DFS, OS)	MINDACT (N0, N1)	TAILOR _x (N0, low-risk, RS<11) PlanB (N0, highrisk/N+)	–	–

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 69 Mo	5-J-DFS	Median 60 Mo
Anteil Niedrigrisikogruppe (prinzipiell für Chemotherapie geeignete Studienpopulation)	16%	15,3%	23,2% (high clinical and low genomic risk)
Test failure rate	n.r.	2,9%	26% (fresh frozen tissue)
Anteil intermediäre Risikogruppe (gilt nur für OncotypeDX)	67,3%	60,4%	n.a.
Anteil intermediäre Risikogruppe (gilt nur für OncotypeDX)	67,3%	60,4%	n.a.

Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
■ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	B	+/-
■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	I	A	+/-
■ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	I ^a	B	+/-
■ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	III	C	-
■ Multigene assays			
■ EndoPredict® (N0-1, HR+, Her2 -)	I	B	+*
■ Prosigna® (N0-1, HR+, Her2 -)	I	B	+*
■ MammaPrint® (70 gene signature) (N0-1)	I	A	+*
■ Oncotype DX® (N0-1, HR+ HER2-, 5 Jahre)	I	A	+*

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

§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Neoadjuvante Chemotherapie

Therapieprädiktion I

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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 II

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Multigensignatur (Mammaprint, Endopredict, Oncotype Dx, Prosigna[§]) 	II	C	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Ki-67 	I	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Tumor infiltrating lymphocytes* 	I	B	+
<ul style="list-style-type: none"> PIK3CA mutation 	I	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> gBRCA bei TNBC 	II	B	+

§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

* Definiert als dichte lymphozytäre Infiltration des inneren peritumoralen Stromas außerhalb der Invasionsfront (Stroma besteht mit > 50% aus Lymphozyten)

Prädiktive Faktoren – Endokrine Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Faktor	Oxford		
	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	2b	B	+/-
■ Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²)	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 2018.1D

Faktor	LoE _{Ox2001} ([§] LoEO _{x2009})	GR ([§] CTS)	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Anti-HER2-Therapie <ul style="list-style-type: none"> ■ HER2 	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Adjuvante Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> ■ uPA / PAI1 (Femtelle®) ELISA [§] ■ 21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®) [§] 	1a I [§]	A B [§]	+ +/-

[§] Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay.

Prognosefaktoren – Metastasiertes Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Faktor

LoE₂₀₀₉ CTS AGO

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 ■ Frühes Therapieansprechen (3 Wo.) 	I	A	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen 	I	A	-*

* Studienteilnahme empfohlen

Exome/Whole Gene Testing of Panel Genes or the Whole Genome (Genomic Profile Tests)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Local Pathology based*, **, ***	Foundation one*	Molecular Health Guide*	NeoSelect*	GPS Cancer*
Provider	Local Pathologist	Roche	Molecular Health	Siemens Healthineers	NantHealth
Number of Genes	Ca. 25- ca. 150	>300	>600	39	whole genome
Central lab	no	yes	yes	yes/no	yes
Indication and population studied	not yet defined	not yet defined	not yet defined	not yet defined	not yet defined
Registration / QM	Local QC Standards, Analyse „CE konform“	FDA approved	ISO13485	„CE-konform“	CLIA certified CAP accredited
Implementation Status	part of clinical routine care	External Service Providers			

www.ago-online.de

- * Interpretation of genomic alterations with regard to resistance or efficacy of therapies, eligibility for clinical trails etc. by bioinformatic, automated, quality controlled algorithms (e.g. OncoKb.org)
- ** Implemented in molecular tumor boards as part of clinical routine
- *** some of which are professionalized like MSK-IMPACT (FDA authorized)

Therapierelevante genomische Faktoren beim Mammakarzinom („actionable“)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Faktor*	Outcome	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
Aus Studien beim Mammakarzinom				
▪ sPI3K Mutation	Anti-HER-Therapie-Effektivität	I	B	-**
▪ sESR1 Mutation	Antihormon-Effektivität	II	B	+/-**
▪ sHER2 Mutation	Anti-HER2-Therapie-Effektivität	II	B	+/-**
▪ sBRCA1/2 oder gBRCA1/2	Platin-Effektivität	II	B	+/-**
▪ sBRCA1/2 oder gBRCA1/2	Chemotherapie-Effektivität	II	B	+/-**
▪ sBRCA1/2 oder gBRCA1/2	PARP-Inhibitor-Effektivität	I	A	+**
Aus Studien bei anderen Karzinomen				
▪ Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z.B. BRAF, FGFR1, ...)	Effektivität verschiedener Medikamente	IV	D	+/-**
▪ Large Panel Gene Analysis (e.g. FoundationOne, GPS Cancer, NeoSelect, Molecular Health Guide, Lokale „hand selected,, Panels)	Effektivität verschiedener Medikamente, Prognose	III	C	+/-**

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

** Teilnahme an Studien oder strukturierten Programmen empfohlen / s=somatisch / g = Keimbahn