

Gynäkologe 2015 · 48:871–875
 DOI 10.1007/s00129-015-3804-y
 Online publiziert: 6. November 2015
 © The Author(s) 2015. This article is available
 at SpringerLink with Open Access

Redaktion
 M. Kiechle, München
 W. Jonat, Kiel



J. Ettl

Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

Genexpressionstests zur Prognose und Prädiktion

Vor 15 Jahren wurde durch Charles Perou et al. [17] der Begriff der intrinsischen Subtypen in die molekulare Pathologie des Mammakarzinoms eingeführt. Kurze Zeit später konnte erstmals gezeigt werden, dass die verschiedenen Subtypen – Luminal A, Luminal B, basal-like und HER2-enriched – mit einer unterschiedlichen Prognose für Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben assoziiert sind [22]. Seither werden Mammakarzinome nicht nur gemäß der klassischen klinikopathologischen Parameter Tumorgroße, Hormonrezeptorstatus, Grading und Nodalstatus klassifiziert, sondern auch anhand spezifischer Veränderungen im Genexpressionsmuster charakterisiert. Seit den Ergebnissen von Perou und Sorlie ist eine Reihe von Testsystemen entwickelt und in die Klinik eingeführt worden, mithilfe derer auf der Grundlage von Genexpressionsanalysen eine Risikostratifizierung der Brustkrebserkrankung durchgeführt werden kann.

» Mit Genexpressionstests lassen sich Über- wie Untertherapien verhindern

In der klinischen Routine wird bei der hormonrezeptorpositiven (HRpos) Patientin die Entscheidung, ob in der adjuvanten Situation zusätzlich zur endokrinen Therapie eine Chemotherapie verabreicht werden soll, zunehmend auf Grundlage des Testergebnis entschieden, sofern die etablierten klinikopathologischen Parameter keine eindeutige Risikozuteilung erlauben.

Genexpressionstests ermöglichen also einerseits das Verhindern einer Übertherapie, indem Patientinnen mit niedrigem absoluten Risiko identifiziert werden können, bei denen dann im Sinne des Leitsatzes „low absolute risk implies low absolute benefit“ [7] – ein niedriges absolutes Rezidivrisiko bedeutet einen niedrigen absoluten Nutzen – auf eine Chemotherapie verzichtet wird. Andererseits soll eine Untertherapie vermieden werden, indem bei Patientinnen mit Hochrisikoegebnis gezielt eine adjuvante Chemotherapie indiziert wird.

Genexpressionstests mit Evidenzgrad IB

In Deutschland sind zurzeit 3 Genexpressionstests mit dem Evidenzgrad LoE IB kommerziell erhältlich: Oncotype DX® (Genomic Health), Endopredict® (Sividon) und Prosigna® (NanoString). Bei allen wird paraffineingebettetes Tumorgewebe verwendet. Obwohl für keinen dieser Tests ein LoE IA nachgewiesen ist, haben sie Einzug in die klinische Routine bei der adjuvanten Therapieentscheidung des Mammakarzinoms gehalten. In ihrer aktuellen Leitlinie hat die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) 2015 diese 3 Genexpressionstests erstmals mit dem Empfehlungsgrad „+“ versehen. Dies gilt im Fall von HRpos, HER2neg und N0-1, falls alle anderen klinikopathologischen Kriterien allein keine Therapieentscheidung zulassen.

OncotypeDx®: Recurrence Score

Der OncotypeDx® ist ein 21-Gen-Test (16 Tumor- und 5 Kontrollgene). Die Genexpression wird mittels quantitativer Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) gemessen. Die Messungen finden ausschließlich in einem Zentrallabor in Kalifornien statt. Die gemessenen Gene sind überwiegend assoziiert mit Proliferation, Hormonrezeptor- und HER2-Status und Invasion. Über den RS (Recurrence Score) erfolgt die Klassifizierung in 3 Risikogruppen: geringes (RS < 18), intermediäres (RS 18–30) und hohes (RS > 30) Risiko. Die Validierung des Tests erfolgte prospektiv-retrospektiv an den Studienkollektiven NSABP-B14 [15], NSABP-B20 [16, 23], ATAC [5] und SWOG-8814 [1]. Nach wie vor unklar ist, wie eine Therapieentscheidung für Patientinnen der intermediären Risikogruppe zu treffen ist. Die prospektive TailorX-Studie [25], deren Ergebnisse ausstehen, widmet sich dieser Fragestellung.

