

# FORUM

Das offizielle Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

## Elektronischer Sonderdruck für N. Harbeck

Ein Service von Springer Medizin

FORUM 2015 · 30:134–138 · DOI 10.1007/s12312-014-1245-5

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

N. Harbeck · O. Gluz · U. Nitz

## Prädiktive Gensignaturen

Wie valide sind sie?

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

# Prädiktive Gensignaturen

## Wie valide sind sie?

### Multigentests beim primären Mammakarzinom

Das primäre Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau, jede 8.–10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens daran. Die Therapie besteht aus der lokoregionären Therapie (Operation, ggf. Bestrahlung) und einer vorbeugenden Systemtherapie. Die Heilungsaussichten gelten heute generell als sehr gut, sodass nur bei etwa 20–30% der Patientinnen im Verlauf mit einem Rückfall gerechnet werden muss. Bei der Indikation zur Systemtherapie wird zwischen hormonrezeptorpositiven (luminal), triple-negativen und HER2-positiven Tumoren unterschieden. Eine (neo-)adjuvante Chemotherapie ist bei HER2-positiven (gemeinsam mit einer Anti-HER2-Therapie) und triple-negativen Tumoren nach den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO, <http://www.ago-online.de>) klar indiziert.

Hingegen lässt sich bei luminalen Tumoren (hormonrezeptorpositiv, HER2-negativ) anhand der klinisch-pathologischen Faktoren allein nicht klar ent-

scheiden, welche Patientin zusätzlich zu der zwingend notwendigen endokrinen Therapie noch eine Chemotherapie benötigt.

Aus diesem Grund wurden vor etwa 10 Jahren erstmals Multigentests entwickelt, die das Rückfallrisiko der einzelnen Patientin besser abschätzen sollten als die etablierte Histopathologie [16, 20]. Mittlerweile sind vier dieser Multigentests in Deutschland kommerziell erhältlich (s. **Tab. 1**) und werden in den AGO-Empfehlungen diskutiert.

### MammaPrint®

Der erste dieser Gentests, die für das primäre Mammakarzinom entwickelt wurden, war der 70-Gen-Test MammaPrint® (Agendia, Niederlande). Er basiert auf einer DNA-Microarray-Plattform und wurde in einer Fall-Kontroll-Studie am Netherlands Cancer Institute an frischem Tumorgewebe entwickelt [20]. Im Anschluss gab es zahlreiche Validierungsanalysen an weiteren Patientenkollektiven. Der Test diskriminiert zwei Risikogruppen (niedrig vs. hoch) in Hinblick auf das Rezidivrisiko. Zusätzlich gibt es für MammaPrint® auch Daten zur prädiktiven Bedeutung und dem Nutzen von adjuvanter Chemotherapie nur für die Hochrisikogruppe [10].

Der Test wurde initial an tiefgefrorenem Tumorgewebe entwickelt und erst im Verlauf für die Anwendung an Paraffinmaterial methodisch validiert [14]. Eine Weiterentwicklung ist der Blueprint®-Test (Agendia, Niederlande), der

durch einen 80-Gen-Microarray die molekularen Subtypen definiert [12].

### Oncotype DX®

Etwa zeitgleich wurde in den USA der 21-Gen-Test Oncotype DX® (Genomic Health, USA) entwickelt, der derzeit wohl über die umfassendste Datenlage verfügt. Der Test wurde von Anfang an für formalinfixiertes und in Paraffin eingebettetes Tumorgewebe entwickelt. Die Expression von 21 Genen wird hier mittels quantitativer Real-Time-Polymerasekettenreaktion (RT-pCR) quantifiziert.

Es gibt 5 Referenzgene und zusätzlich 16 Gene, die v. a. Östrogenrezeptorregulation, Proliferation; HER2-Signalweg und Invasion repräsentieren. Ein mathematischer Algorithmus errechnet aus dem Genexpressionsmuster den sog. Recurrence Score (RS, 0–100). Patientinnen werden dann anhand der klinischen Daten aus den Validierungsstudien einer Risikogruppe zugeteilt: niedriges (RS <18), mittleres (RS 18–30) oder hohes Rückfallrisiko (RS ≥31) [16]. Auch für diesen Tests wurde neben der Abschätzung des Rückfallrisikos (Prognose) auch eine prädiktive Bedeutung hinsichtlich des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie gezeigt [2].

