

Prognostische und prädiktive Marker beim Mammakarzinom

Zwei Jahre Erfahrung mit Genexpressionsanalysen in Luzern

Trotz zahlreicher Leitlinien sind Therapieentscheidungen für Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom häufig schwierig zu treffen. Eine Genexpressionsanalyse des Tumorgewebes bietet sich hier als hilfreiche Zusatzuntersuchung an.

JOACHIM DIEBOLD UND STEFAN AEBI

SZO 2014; 1: 10–14.



Joachim Diebold



Stefan Aebi

Die Analyse der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren und die Bestimmung des HER2-Status sind heute fester Bestandteil der histopathologischen Diagnostik des Mammakarzinoms. Mithilfe dieser Parameter werden im klinischen Alltag 4 Gruppen von Mammakarzinomen unterschieden, und zwar

1. Östrogenrezeptor(ÖR)-positive Karzinome ohne HER2-Amplifikation, mit 2 Subgruppen, die sich anhand der Proliferationsfraktion unterscheiden
2. ÖR-positive Karzinome mit HER2-Amplifikation
3. HER2-positive, ÖR-negative Karzinome
4. ÖR-negative, HER2-negative Karzinome.

Nach den Erhebungen des Zentralschweizer Krebsregisters liegt der Anteil der 4 Gruppen an der Gesamtzahl der Mammakarzinome bei (1.) 78%, (2.) 8%, (3.) 6% und (4.) 8%.

Hormonrezeptorexpression und HER2-Status können als prädiktive Marker betrachtet werden, das heisst, sie erlauben eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Wirksamkeit einer hierauf abgestimmten Therapie. Für Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom und solche mit ÖR- und HER2-negativen Karzinomen ist die Indikation für eine Chemotherapie, gegebenenfalls unter Einbeziehung von Trastuzumab, zumeist klar gegeben. Für fast vier Fünftel der Brustkrebspatienten stellt sich jedoch die Frage, ob zusätzlich zur endokrinen

Therapie eine Chemotherapie notwendig ist. Dass dies häufig nicht einfach und eindeutig zu beantworten ist, lässt sich schon allein an der Tatsache ablesen, dass der Anteil der Mammakarzinompatientinnen mit Östrogenrezeptor-positiven Tumoren, die eine Chemotherapie erhalten, in westlichen Ländern und sogar innerhalb eines Landes zwischen Institutionen stark variiert (1). In der Zentralschweiz liegt die Rate derzeit bei 33% (Daten des Zentralschweizer Krebsregisters).

Notwendigkeit der Subklassifikation der ÖR-positiven/HER2-negativen Karzinome

Die NSABP-B-20-Studie war die erste Studie, die einen positiven Effekt einer Chemotherapie bei Patientinnen mit ÖR-positiven Mammakarzinomen zeigte (2). Dieser Effekt war jedoch mit einem 5-Jahres-Überlebensgewinn von 4% für das Gesamtkollektiv allenfalls moderat (3). Zudem bedeutet dies, dass 19 von 20 Frauen mit dieser Markerkonstellation wahrscheinlich nicht von einer Chemotherapie profitieren und vor allem unter den Nebenwirkungen zu leiden haben. Ziel diverser Leitlinien zur Therapie des Mammakarzinoms ist daher die Etablierung von Kriterien, die eine Entscheidung für oder gegen Chemotherapie erleichtern. So unterscheiden die St.-Gallen-Leitlinien seit 2011 einen sogenannten «luminal-A-ähnlichen» von einem «luminal-B-ähnlichen» Typ des ÖR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinoms (3). In der Fassung von 2013 wird der Luminal-B-Typ durch einen Ki67-Proliferationsindex von $\geq 14\%$ und/oder eine Progesteronrezeptor-Expression von $< 20\%$ definiert. Mammakarzinome vom Luminal-B-ähnlichen Typ sollen meistens chemotherapiert werden, solche vom Luminal-A-ähnlichen Typ in ausgewählten Fällen, und zwar bei 4 oder mehr Lymphknotenmetastasen, niedriggradig differenzierten (G3-)Tumoren oder wenn eine Genexpressionsanalyse ein «hohes Risiko» ergibt (5).