Prosigna®: Risk-of-Recurrence-Score

Der Prosigna®-Test wurde als Genexpressionstest für die klinische Routine basierend auf der Messung der Expression von 46 Tumor- und 5 Kontrollgenen entwickelt. Als Genexpressionstest der zweiten Generation wird zur Berechnung des ROR („risk of recurrence“-Score die Tumorgroße als konventionelle klinikopathologische Variable in die Analyse mit einbezogen. Der ROR teilt die Patientinnen in 3 Risikogruppen ein: „low“ (0–15), „intermediate“ (16–40)

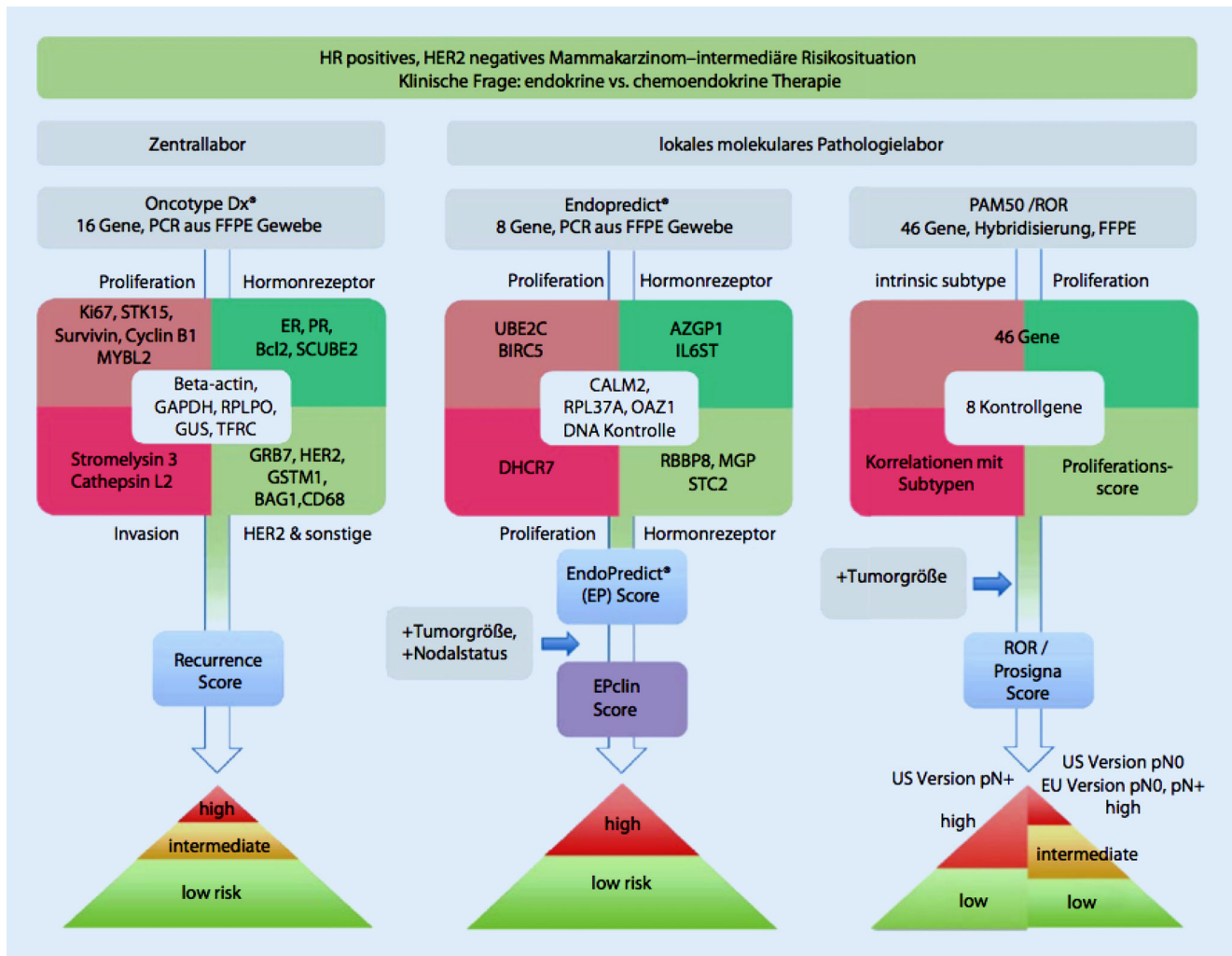


Abb. 1 ▲ Schematischer Vergleich der Genexpressionstests Oncotype DX® (Genomic Health), Endopredict® (Sividon) und Prosigna® (NanoString) [4]

