

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## 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 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**

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

- **Version 2024:**

**Thill / Friedrich / Kreipe**

# Definition

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## Prognostische Faktoren

Dienen der Vorhersage des wahrscheinlichen weiteren Krankheitsverlaufs (z. B. krankheitsfreies oder progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben). Die Vorhersage kann durch die 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 2024.1D

# “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 2024.1D

- **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](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS I



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

	<u>LoE</u>
▪ Resektionsränder	1a
▪ Alter	1a
▪ Größe	1a
▪ Grading	1a
▪ Komedonekrose	1a
▪ Diagnostische Methode	1a
▪ Fokalität	1a
▪ HER2-Überexpression	1a
▪ ER / PR (positiv vs. negativ)	1a

s. auch Kapitel „Ductales Carcinoma in situ“

# Prognostische Faktoren für das Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs nach DCIS II



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

- **Familiäre Mammakarzinombelastung**
- **Prämenopause bei DCIS Erkrankung**
- **Hoher BMI**
- **Hohe Brustdichte**
- **Wachstumsmuster (kribriform / solide versus „clinging“ / mikropapillär)**
- **Residuelle Tumor-assoziierte Mikrokalzifikationen**
- **Architektur**
- **(mod.) Van Nuys Prognose Index / Mitoserate**
- **Palpables DCIS**
- **ER-, HER2+, Ki-67+**
- **Scores: Oncotype DX Breast DCIS Score (12 Gene), CCP (23 Gene)**
- **MSKCC Nomogram**
- **DCISionRT**
- **Intrinsische Subgruppen (Luminal A,B, HER2+, triple negativ)**
- **DCIS im Vergleich zum invasiven Karzinom mit höherem Risiko für kontralaterales MaCa**
- **Hohe TILs Zahl**

LoE  
2a  
2a  
2a  
2a  
2b  
2b  
2b  
2b  
2b  
2b  
2b  
2b  
2b  
2b  
2b  
2b

s. auch Kapitel „Ductales Carcinoma in situ

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC

## Prognosefaktoren I

### 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	B	+/-
▪ Übergewicht (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	1b	B	+
▪ Resektionsstatus - R0 / R1	1a	A	+

\* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN



# Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

## Prognosefaktoren II

### Oxford

#### Faktor

	LoE	GR	AGO
▪ ER / PR	1a	A	++
▪ HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++
▪ ER / PR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des intrinsischen Typs unter Berücksichtigung der Tumorhistologie und -biologie	2b	B	++
▪ Proliferationsmarker			
▪ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+
▪ Neu-Bestimmung Ki-67 nach kurzer, präoperativer endokriner Therapie (2 Wochen) (ypT und ypN)*	1a	B	+

\*Biomarkertestung und Genexpressionstest sollten an Stanze vor Therapie bestimmt werden



# Reproducibility – Quality Assurance is Key for Clinical Decision Making

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

- **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)**

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Prädiktive Pathologie der endokrinen Responsivität

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

- **Immunhistochemische Detektion des Östrogen- und Progesteronrezeptors am Paraffinschnitt mit Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (ER positiv bei  $\geq 1\%$ ; niedrig positiv bei  $\geq 1\%$  bis  $10\%$ , PR positiv bei  $\geq 10\%$ )**
- **Nachweis endokriner Responsivität durch Ki67 Abfall auf  $\leq 10\%$  nach 3-4 wöchiger präoperativer endokriner Therapie bei Erstdiagnose**
- **Nachweis sekundärer (unter endokriner Therapie erworbener) endokriner Resistenz durch Untersuchung der aktivierenden *ESR1* Mutation in der Liquid Biopsy oder den Metastasen**