ABSTRACT

Prognostic and predictive markers in mammary carcinoma

Gene expression analyses are increasingly accepted as valuable tools for therapeutic decisions in patients with ER-positive HER2-negative breast cancer. Apparently, all available tests are able to identify patients with very favorable prognosis who are candidates for adjuvant endocrine therapy alone. The institute of pathology Lucerne has implemented the gene expression assay EndoPredict in 2012. The test proved to be extremely robust in daily routine practice. The opportunity to perform the test locally leads to rapid availability of the test result to the interdisciplinary tumor board for the final therapeutic decision.

Keywords: gene expression analyses, EndoPredict assay, daily practice.

Mit den bis heute allgemein zur Verfügung stehenden Kriterien wie Tumorstadium, Grading und Ki67-Index lassen sich nur zirka 20% der betroffenen Frauen als Patientinnen mit niedrigem Risiko für die Entwicklung von Metastasen identifizieren. Bei der grossen Mehrheit ist das Risiko nicht sicher abzuschätzen, was – vor allem bei grossem Sicherheitsbedürfnis der Patientinnen oder Ärzte – zu einer grosszügigeren Indikationsstellung von Chemotherapien führen kann. Die Aufnahme von Genexpressionsanalysen in die St.-Gallen-Leitlinien von 2013 belegt den klinischen Bedarf für Testinstrumente, die eine Vorhersage der Wirksamkeit einer Chemotherapie bei diesen Patientinnen erlauben. Der Oncotype-DX-Reurrence-Score ist prognostisch und vielleicht prädiktiv für die Wirkung verschiedener Chemotherapien (6, 7); die retrospektive Anlage der Studien ist mit dem Anspruch einer prädiktiven Testleistung vereinbar, aber nicht beweisend. Realistischer und für den klinischen Alltag durchaus nützlich erscheinen hingegen Hilfsmittel, die mit höherer Sicherheit jene Tumoren identifizieren, die ein so geringes Metastasierungsrisiko aufweisen, dass bei den betroffenen Patientinnen eine Chemotherapie nur wenig zusätzliche Risikominderung erreichen kann.

Immunhistologische Marker

Schon seit geraumer Zeit wird versucht, dieses Ziel durch immunhistologische Zusatzuntersuchungen am Tumorgewebe zu erreichen. Zwei Beispiele sind der IHC4-Score (8) und der Mammostrat-Test (9). Insbesondere der IHC4-Score wäre grundsätzlich attraktiv, da er die Expression bekannter Marker (Östrogen- und Progesteronrezeptor, HER2, Ki67) mithilfe eines mathematischen Algorithmus kombiniert. Trotz vielversprechender Ergebnisse an Kollektiven grosser Therapiestudien scheitert die breite Anwendung an der fehlenden Standardisierbarkeit. Die Arbeitsgruppen, die diese Tests entwickelt haben, weisen selbst darauf hin, dass erhebliche Anstrengungen notwendig wären, um eine ausreichende Reproduzierbarkeit dieser Tests zu garantieren, wenn diese breit und in zahlreichen Pathologieinstituten angewendet würden.

Grundsätzlich sind quantitative Auswertungen von immunhistologischen Färbungen als sehr problematisch anzusehen. Die grosse Variabilität der Ergebnisse der HER2-Status-Bestimmung, wenn sie allein durch Immunhistologie erfolgt, ist hierfür ein lange bekanntes Beispiel.