und „high“ (41–100). Der Prosigna®-Test wird dezentral mittels Direkthybridisierung mit dem dafür entwickelten nCounter® Dx Analysis System durchgeführt. Die Validierung des ROR-Scores erfolgte prospektiv-retrospektiv am Kollektiv der ABCSG-8-Studie [11].

Endopredict®: EPclin-Score

Auch der Endopredict®-Test ist ein Genexpressionstest der zweiten Generation. Als solcher vereint er die Expressionsanalyse aus 8 Tumorgenen (proliferations- und hormonrezeptor-assoziiert) und 3 Kontrollgenen mit den konventionellen klinikopathologischen Faktoren Nodalstatus und Tumormgröße. Dabei wird zunächst der „rein molekulare“ Endopredict®(EP)-

Score bestimmt. Sodann werden Tumormgröße und Nodalstatus rechnerisch integriert und der sog. EPclin-Score bestimmt. Die Höhe des EPclin-Scores unterscheidet 2 Risikogruppen: „hohes“ und „niedriges“ Risiko. Die Validierung des Endopredict®-Tests erfolgte an den ABCSG-6-, ABCSG8- [9] und GEICAM-9906-Kollektiven [13].

Vergleich der Genexpressions-tests

■ **Abb. 1** zeigt einen schematischen Vergleich der 3 beschriebenen Tests. Ein wichtiger Unterschied zwischen OncotypeDX® und den beiden anderen Tests besteht darin, dass es sich beim EPclin-Score des Endopredict®

und beim ROR-Score des Prosigna® um Hybrid-Scores handelt, d. h. es werden konventionelle prognostische Faktoren wie Tumormgröße und Nodalstatus in die Errechnung des Scores integriert. Betrachtet man die in den Tests jeweils gemessenen Gene, so fällt auf, dass Endopredict® mit OncotypeDX® ein Gen (BIRC5) und mit Prosigna® 2 Gene (BIRC5 und UBE2C) gemeinsam hat. Über 60 % der Gene des OncotypeDX® sind auch im Prosigna® enthalten [4].

Analytische Validierung der Testverfahren

Für den Endopredict®-Test ist mittlerweile eine Fülle von Daten publiziert, die belegen, dass der Test dezentral an verschiedenen pathologischen Insti-

tuten verlässlich durchgeführt werden kann [3, 12]. Auch hinsichtlich der individuellen präanalytischen Variablen des Gewebe-Handlings, wie Stanzbiopsie/Operationspräparat, Zeit bis zur Fixierung, Dauer der Fixierung, Tumorzellgehalt und Lagerungszeiten der Schnitte, ist gezeigt worden, dass sie keinen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse haben [18].

Ähnlich robust ist die Datenlage hierzu für den Prosigna®-Test: Auch bei dezentraler und wiederholter Durchführung des Tests sind die Ergebnisse reproduzierbar [14]. Auch der Vergleich der Ergebnisse des Prosigna®-Tests an der Stanzbiopsie mit Messungen am Operationspräparat ergab eine sehr hohe Übereinstimmung im Vergleich zur Messung am Gewebe aus der Stanzbiopsie [19].

Der OncotypeDX®-Test ist bisher ausschließlich im Zentrallabor der Firma Genomic Health auf seine Robustheit und Reproduzierbarkeit hin überprüft [2], deshalb ist er nicht dezentral durchführbar.

Prädiktion des Chemotherapie-Benefits durch Genexpressionstests?

