



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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

## Prognostische und prädiktive Faktoren

# Prognostische und prädiktive Faktoren

- **Versionen 2002–2022:**

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

- **Version 2023:**

**Gluz / Witzel**

# Definition

---

## **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 2023.1D

**“Low absolute risk implies  
low absolute benefit”**

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

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Lancet 379: 432-444, 2012

# Quality Criteria

- **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**

# Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC

## Prognosefaktoren I

Faktor	Oxford		
	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

# Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

## Prognosefaktoren II



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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

Faktor	Oxford		
	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

- **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)**



# Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

## Prognosefaktoren III



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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

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>▪ Klinisch-pathologischer Score für lobuläres Mammakarzinom (Nodalstatus, Tumorgröße, Lymphgefäßinvasion LVI)</li> <li>▪ CTS5 Clinical Treatment Score**</li> <li>▪ CPS-EG Score</li> </ul>			
	1b	A	+*
	1b	A	+*
	2b	B	+*
	2b	B	+*
	2b	B	+/-*
	2b	B	+/-
	1b	A	+
	2b	B	+/-
	2b	B	+
	2b	B	+

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

\*\* Abschätzung des Spätrezidiv-Risikos

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 2023.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ 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)	2a	B	+/-

\* Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN



# Commercially Available Molecular Tests

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2023.1D

	<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	<u>CE-Mark</u>  FDA 510(k) Clearance	Service Mark (SM)

§ Validated clinical data only available for this assay

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Commercially Available Molecular Tests

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2023.1D

	<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<sup>®</sup> [TAILORx, PlanB, RxPONDER, ADAPT], MammaPrint<sup>®</sup> [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



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2023.1D

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® 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	+/-

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Adjuvante Chemo- und zielgerichtete Therapie

## Prädiktive Faktoren für DFS

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Adjuvante Chemotherapie	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	+/-
■ Anti-HER2-Therapie	HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++
■ PARP-Inhibitor	<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

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2023.1D

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

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**



# Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

## Prädiktive Faktoren für pCR I



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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

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

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ <b>Genexpressions-Profile (Gensignaturen) (Mammaprint<sup>®</sup>, Endopredict<sup>®</sup>, Oncotype DX<sup>®</sup>, Prosigna<sup>®</sup>, Breast Cancer Index<sup>SM</sup>)</b>	↑	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
■ <b>Ki-67</b>	↑	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
■ <b>Tumor-infiltrierende Lymphozyten**</b>	↑	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
■ <b>PIK3CA Mutation (für HER2-positives MaCa)</b>	↑	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
■ <b>gBRCA Mutation (für Effekt der Chemotherapie)</b>	↑	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
■ <b>gBRCA Mutation (für Platin-Effekt)</b>	↔	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</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

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>	1a	A	+
	1b	B	+
	1b	A	-*
	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 ( <i>ESR1</i> )	2b	B	+
▪ Alpelisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (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> (PD-L1ic, CPS) in TNBC (primary tumor or metastasis)	1b	B	++
▪ PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
▪ Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++

# Siehe auch Kapitel „Pathologie“

# Mutationsdiagnostik\* bei mBC: „Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
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	+
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 orale SERDs	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 * idealerweise Paneldiagnostik	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

# Entscheidungshilfe prospektiv evaluierter Biomarker (LOE1a) und Therapieoptionen (mBC)

Biomarker / Signaturtherapieoption	Subtyp / Population	Therapieoption
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

# Therapierelevante Mutationsdiagnostik beim Mammakarzinom („actionable“)

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

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 database. 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