Gleichermassen gilt dies für die Bestimmung des Ki67-Index. Die Erfahrungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkopathologie der Schweizer Gesellschaft für Pathologie zeigen das nur zu deutlich (10). Für Mammakarzinome mit histologischem Grad 2 liess sich in dieser Gruppe von Fachexperten keine ausreichend genaue Übereinstimmung der von den

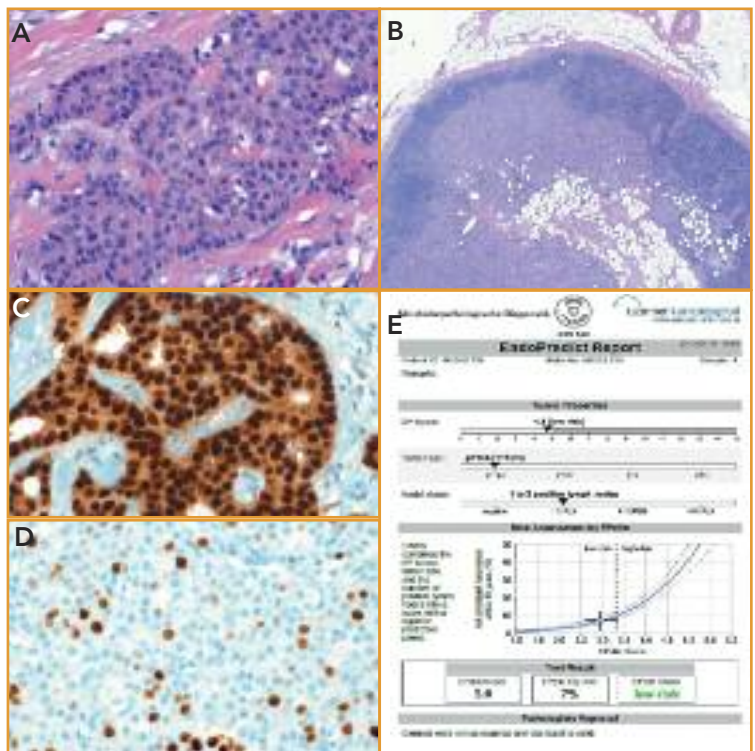


Abbildung: EndoPredict-Test bei einem Östrogenrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit einer Lymphknotenmetastase: pT1b N1a (1/1) (sn) L0 V0 G2

- A: Adenokarzinom der Mamma vom invasiv-duktalem Typ, Grad 2 nach Elston und Ellis, 9 mm Durchmesser
- B: Lymphknotenmetastase von 8 mm
- C: Östrogenrezeptorexpression von 100%
- D: Ki67-Proliferationsindex (mib1) von 15%
- E: EndoPredict-Testergebnis: low risk, 7% 10-Jahres-Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen

einzelnen Pathologen ermittelten Ki67-Werte erreichen (kappa 0,04–0,14). Keiner der untersuchten Einflussfaktoren (immunhistologisches Färbeprotokoll, Definition Ki67-positiver Zellkerne, Auswahlmodus der analysierten Tumorareale) konnte dafür allein als Ursache verantwortlich gemacht werden.

Es bleibt anzumerken, dass diese Ergebnisse den Ki67-Wert der St.-Gallen-Leitlinie von 14% als Unterscheidungskriterium für den Luminal-A- und Luminal-B-Typ des Mammakarzinoms ganz erheblich relativieren.

Genexpressionsanalysen

In Anbetracht der methodischen Grenzen der konventionellen und immunhistologischen Tumoranalyse einerseits und des unbestrittenen klinischen Bedarfs nach tumorbiologischen Entscheidungshilfen andererseits ist eine kritische Prüfung des derzeitigen Stellenwertes von Genexpressionsanalysen beim Mammakarzinom angezeigt. Die drei in Europa am häufigsten verwendeten Tests sind mit ihren Charakteristika in *Tabelle 1* dargestellt.