Oxford

LoE GR AGO

1a A ++

1b A +

1b A +

# Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

## Prognosefaktoren III

Oxford

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genexpressionsprofile (GEP; Multigene Assays, Gensignaturen)           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MammaPrint® (N0-1)</li> <li>▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-)</li> <li>▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2-)</li> <li>▪ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2-)</li> <li>▪ Breast Cancer Index® (N0-1, HR+ HER2-)**</li> </ul> </li> <li>▪ IHC4 (ER / PR / HER2 / Ki67) (für die zentrale Testung validiert)</li> <li>▪ PREDICT® Algorithmus (<a href="https://breast.predict.nhs.uk/">https://breast.predict.nhs.uk/</a>)</li> <li>▪ HER2DX (HER2+)</li> <li>▪ Klinisch-pathologischer Score für lobuläres Mammakarzinom (Nodalstatus, Tumorgröße, Lymphgefäßinvasion LVI)</li> <li>▪ CTS5 Clinical Treatment Score**</li> <li>▪ CPS-EG Score</li> <li>▪ RCB Score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1b</li> <li>1b</li> <li>2b</li> <li>2b</li> <li>2b</li> <li>2b</li> <li>1b</li> <li>2b</li> <li>2b</li> <li>2b</li> <li>2b</li> <li>2a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A</li> <li>A</li> <li>B</li> <li>B</li> <li>B</li> <li>B</li> <li>A</li> <li>B</li> <li>B</li> <li>B</li> <li>B</li> <li>B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+*</li> <li>+*</li> <li>+*</li> <li>+*</li> <li>+/-*</li> <li>+/-</li> <li>+</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>+</li> <li>+</li> <li>+</li> </ul>

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

\*\* Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

## Prognosefaktoren IV

© AGO e. V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
 Guidelines Breast  
 Version 2024.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	1a	A	+/-
■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search <sup>®</sup> )*	1b	A	+/-
■ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	1b	B	+/-
■ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	3a	C	-
■ Cell-free DNA (cfDNA, ctDNA im Blut, prognostisch für DFS, PFS, DDFS, OS)	2a	B	+/-

\* 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 2024.1D

	<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>Breast Cancer Index® (BCI) §</b>
<b>Provider</b>	Agendia	Genomic Health	Sividon (Myrirads)	NanoString	Biotheranostics
<b>Type of assay</b>	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay	5 + 2 (MGI+H/I)
<b>Type of tissue</b>	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE	FFPE
<b>Technique</b>	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	Direct hybridization (nCounter®)	q-RT-PCR
<b>Central lab</b>	yes	yes	no	no	yes
<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	Prognostic pT1-3pNo – pN1 ER+ / HER2– Endocrine treated
<b>Risk classes</b>	Low – high	RS (Low – intermediate – high)	Low – high	ROR (Low – inter- mediate – high), molecular types	Low - high
<b>Clinical Validation</b>	Yes	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	CE-Mark 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 2024.1D

	<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>Breast Cancer Index® (BCI)</b>
<b>Prognosis after 5 yrs (late recurrences)</b>	not separately shown	yes	yes	yes	yes
<b>Predictive impact (chemotherapy benefit)</b>	poorly validated	yes	not shown	not shown	EAT after 5 yrs
<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>	TransATTOM <b>(11%)</b>
<b>Prospective evidence</b>	MINDACT (N0, N1) (8y DFS, OS)	TAILORx (12 y DFS, OS), N0, RS ≤ 25 vs. ≥ 26 PlanB (N0 highrisk/N+) (5 y DFS, OS) RxPONDER (5 y DFS, OS), N1, RS ≤ 25 vs. ≥ 26) ADAPT (5 y DFS, OS), N0-1, RS 0-11; RS 12-25 / Ki67 response	–	–	--

§ Validated clinical data only available for this assay

# Prospective Clinical Trials (Oncotype DX® [TAILORx, PlanB, RxPONDER, ADAPT], MammaPrint® [MINDACT])

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

	<b>TailorX</b>	<b>RxPONDER</b>	<b>PlanB</b>	<b>ADAPT</b>	<b>MINDACT</b>
Follow-up	median 7.5 years	median 5.1 years	5-year-DFS	median 60 months	median 8.7 years
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)
12-year follow-up	reported	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.



# Adjuvante Endokrine Therapie

## Prädiktive Faktoren für DFS

Oxford

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
• Endokrine Therapie	ER / PR Status [%]	1a	A	++
	IHC Färbeintensität (ER/PR)	1a	A	-
	Neu-Bestimmung Ki-67 nach kurzer, präoperativer endokriner Therapie (2-4 Wochen) (ypT und ypN)	1b	A	+
• Erweiterte endokrine Therapie (EAT)	Breast Cancer Index <sup>®</sup> MammaPrint	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 <sup>2</sup> )	2b	B	+/-

