

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## 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 2025.1D

- **Versionen 2002–2024:**

**Costa / Fasching / Fersis / Friedrich/ 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 2025:**

**Fehm / Stickeler**

# Definition

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## 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 2025.1D

# “Low absolute risk implies low absolute benefit”

# Quality Criteria for selection of prognostic/predictive markers

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

- **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**

# 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 2025.1D

	<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“

# Prognostic Factors for an Ipsilateral Recurrence after DCIS II

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	LoE
▪ Hereditary breast cancer risk	2a
▪ Premenopausal at time of DCIS diagnosis	2a
▪ High BMI	2a
▪ High breast density	2a
▪ Growth pattern (cribriform / solid versus „clinging“ / micro-papillary)	2b
▪ Residual tumor-associated microcalcifications	2b
▪ Architecture	2b
▪ (modified) Van Nuys Prognostic Index/ mitotic rate	2b
▪ Palpable DCIS	2b
▪ ER-, HER2+, Ki-67+	2b
▪ Scores: DCIS, Oncotype DX Breast DCIS Score (12 genes); CCP (23 genes)	2b
▪ MSKCC Nomogram	2b
▪ DCISionRT	2b
▪ Intrinsic subtypes (luminal A, B, HER2+, triple negative)	2b
▪ DCIS compared to invasive carcinoma with higher risk of contralateral BC	2b
▪ High number of TILs	2b

See also chapter “Ductales carcinoma in situ (DCIS)”

# Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC

## klinisch/histopathologische Prognosefaktoren I

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

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

\* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie

# Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC histopathologische 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 DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

- **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 2025.1D

- **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) <b>1b</b> <b>A</b> <b>+*</b></li> <li>Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-) <b>1b</b> <b>A</b> <b>+*</b></li> <li>EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2-) <b>2b</b> <b>B</b> <b>+*</b></li> <li>Prosigna® (N0-1, HR+, HER2-) <b>2b</b> <b>B</b> <b>+*</b></li> <li>Breast Cancer Index® (N0-1, HR+ HER2-)** <b>2b</b> <b>B</b> <b>+/-*</b></li> </ul> </li> <li>IHC4 (ER / PR / HER2 / Ki67) (für die zentrale Testung validiert) <b>2b</b> <b>B</b> <b>+/-</b></li> <li>PREDICT® Algorithmus (<a href="https://breast.predict.nhs.uk/">https://breast.predict.nhs.uk/</a>) <b>1b</b> <b>A</b> <b>+</b></li> <li>HER2DX (HER2+) <b>2b</b> <b>B</b> <b>+/-</b></li> <li>Klinisch-pathologischer Score für lobuläres Mammakarzinom (Nodalstatus, Tumorgroße, Lymphgefäßinvasion LVI) <b>2b</b> <b>B</b> <b>+/-</b></li> <li>CTS5 Clinical Treatment Score** <b>2b</b> <b>B</b> <b>+</b></li> <li>CPS-EG Score <b>2b</b> <b>B</b> <b>+</b></li> <li>RCB Score <b>2a</b> <b>B</b> <b>+</b></li> </ul>			

\* Sollten nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Tumorgroße, 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 2025.1D

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 2025.1D

	<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 2025.1D

	<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)

	TailorX	RxPONDER	PlanB	ADAPT	MINDACT
<b>Follow-up</b>	median 7.5 years	median 5.1 years	5-year-DFS	median 60 months	median 8.7 years
<b>Trial design (biomarker question)</b>	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
<b>Percentage clinically defined low-risk group</b>	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)
<b>Percentage high clinical risk and low genomic risk (clinical CTX indication)</b>	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)
<b>Test failure rate</b>	n.r.	n.r.	2.9%	n.r.	26% (fresh frozen)
<b>Percentage genomically intermediate-risk group (only for Oncotype DX, ODX)</b>	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.
<b>Percentage genomically high-risk group (only for Oncotype DX)</b>	14.3% (RS ≥ 26)	n.a.	24.3% (RS ≥ 26)	n.a.	27.0% (high clinical <u>and</u> high genomic risk)
<b>12-year follow-up</b>	reported	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

www.ago-online.de

# Frühes Mammakarzinom (M0) – CTCs / ct-DNA Prognose und Prädiktion

## Oxford

### Prognose prätherapeutisch

- Disseminierte Tumorzellen (DTC)
- Zirkulierende Tumorzellen (CTC, Cell Search®)\*
- ct-DNA

LoE	GR	AGO
1a	A	+/-
1a	A	+/-
1a	A	+/-

### Prognose posttherapeutisch (nach OP +/- Chemo)

- DTCs
- CTCs
- ct-DNA

1b	A	+/-
1b	A	+/-
1b	A	+/-

### Post(neo)adjuvante Therapieentscheidungen basierend auf

- CTC-Nachweis
- ct-DNA Nachweis
- ct-DNA – Mutationsnachweis

3a	C	-
5	D	-**
5	D	-**

\* Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay; \*\* Studienteilnahme empfohlen