Als Relativierung einer weitverbreiteten Überzeugung ist zunächst festzuhalten, dass keiner der Tests in dem Sinne prädiktiv ist, dass er mehr als eine qualitative Aussage über den Benefit einer Chemotherapie erlaubt. Die Expertengruppe «IMPAKT 2012» wies jüngst darauf hin, dass keiner der zurzeit verfügbaren Tests mit dem Ziel entwickelt wurde, als Prä-

Tabelle 1:

Übersicht über die 3 Genexpressionsassays mit der grössten Verbreitung in Europa

	Oncotype-DX	MammaPrint	EndoPredict
Zahl der analysierten Gene	21	70	11
Formalin-fixiertes Gewebe geeignet	Ja	Nein	Ja
Lokale Testdurchführung möglich	Nein	Nein	Ja
Mammakarzinom-Zielgruppe	ÖR+, pN 0-1	pN 0-1	ÖR+, pN 0-1
Klinische Studiengrundlage	NSABP B-14	MA.12	ABCSG 6
	NSABP B-20	MA.5	ABCSG 8
	ECOG 9127		
	SWOG 8814		
	ATAC		
Zusätzliche prognostische Information zu Ki67	?	?	Ja
Risiko-Score unter Einbeziehung der prognostischen Parameter T und N	Nein	Nein	Ja
Aussage über Langzeitprognose	Nein	Nein	Ja

modifiziert nach AGO (13) und Piccart (14)

diktionsinstrument zu dienen (11). Auch die noch nicht abgeschlossenen Studien TAILORx und MIN-DACT besitzen nach Ansicht dieser Expertengruppe nicht die «statistische Power», um das Ausmass eines Chemotherapienutzens in Relation zum Ergebnis des verwendeten genomischen Tests (Oncotype-DX bzw. MammaPrint) erfassen zu können. Nach Prat und Kollegen (12) sind jedoch alle Tests in der Lage, Patientinnen zu identifizieren, deren Tumoren ein besonders niedriges Metastasierungsrisiko aufweisen. Es handelt sich also um prognostische Assays.

Die drei genannten und auch weitere Tests sind wiederholt von verschiedenen Experten und Fachgremien miteinander verglichen worden. Die Konsensuserklärung von St. Gallen 2013 führt lediglich Oncotype-DX und MammaPrint als hilfreiche Tests auf (7). Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sieht Oncotype-DX und EndoPredict als gleichwertig und den übrigen Tests gegenüber als überlegen an (13). M. Piccart-Gebhart, im Jahr 2013 Präsidentin der ESMO (European Society of Medical Oncology), kam in einem Vortrag auf der Miami Breast Cancer Conference im März 2013 (14) aufgrund der in *Tabelle 1* zusammengefassten Aspekte zu dem Schluss, dass ausschliesslich der EndoPredict-Test für den Routineeinsatz tauglich sei. Dieser Eindruck mag aus europäischer Perspektive zutreffen; in den Vereinigten Staaten hingegen ist zumindest der Oncotype-DX-Recurrence-Score im onkologischen Alltag verwurzelt.

EndoPredict-Test

Der EndoPredict-Test stellt eine Expressionsanalyse von 8 hormonrezeptor- und proliferationsassoziierten Genen sowie 3 Kontrollgenen dar (15). Diese Gene wurden ausgewählt, weil sie nach zahlreichen Schritten der Selektion in einer Kohorte von 964 Patientinnen mit ÖR-positiven, HER2-negativen Mamma-

karzinomen (Trainings-Set) die besten prognostische Aussagen erlaubten und sich zudem robust in Formalin-fixiertem und in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe messen lassen. Für den sogenannten EPclin-Score werden die Expressionsdaten mit den klinisch-pathologischen Parametern Tumorgrosse und Nodalstatus kombiniert. Validiert wurde der Score mithilfe von 1702 Tumorproben aus den Studien ABCSG-6 und ABCSG-8. In ABCSG-6, einer Phase-III-Studie, wurde bei postmenopausalen Frauen die Gabe von Tamoxifen allein für 5 Jahre mit Tamoxifen in Kombination mit Aminoglutethimid in den ersten 2 Jahren verglichen (16). In der ABCSG-8-Studie erhielten postmenopausale Frauen der Kontrollgruppe 5 Jahre Tamoxifen, Teilnehmerinnen der experimentellen Gruppe eine Sequenz aus 2 Jahren Tamoxifen und 3 Jahren Anastrozol (17).