Im Gegensatz zur Prognose, die abhängig ist vom individuellen Krankheitsverlauf einschließlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens, beinhaltet der Begriff Prädiktion die Vorhersagbarkeit eines Ansprechens auf eine bestimmte Therapie. In verschiedensten Übersichtsarbeiten wird dem OncotypeDX® immer wieder als einzigen von den 3 beschriebenen Genexpressionstests die Fähigkeit der Prädiktion eines Chemotherapie-Benefits zugeschrieben. Die Autoren berufen sich auf die Ergebnisse der retrospektiven Analysen der NSBAP-B20- [16] und SWOG-8841-Studie [1], in denen jeweils eine alleinige endokrine Therapie gegen eine Chemotherapie (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, CMF, bzw. 5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid, FAC) getestet wurde. Tatsächlich zeigte sich dort, dass Patientinnen mit einem hohen OncotypeDX®-RS deutlicher von einer Chemotherapie profitierten. Diese Beobachtung ist jedoch nicht einfach in die

Gynäkologe 2015 · 48:871–875 DOI 10.1007/s00129-015-3804-y
© The Author(s) 2015

J. Ettl

Genexpressionstests zur Prognose und Prädiktion

Zusammenfassung

Mammakarzinome werden längst nicht mehr ausschließlich anhand der klassischen klinikopathologischen Parameter Tumorgroße, Hormonrezeptorstatus, Grading und Nodalstatus klassifiziert, sondern auch anhand spezifischer Veränderungen im Genexpressionsmuster. Unterschiedliche molekulare Subtypen bedingen unterschiedliche Krankheitsverläufe, bezogen auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Auf dieser Grundlage haben verschiedene Genexpressionstests in die klinische Routine beim frühen Mammakarzinom Einzug gehalten. In Deutschland sind zurzeit 3 solcher Tests mit dem Evidenzgrad (LoE)

IB kommerziell erhältlich: Oncotype DX® (Genomic Health), Endopredict® (Sividon) und Prosigna® (NanoString); sie werden im Beitrag vorgestellt. Gemeinsamkeiten und Unterschiede u. a. hinsichtlich der Auswirkung auf die klinische Therapieentscheidung, der Prädiktion des Benefits durch eine Chemotherapie und der Vorhersagbarkeit von Spätmetastasen werden aufgezeigt und im klinischen Kontext diskutiert.

Schlüsselwörter

Mammakarzinom · Neoplastische Metastase · Prognose · Entscheidungsfindung · Genetische Testung

Gene expression tests for prognosis and prediction

Abstract

Malignant breast tumors are not only characterized by conventional clinicopathological features such as tumor size, estrogen receptor status, grading and nodal status but also according to their individual gene expression profile. Different molecular subtypes lead to different outcomes of the disease, concerning progression-free and overall survival. Based on this evidence various genomic assays have been introduced into clinical practice. In Germany, there are three assays currently available: Oncotype DX® (Genomic Health), Endopredict® (Sividon)

and Prosigna® (NanoString). This article provides an overview of these three tests and discusses similarities and differences between them, especially concerning their impact on adjuvant treatment decisions, and their ability to predict chemotherapy benefit or late metastases. Findings are put into the clinical context of management of early breast cancer.

Keywords

Breast cancer · Neoplasm metastasis · Prognosis · Decision making · Genetic testing

klinische Routine übertragbar, da bei den untersuchten Kollektiven auch HER2-positive Tumoren mit eingeschlossen wurden. Diese Tumoren haben per se ein höheres Rezidivrisiko und erreichen per se den höchsten absoluten Benefit einer adjuvanten Chemotherapie [20]. In der GEICAM9906-Studie, in der alle Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie (entweder 6 Zyklen FAC oder 4 Zyklen FAC gefolgt von 8-mal Paclitaxel wöchentlich) erhielten, konnte mittels Endopredict®-Test kein Taxan-Benefit vorausgesagt werden.

Auswirkungen der Genexpressionstests auf die Therapieentscheidung

In Deutschland liegen mittlerweile zu allen hier beschriebenen Genexpressionstests Ergebnisse von Decision-Impact-Studien vor, die Aufschluss darüber geben, inwiefern die molekularbasierte Risikostratifizierung die Therapieentscheidung im klinischen Alltag beeinflusst. Für den OncotypeDX®-Test zeigte sich in einem multizentrischen Kollektiv (366 Patientinnen, N0/N1), dass sich die Therapieempfehlung bei insgesamt 33 % der Fälle verändert, und zwar in 22 % von „chemoendokrine Therapie“ zu „rein endokrine Therapie“ und in 11 % von „rein

