

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 2019.1D

- **Versionen 2002–2018:**

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

- **Version 2019:**

Thill / Lück

Definition

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 einem Krankheitsrezidiv assoziiert sind.

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

“Low absolute risk implies low absolute benefit”

Qualitätskriterien

- **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

| 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 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 |

Simon, Paik, Hayes, J Natl Cancer Inst 101: 1446-1452, 2009

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

Revised Determination of Levels of Evidence Using Elements of Tumor Marker Studies

| 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 |

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Simon, Paik, Hayes, J Natl Cancer Inst 101: 1446-1452, 2009

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.**

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



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom

Oxford

| Faktor | 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 (luminal-B-like, HER2+, TN) | 1a | A | ++ |
| ■ Erhöhtes Rezidivrisiko bei initial invas.-lob. Typ, cT3/4, N+ | 2a ^a | B | +/- |
| ■ Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²) | 1b | B | + |
| ■ Resektionsstatus | 1a | A | + |

* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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)**

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D



Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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.*

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

* Simon, Paik, Hayes, J Natl Cancer Inst 101: 1446–1452, 2009

Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom

© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2019.1D

| 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 | + |

§ Validierte klinische Daten sind nur verfügbar für diesen Assay

Kommerziell verfügbare molekulare Tests

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

| | 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

Kommerziell verfügbare molekulare Tests

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

| | 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 | yes | 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 | MINDACT (N0, N1) (5-year DFS, OS) | TAILORx (9-year DFS, OS), N0, low-risk, S<11, intermediate risk RS ≤ 25, high risk RS ≥ 26) PlanB (N0, highrisk/N+) (5-year DFS, OS) | – | – |

§ Validated clinical data only available for this assay

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 90 Mo | 5-J-DFS | Median 60 Mo |
| Anteil Niedrigrisikogruppe (prinzipiell für Chemotherapie geeignete Studienpopulation) | 16,7% (RS 0–10) | 15,3% (RS 0–11) | 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 Oncotype DX) | 69,1% (RS 11–25) | 60,4% (RS 12–25) | n.a. |
| Anteil high risk Risikogruppe (gilt nur für Oncotype DX) | 14,3% (RS ≥ 26) | 24,3% (RS ≥ 26) | 27,0% (high clinical and high genomic risk) |
| 10-Jahres-Follow-Up | --- | --- | --- |

Die TAILORx-Studie

Gesamtzahl N = 10.273, main analysis N = 9.719

- Endokrine Therapie (RS \leq 10) bei 1.629 Pat.
- Endokrine Therapie (RS 11–25) bei 3.458 Pat.
- Chemo-endokrine Therapie (RS 11–25) bei 3.449 Pat.
- Chemo-endokrine Therapie (RS \geq 26) bei 1.389 Pat.

med. Follow-Up 7,5 Jahre RS 11–25

Die absoluten 9 Jahres-Daten betragen:

- IDFS: 83,3% im endokrinen Arm (ET) vs. 84,3% im chemo-endokrinen Arm (C-ET)
- DDFS: 94,5% (ET) vs. 95% (C-ET)
- OS: 93,9% (ET) vs. 93,8% (C-ET)

Hinweis: 72% der Pat. im intermediate risk arm (RS 11–25) waren klinisch low risk



TAILORx

Definierte Cutoffs für das Festlegen eines Chemotherapie-Benefits mit Hilfe des Oncotype DX

Subgroup age >50 years

| RS 0–10 | RS 11–15 | RS 16–20 | RS 21–25 | RS 26–100 |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Endocrine therapy alone | No CT benefit | No CT benefit | No CT benefit | chemotherapy |

Subgroup age ≤50 years

| RS 0–10 | RS 11–15 | RS 16–20 | RS 21–25 | RS 26–100 |
|-------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| Endocrine therapy alone | No CT benefit | ~1.6% CT benefit ¹ | ~6.5% CT benefit ¹ | chemotherapy |

¹Benefit for DDFS, OS similar

Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom

| Faktor | LoE ₂₀₀₉ | CTS | AGO |
|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Multigene assays <ul style="list-style-type: none"> ▪ EndoPredict® (N0-1, HR+, HER2 -) ▪ Prosigna® (N0-1, HR+, HER2 -) ▪ MammaPrint® (70 gene signature) (N0-1) ▪ Oncotype DX® (N0-1, HR+, HER2-) ▪ Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark) ▪ Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) § ▪ CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI) ▪ Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen ▪ Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS) | <ul style="list-style-type: none"> I I I I I I* III I | <ul style="list-style-type: none"> B B A A A B C B | <ul style="list-style-type: none"> +* +* +* +* +/- +/- +/- - +/- |

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

§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Neoadjuvante Chemotherapie

Therapieprädiktion I

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

| 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 2019.1D

| 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 2019.1D

| 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 2019.1D

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

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

Prognosefaktoren – Metastasiertes Mammakarzinom

| 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.) ■ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen <ul style="list-style-type: none"> ■ Cell-free DNA (cfDNA im Blut) | I | A | + |
| | I | B | + |
| | I | A | -* |
| | I | A | +/- |

* Studienteilnahme empfohlen

Therapie des metastasierten Mamma- karzinoms – Prädiktive Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

| Therapie | Faktor | Oxford | | |
|---------------------------------------|---|--------|----|-----|
| | | LoE | GR | AGO |
| Endokrine Therapie | ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase) | 1a | A | ++ |
| | vorheriges Ansprechen | 2b | B | ++ |
| Chemotherapie | vorheriges Ansprechen | 1b | A | ++ |
| Anti-HER2-zielgerichtete Therapie | HER2 (Primärtumor, besser Metastase) | 1a | A | ++ |
| Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab) | PD-L1 IC# Positivität beim TNBC | 1b | B | + |
| PARP-Inhibitoren | gBRCA1/2-Mutation | 1a | A | ++ |
| Bone modifying drugs | Knochenmetastasen | 1a | A | ++ |
| Beliebige Therapie | CTC monitoring | 1b | A | +* |

* In klinischen Studien

≥ 1% bestimmt auf Immunzellen (IC) (siehe Kapitel „Pathologie“)

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 2019.1D

| | 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 | | | |

- * Interpretation of genomic alterations with regard to resistance or efficacy of therapies, eligibility for clinical trials 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“)

| Faktor* | Outcome | LoE ₂₀₀₉ | CTS | AGO |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------|-----|-------|
| Aus Studien beim Mammakarzinom | | | | |
| ▪ sPIK3CA Mutation | Anti-HER-Therapie-Effektivität | I | B | +/-** |
| ▪ sPIK3CA Mutation | Antihormon-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 | +/-** |
| ▪ 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