In der Trainingsphase wurde ein EPclin-Score-Wert von 3,3 definiert, der «low risk»- und «high risk»-Fälle trennt. In der Validierungskohorte zeigte sich anschliessend, dass EPclin-«low risk»-Patientinnen mit einer Wahrscheinlichkeit von 4% (95%-Vertrauensintervall 2–5%) Fernmetastasen in einem Zeitraum von 10 Jahren entwickeln, die Vergleichszahlen für «high risk»-Patientinnen liegen bei 22% (ABCSG-8) respektive 28% (ABCSG-6). Wie oben erwähnt, konnte zudem nachgewiesen werden, dass der EPclin-Score die Zuverlässigkeit der Prognose des Krankheitsverlaufs über die etablierten klinisch-pathologischen Parameter (Nodalstatus, Tumorgrosse, Grading, Ki67) und «Adjuvant!Online» hinaus signifikant verbessert. Auf der Basis der ABCSG-6- und ABCSG-8-Studie lässt sich abschätzen, in welchem Ausmass die Gruppe der «low risk»-Fälle durch den Einsatz des EPclin-Score vergrössert wird. Wenn man nur die genannten klinisch-pathologischen Parameter zurate zieht, kann 15% der Studienteilnehmerinnen ein geringes Risiko für die Entwicklung von Metastasen zugeordnet werden. Unter Berücksichtigung des EP-

clin-Scores wächst diese Zahl auf 64% (15, 18). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass wahrscheinlich bei etwa zwei Drittel der postmenopausalen Patientinnen mit ÖR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom die Prognose sehr günstig ist, sodass eine Chemotherapie keinen grossen Nutzen haben kann. Es ist aber wichtig zu erkennen, dass der EndoPredict-Test nicht prädiktiv für das Ansprechen auf eine Chemotherapie ist. Vergleicht man diese Zahlen mit der oben skizzierten Situation im Kanton Luzern, so darf man schlussfolgern, dass es durch den Einsatz des Tests in der Zentralschweiz nicht zu einer wesentlichen Zu- oder Abnahme der Zahl an Chemotherapien kommen wird. Stattdessen wird für die einzelne Patientin die Prognose mit grösserer Sicherheit abzuschätzen sein, sodass die Entscheidung gegen oder für eine Chemotherapie einfacher getroffen werden kann.

Im Unterschied zu anderen Genexpressionstests weist der EndoPredict-Test einen besonders hohen Anteil an Genen (5 von 8) auf, die mit dem Östrogenrezeptor-Signalweg assoziiert sind. Aufgrund dieser Genzusammenstellung ist es einerseits nicht verwunderlich, dass der EndoPredict-Test im Einzelfall ein anderes Ergebnis erbringen kann als zum Beispiel der Oncotype-DX (19); andererseits macht die Genauswahl den EndoPredict-Test offenbar besonders leistungsfähig, gerade in der Gruppe der ÖR-positiven, HER2-negativen Tumoren die Subgruppen mit unterschiedlichem biologischem Verhalten zu identifizieren. So konnte jüngst für EndoPredict als ersten Test gezeigt werden, dass er in der Lage ist, Patientinnen herauszufiltern, deren Brustkrebserkrankung einen besonders günstigen Langzeitverlauf aufweist (18). Bei diesen Frauen wird die Verlängerung der antihormonellen Therapie über 5 Jahre hinaus möglicherweise keinen zusätzlichen Nutzen bringen. Eine ähnliche Aussage erlaubt wahrscheinlich auch der PAM50-ROR-Test (20).

Luzerner Erfahrungen

Im Mai 2012 etablierte das Pathologische Institut Luzern als erstes Institut der Schweiz den EndoPredict-Test für den Routineeinsatz. Seitdem wurden über 80 Analysen durchgeführt, je zirka zur Hälfte für Patientinnen der Zentralschweiz und für Patientinnen aus den übrigen Landesteilen. EndoPredict erwies sich dabei als überaus robust. Unabhängig vom Ort der Entnahme und Erstbearbeitung des Tumorgewebes konnte der Test in allen Fällen erfolgreich durchgeführt werden.