endokrine Therapie“ zu „chemoendokrinen Therapie“. In einem nodal negativen Kollektiv (201 Patientinnen) führte der Prosigna®-Test in 18 % der Fälle zu einer Änderung der adjuvanten Therapieentscheidung [24]. Durch Risikostratifizierung mittels Endopredict® änderte sich die Therapieempfehlung bei 42 % einer monozentrischen Kohorte von 212 Patientinnen (N0 und N1): In 34 % der Fälle wurde dabei auf eine Chemotherapie verzichtet, in 8 % kam es durch das Endopredict®-Ergebnis zur zusätzlichen Indikation einer Chemotherapie [10].

Vorhersage von Spätmetastasen durch Genexpressionstests

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Evidenz, dass bestimmte Patientinnen von einer verlängerten endokrinen Therapie (10 Jahre Tamoxifen anstatt 5 Jahre) profitieren, ist die Vorhersagbarkeit einer Spätmetastasierung von besonderer klinischer Relevanz. Die Frage ist, ob durch Genexpressionstests Patientinnen identifiziert werden können, bei denen die Indikation zur verlängerten endokrinen Therapie erwogen werden sollte.

» Besonders relevant ist die Vorhersagbarkeit einer Spätmetastasierung

Tatsächlich konnte in einer Auswertung der ABCSG-6 und -8 gezeigt werden, dass Endopredict® die Spätmetastasierung vorhersagen kann: In der Patientinnengruppe mit „low risk“ nach dem EP-clin-Score kam es während einer 12-jährigen Beobachtungszeit nach 5-jähriger endokriner Therapie in weniger als 2 % der Fälle zu einer Metastasierung [6]. Es erscheint unwahrscheinlich, dass in diesem Kollektiv durch eine Erweiterung der endokrinen Therapie eine Prognoseverbesserung erreicht werden kann. Für den Prosigna®-Test konnte in der ABCSG-8 ebenfalls die Vorhersagbarkeit einer Spätmetastasierung gezeigt werden [8]. Im Gegensatz dazu besitzt OncotypeDX® im Kollektiv der Trans-ATAC in den Jahren 5–10 nach Diagnosestellung keine

klinisch signifikante prognostische Wertigkeit [21].

Fazit für die Praxis

- OncotypeDX®, Prosigna® und Endopredict® sind Genexpressionstests mit einem LoE IB, die in der klinischen Routine zur Risikostratifizierung für die adjuvante Therapieentscheidung beim endokrin sensitiven, HER2-negativen Mammakarzinom eingesetzt werden können.
- Mit diesen Tests können sowohl Tumoren identifiziert werden, bei denen auch mit alleiniger endokriner Therapie mit einer ausreichend guten Prognose zu rechnen ist, als auch die Tumoren, deren hohes Metastasierungsrisiko die gezielte Indikation einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie rechtfertigt.
- Alle 3 Tests sind nicht in der Lage, einen sicheren Chemotherapie-Benefit bei der individuellen Patientin vorauszusagen.
- Prosigna® und Endopredict® sind dem OncotypeDX® in der Vorhersage von Spätmetastasen überlegen.

Korrespondenzadresse



Dr. J. Ettl

Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaningerstrasse 22,
81675 München, Deutschland
johannes.ettl@lrz.tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Ettl gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

1. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, Ravdin P, Bugarini R, Baehner FL, Davidson NE, Sledge GW, Winer EP, Hudis C, Ingle JN, Perez EA, Pritchard KI, Shepherd L, Gralow JR, Yoshizawa C, Allred DC, Osborne CK, Hayes DF, Breast Cancer Intergroup of North A (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* 11:55–65
2. Cronin M, Sangli C, Liu ML, Pho M, Dutta D, Nguyen A, Jeong J, Wu J, Langone KC, Watson D (2007) Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Chem* 53:1084–1091
3. Denkert C, Kronenwett R, Schlake W, Bohmann K, Penzel R, Weber KE, Hofler H, Lehmann U, Schirmacher P, Specht K, Rudas M, Kreipe HH, Schraml P, Schlake G, Bago-Horvath Z, Tiecke F, Varga Z, Moch H, Schmidt M, Prinzler J, Kerjaschki D, Sinn BV, Muller BM, Filipits M, Petry C, Dietel M (2012) Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. *Virchows Arch* 460:251–259
4. Denkert C, Pfitzner BM, Heppner BI, Dietel M (2015) Molecular pathology for breast cancer: Importance of the gene expression profile. *Pathologe* 36:145–153
5. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, Quinn E, Dunbier A, Baum M, Buzdar A, Howell A, Bugarini R, Baehner FL, Shak S (2010) Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 28:1829–1834
6. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman MC, Petry C, Weber KE, Fisch K, Kronenwett R, Gnant M, Filipits M, Austrian B, Colorectal Cancer Study G (2013) The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 109:2959–2964
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432–444
8. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R, Bago-Horvath Z, Dietze O, Regitnig P, Gruber-Rossipal C, Muller-Holzner E, Singer CF, Mlineritsch B, Dubsy P, Bauernhofer T, Hubalek M, Knauer M, Trapl H, Fesl C, Schaper C, Ferree S, Liu S, Cowens JW, Gnant M, Austrian B, Colorectal Cancer Study G (2014) The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 20:1298–1305
9. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevela P,

- Freibauer C, Muller V, Janicke F, Schmidt M, Kolbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M, Investigators EP (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* 17:6012–6020
10. Ettl J, Große Lackmann K, Hapfelmeier A, Klein E, Paepke S, Petry C, Specht K, Wolff L, Höfler H, Kiechle M (2015) Prospective comparison of conventional clinicopathological factors, uPA/PAI-1 and EndoPredict®-clin score (EPclin) for adjuvant clinical decision making in ER-positive, HER2-negative breast cancer: Progesterone receptor expression is strongly associated with risk stratification according to EP clin. *Cancer Res* 75(9 Supplement):-. doi:10.1158/1538-7445.SABCS14-P4-11-27
 11. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, Mlineritsch B, Kwasny W, Knauer M, Singer C, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Bartsch R, Steger G, Balic M, Ressler S, Cowens JW, Strohff J, Ferree S, Schaper C, Liu S, Fesl C, Nielsen TO, Austrian B, Colorectal Cancer Study G (2014) Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 25:339–345
 12. Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, Averdick M, Ropers T, Windbergs C, Brase JC, Weber KE, Fisch K, Muller BM, Schmidt M, Filipits M, Dubsy P, Petry C, Dietel M, Denkert C (2012) Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer* 12:456
 13. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2014) Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 16:R38
 14. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, Barry G, Dowidar N, Maysuria M, Strohff J (2014) Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 14:177
 15. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351:2817–2826
 16. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr., Wickerham DL, Wolmark N (2006) Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726–3734
 17. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747–752
 18. Poremba C, Uhlendorff J, Pfitzner BM, Hennig G, Bohmann K, Bojar H, Krenn V, Brase JC, Haufe F, Averdick M, Dietel M, Kronenwett R, Denkert C (2014) Preanalytical variables and performance of diagnostic RNA-based gene expression analysis in breast cancer. *Virchows Arch* 465:409–417
 19. Prat A, Galvan P, Jimenez B, Buckingham W, Jeiranian HA, Schaper C, Vidal M, Alvarez M, Diaz S, Ellis C, Nuciforo P, Ferree S, Ribelles N, Adamo B, Ramon YCS, Peg V, Alba E (2015) Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clin Cancer Res* (Epub ahead of print, PMID: 26152740)
 20. Schmidt M, Untch M (2014) Prediction of benefit from chemotherapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer—a problem still to be solved. *Ann Oncol* 25:754
 21. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, Erlander MG, Dunbier A, Sidhu K, Lopez-Knowles E, Goss PE, Dowsett M (2013) Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 14:1067–1076
 22. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lonning PE, Borresen-Dale AL (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10869–10874
 23. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr., Mamounas EP, Wickerham DL, Wolmark N (2011) Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 127:133–142
 24. Wuerstlein R, Sotlar K, Gluz O, Hofman D et al (2015) Significance of prospective multicenter decision impact WSG-BCIST Study in postmenopausal ER+ HER2- NO early breast cancer (EBC) for molecular testing for intrinsic subtype definition. *J Clin Oncol* 33(Suppl.): Abstr.535
 25. Zujewski JA, Kamin L (2008) Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol* 4(5):603–610

Hier steht eine Anzeige.