Patientinnen mit einem hohen RS haben einen deutlichen Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie, diejenigen mit einem niedrigen oder mittleren RS hingegen keinen oder nur einen geringen Nutzen.

### • Autor



**Prof. Dr. med. H. Harbeck**

Brustzentrum der Universität München, Frauenkliniken-Campus

Tab. 1 Derzeit in Deutschland kommerziell erhältliche Multigentests für das primäre Mammakarzinom				
<b>Multigentest</b>	<b>Oncotype DX®</b>	<b>Endopredict®</b>	<b>Mammaprint®</b>	<b>Prosigna™</b>
<b>Hersteller</b>	Genomic Health	Sividon (Vertrieb Myriad)	Agendia	Nanostring
<b>Test</b>	21-Gen-Recurrence-Score (RS)	11-Gen-Assay	70-Gen-Assay	50-Gen-Assay (PAM50, ROR)
<b>Gewebe</b>	FFPE <sup>a</sup>	FFPE	FFPE (technische Validierung des Frischgewebeassays)	FFPE
<b>Methode</b>	q-RT-PCR	q-RT-PCR	RNA-Microarray	nCounter-Technologie
<b>Testdurchführung</b>	Zentral (USA)	Dezentral	Zentral (Niederlande)	Dezentral
<b>Zulassung/Akkreditierung</b>	CLIA, CAP	CE-Mark	FDA (IVDMIA)	FDA (510k), CE-Mark
<b>Molekulare Subtypen</b>	Nein	Nein	Ja (mit Blueprint®)	Ja
<b>Prognostische Information</b>	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Risikogruppen</b>	Niedrig/mittel/hoch	Niedrig vs. hoch	Niedrig vs. hoch	Niedrig/mittel/hoch
<b>Prädiktive Information (für adjuvante Chemotherapie)</b>	Ja	Bisher keine Daten	Ja	Bisher keine Daten
<b>Evidenzbasierte Indikation zur Testung</b>	NO-1, ER+, endokrine Therapie	NO-1, ER+, HER2-, endokrine Therapie	NO-1, <61 Jahre	NO-1, ER+, HER2-, endokrine Therapie, postmenopausal
<b>Retrospektive klinische Validierung<sup>a</sup></b>	NSABP B14&B20; ATAC; ECOG 9127; SWOG 8814	ABCSG 6 und 8	Multizentrisch	ABCSG 8, ATAC MA.5&12
<b>Prospektive klinische Studien</b>	WSG-PlanB (n=3198), WSG-ADAPT (n~5000) TAILORx (NO; n~7000) RxPONDER (N1; n~9000)	TUM (Decision-Impact-Studie, 1 Zentrum, n=167)	MINDACT (BIG; WSG in Deutschland; n~6000)	WSG-BCIST (Decision-Impact-Studie, 11 Zentren, n=200)

*FFPE*, formalin-fixed, paraffin-embedded; *q-RT-PCR* quantitative Real-Time-Polymerasekettenreaktion. <sup>a</sup>Die Kollektive für die translationalen Projekte stellen nur einen Teil der klinischen Gesamtstudienpopulation dar.

## Endopredict®

Der 11-Gen-Test Endopredict® (Sividon Diagnostics GmbH, Vertrieb Myriad) quantifiziert 8 Tumor- und 3 Referenzgene mittels RT-pCR und wurde ebenfalls direkt für Paraffingewebe entwickelt. Die klinische Validierung erfolgte retrospektiv an Geweben aus den beiden österreichischen Studien ABCSG 6 und 8 [5]. The Endopredict®(EP)-Score teilt die Patientinnen anhand der Genexpression in zwei Risikogruppen ein und kann in seiner prognostischen Aussagekraft durch die Einbeziehung klinischer Parameter (Nodalstatus, Tumorgröße) noch verbessert werden (EPclin-Score). Das Testsystem ist sehr robust, unterschiedliche präanalytische Bedingungen (z. B. Zeit bis zur und Zeit der Fixierung, Tumorzellanteil, Zeit der Lagerung, Lagerungstemperatur) beeinflussen das Testergebnis kaum [17].

## Prosigna™-Assay

Als letzter dieser vier Gentests kam der Prosigna™-Assay (Nanostring Technologies, USA) in Europa auf den Markt.