# Clinical studies on post-(neo)adjuvant therapy decisions in the case of post-therapeutic ctDNA positivity in early breast cancer (EBC)



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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

Name of the study	NCT number	Phase	Inclusion criteria	Experimental arm
<b>ARTEMIS</b>	04803539	II	Triple negative, Stage II-III	Capecitabine + Camrelizumab + Apatinib
<b>PERSEVERE</b>	04849364	II	Triple negative non PCR	Depending on mutation + Capecitabin
<b>KAN-HER</b>	05388149	II	HER2 positive, 2-6 cycle T-DM1	Neratinib (in addition to T-DM1)
<b>ASPRIA</b>	04434040	II	triple negative non PCR	Atezolizumab + Sacituzumab Govitecan

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

*Modified from Tegeler CM et al. Cancers 2024*

# Prädiktive Faktoren: Adjuvante Endokrine Therapie

Oxford

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endokrine Therapie</li> <li>▪ Erweiterte endokrine Therapie (EAT)</li> <li>▪ Tamoxifen</li> <li>▪ Ovarieller Ablation oder Funktionsunterdrückung</li> <li>▪ Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen</li> </ul>	▪ ER / PR Status [%]	1a	A	++
	▪ IHC Färbeintensität (ER/PR)	1a	A	-
	▪ Neu-Bestimmung Ki-67 nach endokriner Induktionstherapie (2-4 Wochen)	1b	A	+
	▪ Recurrence-Score 12-25 in Kombination mit Ki-67-Abfall auf ≤10 % nach endokriner Induktionstherapie	1b	B	+
	▪ Breast Cancer Index® MammaPrint	2b	B	+/-
	▪ CYP2D6 Polymorphismus	2b	B	-
	▪ Menopausenstatus	1c	A	++
	▪ 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	+/-	

# Prädiktive Faktoren: (Neo-)Adjuvante Chemo- und zielgerichtete Therapie

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

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	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-HER2-Therapie</li> </ul>	TIL's bei TNBC	1a	A	+/-
	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 2025.1D

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 2025.1D

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

# Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

## Prädiktive Faktoren für pCR II Oxford

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

Faktor	pCR* Wahrscheinlichkeit	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>	↑	1a	A	+
<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	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>PD-L1 Expression (bei TNBC)</li> </ul>	↑	1b	A	+/-

\* 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 (M1) – CTCs / ct-DNA Prognose und Prädiktion



## Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

### Prognose

- Zirkulierende Tumorzellen (CTC, Cell Search®)
- ct-DNA

1a	A	+
1a	A	+

### Frühes Therapieansprechen (nach 2-3 Wochen)

- CTCs
- ct-DNA

1a	A	+
2a	B	+

### Therapieentscheidungen basierend auf

- CTC-Dynamik
- CTC-Phänotyp
- ct-DNA-Dynamik
- ESR1-Monitoring
- ct-DNA-Mutationsanalyse zur Indikation von zugelassenen mutationsbasierten Therapien (e.g. ESR1, PIK3CA)

1b	A	-*
2b	B	-/+*
5	D	-*
2b	B	+/-*
1a	A	++**

*\*Studienteilnahme empfohlen; \*\*Zulassungstext beachten!*

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

## Marker zur Indikationsstellung

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 / Inavolisib	<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/-positiv (Primärtumor, besser Metastase)	1b	A	++
	HER2-ultralow (Primärtumor, besser Metastase)	2b	B	+/-
▪ 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 / Inavolisib	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

# A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	ESCAT evidence tier	Clinical value class	Clinical implication
<b>Ready for routine use</b>	I: alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	Drug administered to patients with the specific molecular alteration has led to improved clinical outcome in prospective clinical trial(s)	Access to the treatment should be considered standard of care
<b>Investigational</b>	II: alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown	Drug administered to a molecularly defined patient population is likely to result in clinical benefit in a given tumour type, but additional data are needed	Treatment to be considered 'preferable' in the context of evidence collection either as a prospective registry or as a prospective clinical trial
<b>Hypothetical target</b>	III: alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumour type(s) or with similar molecular alteration	Drug previously shown to benefit the molecularly defined subset in another tumour type (or with a different mutation in the same gene), efficacy therefore is anticipated for but not proved	Clinical trials to be discussed with patients
	IV: pre-clinical evidence of actionability	Actionability is predicted based on preclinical studies, no conclusive clinical data available	Treatment should 'only be considered' in the context of early clinical trials. Lack of clinical data should be stressed to patients
<b>Combination development</b>	V: alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit	Drug is active but does not prolong PFS or OS, probably in part due to mechanisms of adaptation	Clinical trials assessing drug combination strategies could be considered
	X: lack of evidence for actionability	There is no evidence, clinical or preclinical, that a genomic alteration is a potential therapeutic target	The finding should not be taken into account for clinical decision