Der Test lässt sich im Rahmen des üblichen Betriebs eines molekularpathologischen Labors mühelos in weniger als 8 Stunden durchführen. Zunächst wird von dem Paraffinblock ein frischer Schnitt abgenommen. Bei diesem Arbeitsschritt ist darauf zu achten, dass der Tumorgehalt der Gewebeprobe mindes-

Tabelle 2:

Charakteristische Konstellationen, die zu einer Durchführung des EndoPredict-Tests in Luzern führten*

- ▲ Tumor pT1c N1a, G2 mit nur 1 LK-Metastase bzw. -Mikrometastase
- ▲ pT2 N0, aber Ki67 < 15%
- * ausschliesslich bei Patientinnen mit folgenden Charakteristika:
 - ▲ Tumor: ÖR-positiv, HER2-negativ
 - ▲ maximal 3 befallenen LK
 - ▲ postmenopausal
 - ▲ Zustimmung zu allfälliger Chemotherapie wahrscheinlich
 - ▲ keine schwerwiegende Komorbidität, die eine Chemotherapie verunmöglichen würde.

tens 30% beträgt. Der folgenden RNA-Extraktion schliessen sich die Reverse-Transkription (Umschreiben der RNA in die korrespondierende DNA-Sequenz) und eine quantitative PCR an. Die relativen Expressionsunterschiede der insgesamt 11 Gene werden gemessen und der EndoPredict-Score bestimmt. Unter Berücksichtigung von Tumorgrosse und Nodalstatus lässt sich abschliessend der EPclin-Score berechnen. Der Befundausdruck mit dem Ergebnis wird dem klinischen Partner sofort elektronisch zugestellt und zusätzlich in Papierform zur Verfügung gestellt.

Insgesamt wird die Indikation zur Durchführung einer Genexpressionsanalyse in Luzern sehr zurückhaltend gestellt – jeweils nach ausführlicher Erörterung der individuellen Situation im Tumorboard. Dieses Szenario ist vergleichbar mit dem Ausgangspunkt der aktuellen SAKK-Studie 26/10, die den Einsatz von Genexpressionstests in der täglichen Routine am Beispiel des Oncotype-DX prüft. In Luzern wird zunächst immer die Frage gestellt, ob die Charakteristiken von Patientin und Karzinom der Studienpopulation von ABCSG 6 und 8 entsprechen und ob überhaupt eine Chemotherapie durchgeführt werden kann. Wenn Ersteres nicht zutrifft und schwerwiegende Komorbiditäten oder eine klar ablehnende Haltung der Patientin eine Chemotherapie ausschliessen, erübrigt sich eine Testung. Typische Konstellationen, bei denen der Test in Luzern eingesetzt wird, sind in *Tabelle 2* dargestellt. Bei Luminal-A-Karzinomen wird der Test bei grossen Tumoren, oder wenn eine Lymphknotenmetastase oder Tumorgrad G3 vorliegt, erwogen. Für Luminal-B-Tumoren (Ki67 hoch) wird der Test selten zur Hilfe genommen, wenn es sich zum Beispiel um ein kleines, nodal-negatives Karzinom handelt. In der Regel liegen Konstellationen vor, bei denen sich Für und Wider bezüglich Chemotherapie die Waage halten. Das Testergebnis gibt in diesen Situationen meist den Ausschlag.

Genexpressionsanalysen beim Mammakarzinom sind nicht Bestandteil des Pflichtleistungskatalogs der obligatorischen Krankenpflegeversicherung der Schweiz. Es empfiehlt sich daher, vor Durchführung des Tests mit der involvierten Krankenkasse Kontakt aufzunehmen, um eine Kostenerstattung (Fr. 2500.– im Kanton Luzern) zu erreichen. Im direkten Gespräch mit dem Vertrauensarzt lässt sich häufig der Vorteil des Tests für die Patientin plausibel machen.

