

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Prognostische und prädiktive Faktoren

# Prognostische und prädiktive Faktoren

- **Versionen 2002–2016:**  
**Costa / Fersis / Friedrichs / Gerber /  
Göhring / Harbeck / Janni / Liedtke / Loibl /  
Mundhenke / Nitz / Rody / Schaller /  
Schmidt / Schmutzler / Schneeweiss /  
Simon / Solomayer / Thomssen / Witzel**
- **Version 2017:**  
**Harbeck / Rody**

# Definition

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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

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”**

# 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<sub>Ox2001</sub>)“-Kriterien und „Grades of Recommendation (GR)“
  - **Modifizierte LOE Kriterien am archivierten Gewebe (LoE<sub>2009</sub>) und CTS-Kategorie<sup>1-3</sup> für Biomarker, deren Validierung ausschließlich an archiviertem Material erfolgt ist**
- **Klinische Relevanz für Therapieentscheidung**

<sup>1</sup>Simon et al, J Natl Cancer Inst 101: 1446-1452, 2009

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

<sup>3</sup>McShane, Hayes, J Clin Oncol 30: 4223 – 4232, 2012

# Elements of Tumor Marker Studies that Constitute Levels of Evidence Determination

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

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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# 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 2017.1D

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 <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO
➤ <b>Tumorgröße</b>	1a	A	++
➤ <b>Lymphknotenstatus</b>	1a	A	++
➤ <b>Vorliegen von Fernmetastasen</b>	1a	B	++
➤ <b>Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)</b>	2b	B	++
➤ <b>Grading (Elston &amp; Ellis)</b>	2a	B	++
➤ <b>Alter</b>	2a	B	++
➤ <b>Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße</b>	2b	B	+
➤ <b>pCR nach NACT* bei (HR+/G3, HER2+, TN)</b>	1a	A	++
➤ <b>Übergewicht (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	1b	B	+

\* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

# Reproducibility

- **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 2017.1D

**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

Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub>	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 <sup>®</sup> ELISA) <sup>§</sup> in N0	1a	A	+
➤ Proliferationsmarker			
➤ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	2b	B	+

§ Validierte klinische Daten sind nur verfügbar für diesen Assay

# Commercially Available Molecular Tests

	<b>70 gene signature (MammaPrint®) \$</b>	<b>21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) \$</b>	<b>8 gene signature (Endopredict®) \$</b>	<b>PAM 50 (Prosigna®) \$</b>
<b>Provider</b>	Agendia	Genomic Health	Sividon	NanoString
<b>Type of assay</b>	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay
<b>Type of tissue</b>	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE
<b>Technique</b>	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	Direct hybridization
<b>Central lab</b>	yes	yes	no	no
<b>Indication and population studied</b>	prognostic N-/+, < 70 Jahre	prognostic N-/+, ER+ endocrine treated	prognostic (pre-) postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated	prognostic postmenopausal N-/+, ER+ HER2- endocrine treated
<b>Clinical Validation</b>	yes	yes	yes	yes
<b>Registration</b>	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 2017.1D

	<b>70 gene signature (MammaPrint®) \$</b>	<b>21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) \$</b>	<b>8 gene signature (Endopredict®) \$</b>	<b>PAM 50 (Prosigna®) \$</b>
<b>Prognosis after 5 yrs (late recurrences)</b>	not separately shown	no	yes	yes
<b>Predictive impact (chemotherapy benefit)</b>	poorly validated	yes *	not shown	not shown
<b>Prospective- retrospective evidence (% of recruited patients)</b>	Multicenter validation	NSABP B-14 <b>(14%)</b> NSABP B-20 <b>(28%)</b> ECOG 9127 SWOG 8814 <b>(40%)</b> ATAC <b>(30%)</b>	ABCSG 6 <b>(19%)</b> ABCSG 8 <b>(36%)</b> GEICAM-9906 <b>(45%)</b> ATAC <b>(10%)</b>	MA.12 <b>(59%)</b> MA.5 <b>(66%)</b> ABCSG 8 <b>(44%)</b> ATAC <b>(16%)</b>
<b>Prospective evidence (5-year DFS, OS)</b>	MINDACT (N0, N1)	TAILOR <sub>x</sub> (N0, low-risk, RS<11)  PlanB (N0, high- risk/N+)	-	-

www.ago-online.de

\$ Validated clinical data only available for this assay

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

# 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)

	<b>TailorX</b>	<b>PlanB</b>	<b>MINDACT</b>
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.
10-J.- Nachbeobachtungsdaten	----	----	----

# Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	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 <sup>a</sup>	B	+/-
➤ Therapieentscheidungen basierte auf CTC-Phänotypen	III	C	-
➤ Multigene assays			
➤ EndoPredoct®, Prosigna® (N0-1, HR+, Her2 -)	I	B	+*
➤ 70 gene signature (MammaPrint®) (N0-1)	I	A	+*
➤ Oncotype DX® (N0-1, HR+ HER2-, 5 Jahre)	I	A	+*
➤ IHC4 (central pathology published algorithm) #	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 2017.1D

Faktor	CTS	LoE <sub>Ox2001</sub>	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

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	CTS	GR	AGO
> <b>MultigenSignatur</b> (Mammaprint, Endopredict Oncotype Dx, Prosigna <sup>§</sup> )	III	C	B	+/-
> <b>Ki-67</b>	I	B	A	+
> <b>Tumor infiltrating lymphocytes*</b>	I	B	B	+
> <b>PIK3CA</b> mutation	I	B	B	+/-
> <b>gBRCA</b> bei TNBC	II	B	B	+

<sup>§</sup> 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

Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO
➤ <b>Endokrine Therapie</b>			
➤ <b>ER/PgR Status</b>	1a	A	++
➤ <b>IHC Färbeintensität (ER/PgR)</b>	1a	A	+
➤ <b>Tamoxifen</b>			
➤ <b>CYP2D6 Polymorphismus</b>	2b	D	-
➤ <b>Ovarielle Ablation</b>			
➤ <b>Menopausenstatus</b>	1c	A	++
➤ <b>Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen</b>			
➤ <b>Menopausenstatus</b>	1c	A	++
➤ <b>ER / PgR / HER2 als Einzelmarker</b>	1c	A	-
➤ <b>Lobulärer Subtyp</b>	2b	B	+
➤ <b>Ki-67 hoch (publizierte Cutoffs &gt;11% und &gt;14 %)</b>	2b	B	+/-
➤ <b>Übergewicht (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	2b	B	+/-

# Prädiktive Faktoren HER2 gezielte Therapie / Adjuvante Chemotherapie

Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub> (\$ LoE <sub>Ox2009</sub> )	GR (\$ CTS)	AGO
➤ <b>Anti-HER2-Therapie</b>			
➤ <b>HER2</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
➤ <b>Adjuvante Chemotherapie</b>			
➤ <b>uPA / PAI1 (Femtelle®) ELISA \$</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
➤ <b>21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®) \$</b>	<b>I \$</b>	<b>B \$</b>	<b>+/-</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 2017.1D

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	CTS	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search<sup>®</sup>)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Prognose</b></li> <li>➤ <b>Frühes Therapieansprechen (3 Wo.)</b></li> </ul> </li> <li>➤ <b>Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen</b></li> </ul>	I	A	+
	I	B	+
	I	A	-*

\* Studienteilnahme empfohlen