Dieser Test basiert auf dem 50-Gen-Set (PAM50), das die molekularen Subtypen (u. a. luminal A vs. B) am Paraffingewebe klassifizieren kann. Zusätzlich kann der Test das Rückfallrisiko unter Berücksichtigung von Genexpressionsmuster sowie von Tumorgröße und Lymphknotenbefall abschätzen (ROR-Score). Prosigna™ wurde an Tumorgewebeproben aus den Studien ABCSG 8 und TransATAC (>2400) retrospektiv validiert [6]. Der Test verwendet das nCounter®-Analyze-system (Nanostring, USA), das die Genexpression auf Einzelmolekülbasis wie bei einem Barcodesystem direkt messen kann. Eine Decision-Impact-Studie der Westdeutschen Studiengruppe (WSG, <http://www.wsg-online.com>) zu Prosigna™ (n=200) wurde gerade an 11 Zentren in Deutschland beendet.

## Klinische Validierung der Multigentests

Die Multigentests wurden v. a. bei Patientinnen mit primärem, hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Mammakarzinom und bis zu 3 befallenen Lymphknoten validiert (■ Tab. 1).

Die Abschätzung des Rückfallrisikos bezieht sich zumeist auf ein Patientenkollektiv mit adjuvanter endokriner Therapie, wobei die meisten Daten für postmenopausale Patientinnen vorliegen.

Alle Tests wurden retrospektiv, zumeist an Kollektiven prospektiver Therapiestudien validiert. Eine prospektive statistische Planung einer retrospektiven Validierung erreicht nach heutiger Definition ebenfalls das höchste Evidenzniveau [19]. Dennoch bleibt kritisch anzumerken, dass die Probenkollektive für diese Validierungen jeweils nur eine Untermenge der klinischen Gesamtpopulation der jeweiligen klinischen Studien darstellen [1] und daher nicht klar ist, ob die Ergebnisse der klinischen Gesamtstudie für die Schlussfolgerungen aus den translationalen Analysen direkt übertragen werden können. Einen statistisch begründeten Mindestprozentanteil der Gesamtstudie für die bei solchen retrospektiven Analysen zu untersuchenden Proben gibt es nicht.

In Deutschland existieren zu allen hier beschriebenen Multigentests Decision-Impact-Studien, wobei die Ergebnisse der WSG-BCIST-Studie zu Prosigna™

na™ erst Mitte 2015 vorliegen werden. Für die anderen drei Tests zeigt der Vergleich der Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte vor und nach Erhalt des Ergebnisses eines Multigentests im deutschen Therapiealltag eine Therapieplanänderung bei 18–37% der Patientinnen. Hierbei ergeben sich die meisten Änderungen beim Wechsel von einer Chemotherapie mit nachfolgender endokriner Therapie zu einer alleinigen endokrinen Therapie [4, 8, 13].

Prospektive Studiendaten werden für Mammaprint® (MINDACT-Studie) und Oncotype DX® (nodalnegativ: TAILORx, nodalpositiv: RxPONDER) erwartet, wobei erste Ergebnisse nicht vor 2016 vorliegen werden. Das primäre Studienziel dieser Studien ist jedoch nicht, die prognostische und prädiktive Bedeutung der Tests zu validieren, sondern ganz gezielte klinische Fragestellungen zu beantworten. Bei der MINDACT-Studie sind dies die Fragen nach der prognostischen Wertigkeit bei den Patientinnen, bei denen die etablierten histopathologischen Faktoren und Mammaprint® das Rückfallrisiko der Patientinnen diskordant einschätzen. Die beiden US-amerikanischen Studien zu Oncotype DX® beschäftigen sich mit der Wertigkeit der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit mittlerem Risiko.