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

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 2024.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adjuvante Chemotherapie</li> </ul>	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	-
	TIL´s bei TNBC	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-HER2-Therapie</li> </ul>	HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> <li>PARP-Inhibitor</li> </ul>	<i>gBRCA1/2</i> Mutation (HER2 neg.)	1a	A	+

\*Entscheidung nach Alter/Menopausenstatus zu erwägen, prospektive Evidenz nur für Mammaprint und OncotypeDX verfügbar (siehe nächste Folie)

# Results for prospectively evaluated biomarkers (LOE1a) in early HR+/HER2- breast cancer

biomarker/ signature	Population (HR+/HER2- patients)	therapy options
Mammaprint (MINDACT n=2140)	Clinically high/genomic low risk (n=1550) N0-1, age >50 yrs N0-1, age ≤50 yrs (patients with OFS in the ET arm: 26%)	ET, no adjuvant CT adjuvant CT→ET*: 2.6% CT-benefit in 5-y DDFS (93.6 vs. 96.2%)
Oncotype DX (TAILORx n=6711)	TailorX (T1b-T2, N0, 74% clinically low risk, 13% OFS in premenopausal women) N0, RS 0-25 age>50 yrs. N0 RS 0-15 age ≤50 yrs N0 RS 16-25 age ≤50 yrs	ET, no adjuvant CHT ET, no adjuvant CHT adjuvant CT→ET*: (3.2-3.4% CT-benefit in 5-y DRFI (93→95-96% 5 y DRFI, in RS 16-20 if clinical high risk only, 16-20: HR=1.4 (n.s. ), 21-25: HR=2.19 (sign) for ET vs. CT→ET
RxPonder (n=5018)	RxPonder: N1 RS 0-25: postmenopausal RS 0-25: premenopausal (patients with OFS in the ET arm: 19%)	ET, no adjuvant CT (neo)adjuvant CT→ET* 2.4% CT benefit in 5-y DRFI (5-y DRFI 93.9 vs. 96.3%, HR=0.062, p=0.02) explorative analysis: no effect of CT age 50 and older (p <sub>interaction</sub> 0.06)
RS + Ki-67post (ADAPT, n=2290 endocrine treated)	clinically intermediate/high risk , RS 0-25 (RS 12, 25+Ki67 <sub>post</sub> ≤10% ) N0-1, age>50 yrs N0, RS 0-11 and age ≤50 yrs N0, RS 12-25 with Ki67 <sub>post</sub> ≤10% and age ≤50 yrs  N1: RS 0-25 (+ Ki-67 <sub>post</sub> ≤10% in RS 12-25) and age ≤50 yrs N1: RS 0-25 and ki-67 <sub>post</sub> >10%	ET, no adjuvant CT adjuvant ET, no adjuvant CT adjuvant ET+/- OFS, if RS >16 or clinically high risk +/- CT: 5-yr-DDFS: 97% with ET alone, no significant difference between RS 0-15 and 16-25 adjuvant ET+OFS or CT→ET 5-yrs. DDFS 97% with ET alone (neo)adjuvant CT→ET

\* If CT is refused: alternative ET+OFS

DDFS=distant-disease-free-survival, DRFI= distant recurrence free interval, ET= endocrine treatment, CT= chemotherapy, OFS= ovarian function suppression, RS= Recurrence Score

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

www.ago-online.de

# 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 2024.1D

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Junges Alter	↑	1a	A	+
▪ Adipositas	↓	2a	B	+
▪ 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  
Siehe auch Kapitel „Prognostische und prädiktive Faktoren“

# Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

## Prädiktive Faktoren für pCR II

Oxford

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Genexpressions-Profile (Gensignaturen) (Mammaprint® (+ Blueprint®), Endopredict®, Oncotype DX®, Prosigna®, PAM50®, Breast Cancer Index®)</li> </ul>	↑	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>HER2DX (27 Gene, Ansprechen auf Trastuzumab/Pertuzumab)</li> </ul>	↑	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ki-67</li> </ul>	↑	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor-infiltrierende Lymphozyten**</li> </ul>	↑	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>PIK3CA Mutation (für HER2-positives MaCa)</li> </ul>	↑	2a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie)</li> </ul>	↑↑	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> <li>gBRCA Mutation (für Platin-Effekt)</li> </ul>	↔	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 DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search®)           <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prognose</li> <li>■ Frühes Therapieansprechen (3 Wo.)</li> </ul> </li> <li>■ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen</li> <li>■ Cell-free DNA (cfDNA / ctDNA im Blut)</li> </ul>	<p>1a</p> <p>1b</p> <p>1b</p> <p>2a</p>	<p>A</p> <p>B</p> <p>A</p> <p>A</p>	<p>+</p> <p>+</p> <p>-*</p> <p>+/-</p>