Schlussfolgerungen

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass Genexpressionsanalysen beim Mammakarzinom inzwischen einen festen Platz haben. Für die grundsätzliche Robustheit der Methode spricht die Tatsache, dass alle verfügbaren Tests funktionieren. Eine valide immunhistologische Alternative steht zurzeit nicht zur Verfügung. Der EndoPredict-Test ist methodisch sehr gut validiert, als einziger Test lokal durchführbar und nach den Luzerner Erfahrungen im Routineeinsatz methodisch verlässlich. Der Test wird bei klinisch-pathologischen Konstellationen eingesetzt, in denen die Leitlinien keine eindeutige Therapieentscheidung erlauben. Der Assay stärkt die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pathologie und ihren klinischen Partnern, da die Indikation für die Testdurchführung gemeinsam im Tumorboard gestellt wird und das Testresultat zeitnah in der Folgebesprechung zur Verfügung steht. ▲

Prof. Dr. med. Joachim Diebold
(Korrespondenzadresse)
Pathologisches Institut
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: Joachim.Diebold@luks.ch

Prof. Dr. med. Stefan Aebi
Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: stefan.aebi@luks.ch

Quellen:

1. Hasset MJ, Hughes ME, Niland JC et al.: Chemotherapy use for hormone receptor-positive, lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5553–60.
2. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al.: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673–82.
3. Fisher B, Jeong JH, Bryant J et al.: Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004; 364: 858–68.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736–47.
5. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–23.
6. Paik S, Tang G, Shak S et al.: Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726–34.
7. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al.: 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* 2010; 11: 55–65.
8. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S et al.: Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4273–78.

Merkmale

- ▲ **Der Wert von Genexpressionsanalysen** zur Unterstützung von Therapieentscheidungen beim ÖR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom wird zunehmend anerkannt.
- ▲ **Die verschiedenen verfügbaren Tests** sind nach heutigem Kenntnisstand alle in der Lage, Patientinnen mit besonders günstiger Prognose zu identifizieren, bei denen eine adjuvante Chemotherapie die Prognose höchstens gering verbessern kann.
- ▲ **In der Pathologie am Luzerner Kantonsspital** wird seit 2 Jahren der EndoPredict-Test verwendet, welcher sich als robustes und klinischerseits akzeptiertes Analyseinstrument erwiesen hat.
- ▲ **Aufgrund der lokalen Durchführung** steht das Ergebnis des EndoPredict-Tests zeitnah zur Verfügung und fließt in die Therapieempfehlung des interdisziplinären Tumorboards ein.

9. Bartlett JM, Bloom KJ, Piper T et al.: Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4477–84.
10. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C et al.: How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PLoS One* 2012; 7: e37379.
11. Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F et al.: Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 2013; 24: 647–54.
12. Prat A, Parker JS, Fan C et al.: Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol* 2012; 23: 2866–73.
13. AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V.: Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/AGO_Mamma_2013/pdf/AGO_Ver_sion_2013_D.pdf 2013.
14. Piccart-Gebhart M.: Which translational research is ready for prime time? In 30th Miami Annual Breast Cancer Conference. Miami Beach: 2013.
15. Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al.: 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* 2011; 17: 6012–20.
16. Jakesz R, Samonigg H, Greil R et al.: Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *J Clin Oncol* 2005; 23: 10s (Abstract 527).
17. Jakesz R, Gnant M, Greil R et al.: The benefits of sequencing adjuvant tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: 5 year-analysis of ABCSG trial 8. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Supplement 1): S10 (Abstract 13).
18. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R et al.: The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2-breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109: 2959–2960.
19. Varga Z, Sinn P, Fritzsche F et al.: Comparison of EndoPredict and Oncotype DX test results in hormone receptor positive invasive breast cancer. *PLoS One* 2013; 8: e58483.
20. Gnant M, Filipits M, Dubsy P et al.: Predicting risk for late metastasis: the PAM50 risk of recurrence (ROR) score after 5 years of endocrine therapy in postmenopausal women with HR+ early breast cancer: a study on 1,478 patients from the ABCSG-8 trial. *Annals of Oncology* 2013; 24: 29.