Die weltweit ersten prospektiven Überlebensdaten aus einer Therapiestudie wurden für Oncotype DX® aus der WSG-PlanB-Studie auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2014 vorgestellt [15]. In dieser Studie wurde bei allen hormonrezeptorpositiven Tumoren mit 0–3 befallenen Lymphknoten (n=3198 rekrutiert, n=2449 randomisiert) vor der Therapieentscheidung ein Oncotype-DX®-Test durchgeführt. Patientinnen mit einem niedrigen RS (0–11) und bis zu 3 befallenen Lymphknoten konnten auf eine adjuvante Chemotherapie verzichten. Patientinnen mit mittlerem (12–25) oder hohem Risiko (>25) wurden für die Chemotherapiefragestellung randomisiert. In der aktuellen 3-Jahres-Analyse (■ **Abb. 1**) zeigte sich bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren und bis zu 3 befallenen Lymphknoten ein exzellentes ereignisfreies 3-Jahres-Überleben (EFS)

FORUM 2015 · 30:134–138 DOI 10.1007/s12312-014-1245-5  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

N. Harbeck · O. Gluz · U. Nitz

## Prädiktive Gensignaturen. Wie valide sind sie?

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Multigentests wurden entwickelt, um Krankheitsverlauf und Ansprechen der Chemotherapie beim primären Mammakarzinom vorherzusagen. Sie erfassen unterschiedliche Genmuster, die mit Hormonempfindlichkeit, Proliferation und Tumoraggressivität assoziiert sind, und geben Informationen über das Risiko für frühe oder späte Rezidive. Einige Tests erlauben auch eine Abschätzung des Chemotherapienutzens in den unterschiedlichen Risikogruppen.

**Studienergebnisse.** Derzeit werden v. a. 4 Tests (Endopredict®, Mammaprint®, Oncotype DX®, Prosigna™) in Deutschland eingesetzt, die alle bisher nur retrospektiv validiert sind. Die Ergebnisse prospektiver internationaler Validierungsstudien werden für Mammaprint (MINDACT) und Oncotype DX (TAILORx, RXPONDER) nicht vor 2016 erwartet. In Deutschland hat die WSG-PlanB-Studie gerade erstmals prospektive Überlebensdaten für Oncotype-DX-Risikogruppen gezeigt; diese Daten bestätigen ein exzellentes 3-Jahres-Überleben für Niedrigrisikopatientinnen mit bis zu drei befallenen Lymphknoten.

Die WSG-ADAPT-Studie evaluiert derzeit die Kombination von Oncotype DX und Proliferationsansprechen nach präoperativer endokriner Kurzzeittherapie, um die optimale adjuvante Therapie bei mittleren Risiko festzulegen.

**Schlussfolgerung.** Multigentests geben klinisch relevante Informationen beim primären Mammakarzinom. Wenn histopathologische Faktoren keine optimale Einschätzung der Tumorbiologie erlauben, helfen sie, Übertherapie durch (neo-)adjuvante Chemotherapie bei Niedrigrisikopatientinnen, aber auch Untertherapie zu vermeiden. Auch wenn einzelne Tests umfassendere Daten haben, besteht die beste Datenlage für den klinischen Nutzen von Multigentests bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen, nodalnegativen Mammakarzinomen.

### Schlüsselwörter

Mammakarzinom · Multigentests · Chemotherapie · Prognose · Übertherapie

## Predictive gene signatures. How valid are they?

### Abstract

**Background.** Multigene tests were developed to predict outcome and chemotherapy response in early breast cancer (eBC). These tests assess different gene panels mostly associated with endocrine responsiveness, proliferation, and tumor cell aggressiveness. They provide clinicians with information on risk for early, late locoregional, and distant relapses. Some of the tests even allow an estimate of chemotherapy benefits in the different risk groups.