\* Studienteilnahme empfohlen

# Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

## Marker zur Indikationsstellung

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
▪ Elacestrant	autokrine Rezeptormutation ( <i>ESR1</i> ) (Metastase, Plasma)	1b	B	++
▪ Alpelisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	++
▪ Capivasertib	<i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> Alterationen (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	+
▪ Trastuzumab Deruxtecan	HER2-low oder HER2-positiv	1b	A	++
▪ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
▪ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
▪ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 Positivität <sup>#</sup> (IC, CPS) in TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	++
	MSI/TMB	3	C	+
▪ PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
	<i>sBRCA1/2</i> / <i>gPALB2</i>	2b	B	+

# Mutationsdiagnostik\* bei mBC:

## „Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		
				LOE	GR	AGO
BRCA1, BRCA2	Olaparib, Talazoparib Olaparib	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+
PALB2	Olaparib		Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	++
AKT1, PTEN, PIK3CA	Capivasertib		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 Ansprechen auf Elacestrant	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+
			Metastasen, Plasma	1b	B	++
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumor, bei sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

\* idealerweise Paneldiagnostik # siehe auch Kapitel Pathologie



# Decision guidance prospectively evaluated biomarkers (LOE1a) and therapy options (mBC)



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

<b>Biomarker / Signaturtherapieoption</b>	<b>Subtyp / Population</b>	<b>Therapieoption</b>
PDL-L1 $\geq$ 1 %	TNBC	First line Atezolizumab + nab Paclitaxel
CPS > 10	TNBC	First line Pembro + Chemotherapie
PIK 3CA Mutation	HR+ / HER2-	Fulvestrant + Alplisib nach Versagen der first line ET
BRCA1/2 Mutation (OlympiAD, EMBRACA)	HER2 –	Olaparib, Talazoparib

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Therapierrelevante Mutationsdiagnostik beim Mammakarzinom („actionable“)

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

www.ago-online.de

Diagnostik*	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
<b>Aus Studien bei anderen Karzinomen („tumoragnostische Testung“)</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Companion Diagnostics Mutations bei Therapien für andere Karzinome (z. B. BRAF, FGFR1, ...)</li> </ul>	Effektivität verschiedener Medikamente	4	D	+/-**
<ul style="list-style-type: none"> <li>Large Panel Gene Analysis (e.g. FoundationOne, GPS Cancer, NeoSelect, Molecular Health Guide, lokale „hand selected,, Panels)</li> </ul>	Effektivität verschiedener Medikamente, Prognose	3a	C	+/-**
<ul style="list-style-type: none"> <li>Next Generation Sequencing (NGS) (möglichst nur bei Tier 1 + 2)</li> </ul>	Effektivität verschiedener Medikamente	1b	B	+/-**

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

\*\* Teilnahme an Studien oder strukturierten Programmen empfohlen

# Joint Consensus Recommendations of AMP, ACMG, ASCO and CAP for Reporting Genetic Variants in Cancer

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2024.1D

Tier	LoE		Explanation
Tier 1	A.1	Biomarkers that predict response or resistance to FDA-approved therapies for a specific type of cancer	Variants of strong clinical significance
	A.2	Biomarkers included in professional guidelines that predict response to therapies for a specific type of tumor	
	B	Biomarkers that predict response or resistance to therapies for a specific type of tumor based on well-powered studies with consensus from experts in the field	
Tier 2	C.1	Biomarkers that predict response or resistance to therapies approved by the FDA or professional societies for a different type of tumor	Variants of potential clinical significance
	C.2	Biomarkers that serve as inclusion criteria for clinical trials	
	D	Biomarkers that show plausible therapeutic significance based on preclinical studies	
Tier 3		Not observed at a significant allele frequency in the general or specific subpopulation databases, or pan-cancer or tumor-specific variant databasis. No convincing published evidence or cancer association	Variants of unknown clinical significance
Tier 4		Observed at significant allele frequency in the general or specific subpopulation Databases. No existing published evidence of cancer association	Benign or likely benign variants