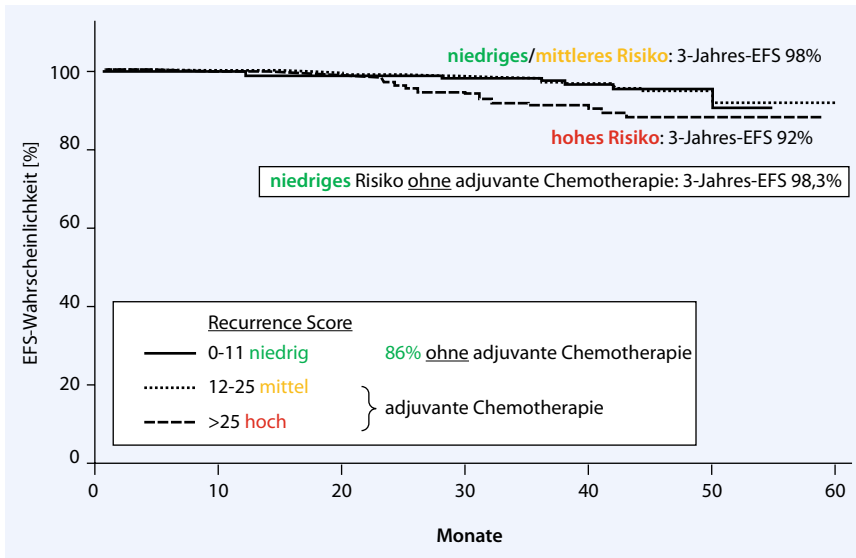
**Study results.** In Germany four tests, i.e. Endopredict®, Mammaprint®, Oncotype DX®, and Prosigna™, are currently commercially available and used. So far, all of them have only been validated retrospectively. Results of prospective international validation studies are pending for Mammaprint (MINDACT) and Oncotype DX (TAILORx and RXPONDER) and not expected before 2016. In Germany, the WSG-PlanB study has recently provided initial prospective outcome data for Oncotype DX risk groups confirming excellent short-term outcome for low-risk patients with up to

three involved lymph nodes. The WSG-ADAPT study is currently evaluating a combination of Oncotype DX and dynamic proliferation response to short-term preoperative endocrine treatment for optimal therapy of the intermediate-risk group.

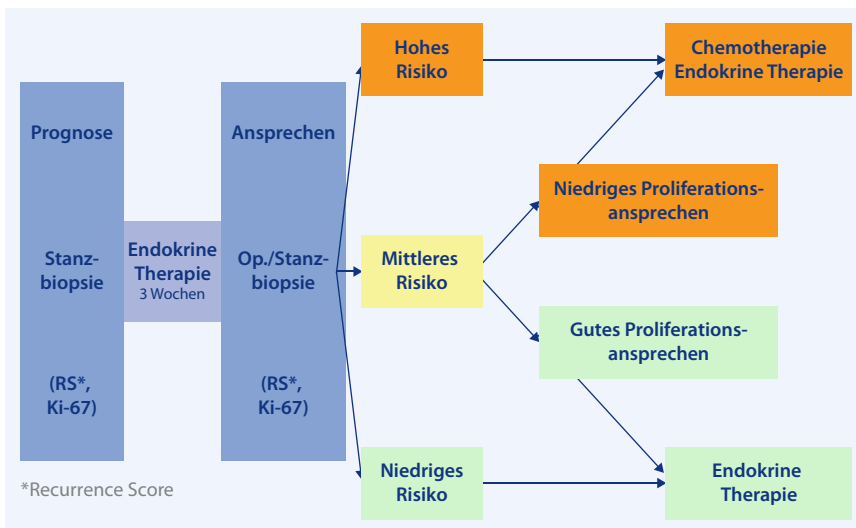
**Conclusion.** In general, multigene assays provide clinically useful information in eBC. They may help to avoid overtreatment by (neo)adjuvant chemotherapy in low-risk patients and also to avoid undertreatment when established prognostic factors do not allow optimal assessment of tumor aggressiveness. Even though the data for broader clinical situations are available for some of these tests, the clinical usefulness has been best demonstrated in hormone receptor-positive HER2-negative disease for postmenopausal patients with node-negative primary breast cancer.

### Keywords

Breast cancer · Multigene assays · Chemotherapy · Prognosis · Overtreatment



**Abb. 1** ▲ WSG-PlanB-Studie: ereignisfreies 3-Jahres-Überleben (EFS) in Oncotype-DX-Risikogruppen beim primären Mammakarzinom (zentral hormonrezeptorpositiv, HER2-negativ, 0–3 Lymphknoten). (Aus [15])



**Abb. 2** ▲ Design der aktuellen WSG-ADAPT-Studie. (Aus [9])

von 98% in der Gruppe mit niedrigem und mittlerem RS. Dies war signifikant länger als in der Gruppe mit hohem RS (92%,  $p < 0,001$ ). Längere Nachbeobachtungsdaten sind zwingend erforderlich, bevor endgültige Schlussfolgerungen gezogen werden können. Dennoch bestätigen diese ersten prospektiven Überlebensdaten aus dem deutschen Therapiealltag die in internationalen retrospektiven Analysen erhobenen Daten zu Oncotype DX<sup>®</sup>. Aufgrund des Einschlusses von nodalnegativen und -positiven Patientinnen wurden in der PlanB-Studie dieselben konservativen Schwellenwerte für RS

gewählt wie in den prospektiven amerikanischen Studien. Diese ergab eine relativ große Gruppe an Patientinnen mit mittlerem Risiko (60%), die in PlanB mehrheitlich Chemotherapie erhielten.

Das Design der aktuellen WSG-ADAPT-Studie (■ **Abb. 2**) bestätigt das exzellente 3-Jahres-EFS in der Gruppe mit mittlerem Risiko. In dieser Studie wird versucht, denjenigen Patientinnen mit mittlerem Risiko eine adjuvante Chemotherapie zu ersparen, die ein gutes Proliferationsansprechen auf eine 3-wöchige präoperative endokrine Induktionstherapie zeigen [9].

Neben der Information über das Rückfallrisiko in den ersten 5 Jahren nach der Operation erlauben die Multigentests auch Aussagen über das Risiko von Spätrezidiven nach 5 bis 10 Jahren [11]. Diese Informationen können im Einzelfall bei der Entscheidung zur Verlängerung der adjuvanten endokrinen Therapie von 5 auf 10 Jahre hilfreich sein.

## Stellenwert der Multigentests

Die vorhandenen retrospektiven Daten validieren die in diesem Beitrag beschriebenen Multigentests ausreichend für den klinischen Einsatz. Die Tests sind in Deutschland kommerziell erhältlich, jedoch hat nicht jeder Test für alle Patientinnengruppen dieselbe fundierte Datenlage (s. ■ **Tab. 1**). Welcher Test im Einzelfall eingesetzt wird, kann daher anhand der Evidenz für die methodische und klinische Validierung, aber auch anhand der Testlogistik entschieden werden. Die Testergebnisse korrelieren im gleichen Patientinnenkollektiv nicht 100%ig, daher kann für eine einzelne Patientin bei gleichzeitiger Verwendung von zwei dieser Tests eine unterschiedliche Risikoeinschätzung resultieren [3]. Mehrfachtestungen sollten daher unbedingt vermieden werden. Eine verbindliche Aussage, welcher Test in welchem Patientinnenkollektiv die beste Risikoeinschätzung vornimmt, kann aufgrund der derzeit zur Verfügung stehenden zumeist retrospektiven Daten nicht getroffen werden. Daher ist für die klinische Therapieentscheidung im Zweifelsfall das höhere Rückfallrisiko zugrunde zu legen.

## » Mehrfachtestungen sollten unbedingt vermieden werden

In unterschiedlichen Gesundheitssystemen gibt es zahlreiche Studien zur gesundheitsökonomischen Bedeutung der einzelnen Multigentests. Für Oncotype DX<sup>®</sup> und Mammaprint<sup>®</sup> konnten in einem kürzlich erschienen systematischen Review 29 Studien identifiziert werden, die eine Kosteneffizienz gegenüber dem bisherigen Standardvorgehen zeigen [18]. In Deutschland gibt es derzeit trotz der beschriebenen Evidenz für



Multigentests noch keine routinemäßige Kostenerstattung durch die Kostenträger für alle prinzipiell infrage kommenden Patientinnen. Ganz aktuell gibt es einen ersten Vorschlag der Kostenträger, der ab April 2015 umgesetzt werden soll. Angesichts der dokumentierten Möglichkeit, durch den Einsatz dieser Tests bei genau definierten Patientinnen eine Über-, aber auch Untertherapie zu vermeiden, ist eine Kostenerstattung im klinischen Alltag jedoch dringend erforderlich. Neben den Multigentests (Preis etwa 2000–3000 EUR) stellt der proteinbasierte uPA/PAI-1-Test (Preis ca. 200–300 EUR) eine evidenzbasierte kostengünstige Alternative zur Abschätzung des Rückfallrisikos und des Ansprechens auf eine adjuvante Chemotherapie dar [7]. Für diesen Test ist jedoch im Gegensatz zu den Multigentests Frischgewebe erforderlich, was eine prospektive Planung der Logistik im klinischen Alltag erfordert.

Die deutschen Leitlinien (AGO) empfehlen den Einsatz der Multigentests, wenn alle anderen Kriterien eine eindeutige Therapieentscheidung nicht erlauben (<http://www.ago-online.de>). Eine internationale expertenbasierte Einschätzung zur Wertigkeit der Multigentests beim primären Mammakarzinom wird demnächst auf der 14. St.-Gallen-Konsensuskonferenz vom 18.–21.03.15 in Wien erarbeitet werden (<http://www.oncoconferences.ch>).

## Fazit für die Praxis

- Solange es noch keine spezifische adjuvante Therapien für die einzelnen molekularen Subtypen beim primären Mammakarzinom gibt, stellen die Risikoabschätzungen durch die Multigentests (Endopredict®, Mammaprint®, Oncotype DX®, Prosigna™) bei bestimmten Patientinnen eine wertvolle Zusatzinformation für die adjuvante Therapieentscheidung dar.
- Prosigna™ und Mammaprint® (zusammen mit Blueprint®) geben zusätzlich noch Informationen über den molekularen Subtyp.
- Die beste Datenlage für den Einsatz der Multigentests existiert bei postmenopausalen Patientinnen mit hor-

monrezeptorpositivem und HER2-negativem, nodal-negativem primärem Mammakarzinom.

- Eine routinemäßige Kostenerstattung durch die Kostenträger gibt es derzeit in Deutschland noch nicht. Ein erster Vorschlag soll ab April 2015 zur Verfügung stehen.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. N. Harbeck

Brustzentrum der Universität München, Frauenkliniken Campus Maistraße-Innenstadt und Großhadern  
Marchioninstr. 15, 81377 München  
nadia.harbeck@med.uni-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** N. Harbeck, O. Gluz und U. Nitz haben Honorare für Vorträge (NH: Nanostring; OG und UN: GHI) und Beratung (NH: Nanostring, GHI) erhalten zu.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. AGO-Empfehlungen (2014) Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. <http://www.ago-online.de>. Zugegriffen: 10. Jan. 2014
2. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al (2010) Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 11(1):55–65
3. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E et al (2013) Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 31(22):2783–2790
4. Eiermann W, Rezai M, Kümmel S et al (2013) The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol* 24(3):618–624
5. Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al (2011) A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 17(18):6012–6020
6. Gnant M, Dowsett M, Filipits M et al (2013) Identifying clinically relevant prognostic subgroups in node-positive postmenopausal HR+ early breast cancer patients treated with endocrine therapy: a combined analysis of 2,485 patients from ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence (ROR) score and intrinsic subtype. *J Clin Oncol* 31 (suppl; abstr 506)

7. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C et al (2013) Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 49(8):1825–1835
8. Hartmann S, Gerber B, Elling D et al (2012) The 70-gene signature as prognostic factor for elderly women with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Care (Basel)* 7(1):19–24
9. Hofmann D, Nitz U, Gluz O et al (2013) WSG ADAPT – adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multicenter, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials* 14:261
10. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ et al (2010) The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 120(3):655–661
11. Knauer M, Filipits M, Dubsky P (2014) Late recurrences in early breast cancer: for whom and how long is endocrine therapy beneficial? *Breast Care (Basel)* 9(2):97–100
12. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W et al (2012) A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat* 133(1):37–47
13. Müller BM, Keil E, Lehmann A et al (2013) The endopredict gene-expression assay in clinical practice – performance and impact on clinical decisions. *PLoS One* 8(6):e68252
14. Mittempergher L, Ronde JJ de, Nieuwland M et al (2011) Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh frozen matched tissue. *PLoS One* 6(2):e17163
15. Nitz U, Gluz O, Kates RE et al (2014) Prognostic impact of discordance between different risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, central grade, Ki67): early outcome analysis from the prospective phase III WSG-PlanB trial. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9–13, 2014
16. Paik S, Shak S, Tang G et al (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351(27):2817–2826
17. Poremba C, Uhlendorff J, Pfitzner BM et al (2014) Preanalytical variables and performance of diagnostic RNA-based gene expression analysis in breast cancer. *Virchows Arch* 465(4):409–417
18. Rouzier R, Pronzato P, Chéreau E et al (2013) Multi-gene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Res Treat* 139(3):621–637
19. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 101(21):1446–1452
20. Veer LJ van't, Dai H, Vijver MJ van de et al (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415(6871):530–536