



Genexpressionsanalyse

Oncotype DX bei Brustkrebs

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA
1031 Wien, Kundmanngasse 21
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0
ewg@hvb.sozvers.at

Inhalt

Inhalt	i
Sonstige Verzeichnisse	iii
Abbildungsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Fragestellung	1
2 Kurzbericht	2
3 Einleitung / Hintergrund / Grundlagen	4
3.1 Brustkrebs	4
3.1.1 Prognostische und Prädiktive Faktoren	4
3.1.2 Management von frühem Brustkrebs	4
3.2 Genexpressionsanalyse	5
3.2.1 Oncotype DX/ Recurrence Score (RS)	5
4 Methodik	7
4.1 Methodik der Nutzenbewertung	7
4.2 Literatursuche	8
5 Datenextraktion	12
6 Evidenz	20
6.1 Vorhersage für Überleben, krankheitsfreies Überleben, Risiko einer Fernmetastasierung	20
6.2 Einfluss auf Behandlungsentscheidungen	21
6.3 Patientenrelevanter Nutzen	21
6.4 Leitlinien Empfehlungen	22
6.4.1 NICE diagnostics guidance 10	22
6.4.2 IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement	22
6.4.3 OHTAC Recommendations	23
6.4.4 Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (egapp) Working Group	23

	6.4.5 American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer.....	23
7	Diskussion	31
8	Schlussfolgerung	32
9	Limitationen.....	33
10	Appendix.....	33
	10.1 List of On-going Clinical Trials	33
11	Literaturverzeichnis	35

Sonstige Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: cut off points for the Oncotype DX™ assay which are used to determine high, intermediate and low risk patients	6
Abbildung 2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	9

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO Fragestellung	1
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien.....	8
Tabelle 3: inkludierte HTA/systematische Reviews.....	10
Tabelle 4: inkludierte Leitlinien	11
Tabelle 5: Übersicht der inkludierten HTA/systematischen Reviews.....	12
Tabelle 6: Übersicht der inkludierten Leitlinien	18
Tabelle 7: Estimated clinical sensitivity, specificity, and odds ratios for Oncotype DX recurrence scores in women with lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen, and subsequent breast cancer outcome.....	20
Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse HTA/systematische Reviews	24
Tabelle 9: Zusammenfassung der Empfehlungen.....	28

Abkürzungsverzeichnis

cDNA	complementary DNA, die mittels des Enzyms Reverse Transkriptase aus RNA (wie mRNA und ncRNA) synthetisiert wird
mRNA	messenger RNA, RNA-Transkript eines zu einem Gen gehörigen Teilabschnitts der DNA
ncRNA	Nichtcodierende Ribonukleinsäure, zusammenfassende Bezeichnung für Ribonukleinsäuren, die nicht wie die mRNA in Proteine übersetzt werden
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion, Kombination zweier Methoden, der Reversen Transkriptase (RT) und der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) um RNA nachzuweisen
RS	Recurrence Score

GEP	gene expression profiling
IHC	expanded immunohistochemistry
NPI	Nottingham Prognostic Index
SOE	strength of evidence
CSS	cancer-specific survival
LRR	loco-regional recurrence
OS	overall survival
ESBC	early-stage breast cancer
CT	chemotherapy
CPG	Clinical Practice Guidelines
RCT	randomized controlled trial
ACT	adjuvant chemotherapy

1 Fragestellung

Welche Evidenz besteht zum Nutzen der Genexpressionsanalyse mit OncotypeDX bei Frauen mit einem frühen hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom im Vergleich zum herkömmlichen Management ohne Genexpressionsanalyse?

Tabelle 1: PICO Fragestellung

Population	Frauen mit einem frühen lymphknotennegativen/lymphknotenpositiven hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom
Intervention	Risikostratifizierung durch Genexpressionsanalyse Oncotype DX – Recurrence Score
Kontrollintervention	Risikoeinschätzung ohne Genexpressionsanalyse
Outcomes	<p>Patientenrelevanter Nutzen/Schaden</p> <ul style="list-style-type: none"> – Auswirkung auf das Überleben, Lebensqualität durch Vermeidung von Chemotherapien – Schaden: Auftreten von Rezidiven durch Vermeidung von Chemotherapie <p>Auswirkungen auf das Patientenmanagement</p> <ul style="list-style-type: none"> – Einfluss auf Behandlungsentscheidungen <p>Klinische Validität</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sensitivität und Spezifität des Recurrence Score für das (krankheitsfreie) Überleben, Risiko einer Fernmetastasierung

2 Kurzbericht

Hintergrund

Nach der operativen Entfernung eines frühen Mammakarzinoms werden sowohl prognostische als auch prädiktive Faktoren erhoben um einerseits die allgemeine Behandlungsnotwendigkeit als auch die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Behandlung treffen zu können. Durch die Analyse von Genexpressionsprofilen wurden molekulare Subtypen des Mammakarzinoms identifiziert, die sich in ihrem klinischen Verlauf und Therapieansprechen signifikant unterscheiden. Genexpressionsprofile zielen darauf ab, prognostische Information über die herkömmliche klinisch-pathologische Risikostratifizierung hinaus zu liefern, um ggf. die Therapieentscheidung zu beeinflussen. Hierdurch soll das Behandlungsergebnis verbessert werden. Oncotype DX™ analysiert die Expression von 16 im Zusammenhang mit der Tumorgenese stehender Gene sowie von 5 Referenzgenen, das Genprodukt wird quantitativ ausgewertet und in einen Zahlenwert zwischen 0 und 100 umgerechnet, dem sogenannten Recurrence Score® und es werden Risikokategorien (niedrig, intermediär und hoch) angegeben.

Methodik

Zur Bewertung des Nutzens des Oncotype DX Tests wurde eine systematische Literatursuche nach Evidenzsynthesen und systematisch erstellten Leitlinien durchgeführt.

Ergebnisse

Hinsichtlich der klinischen Validität besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Recurrence Score und dem Risiko von Fernmetastasierung bzw. dem Überleben bei Patientinnen mit einem östrogenpositiven, lymphknotennegativen Brustkrebs. Frauen in der Hochrisikokategorie haben ein 2,5-mal höheres Risiko einer Metastasierung nach 10 Jahren als Frauen mit einem niedrigen Risiko.

Es besteht moderate Evidenz, dass Oncotype DX zu Änderungen in der Entscheidung über eine Chemotherapie führt. Eine prospektive randomisierte Studie ist erforderlich um die Frage zu klären, ob ein Überlebensvorteil durch eine geänderte Chemotherapie Entscheidung infolge des Genexpressionstests Oncotype DX besteht.

Eine retrospektive Analyse eines Arms einer prospektiven Studie zeigte einen Benefit durch Chemotherapie bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem, HER2- negativem und lymphknotennegativem Brustkrebs in der Hochrisikogruppe. Der Nutzen einer



Chemotherapie in der intermediären Risikokategorie ist unklar. Drei Viertel aller Oncotype DX Resultate befinden sich in der intermediären oder niedrigen Risikokategorie mit weiten und überlappenden Konfidenzintervallen. Eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, TAILORx, die den Stellenwert von adjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit einem intermediären RS Resultat untersucht, läuft bis Ende 2017. Es gibt keine direkte Evidenz aus randomisierten klinischen Studien, die den klinischen Nutzen von Oncotype DX belegt.

Schlussfolgerung

Insgesamt ist die Evidenz unzureichend, das Verhältnis von Nutzen und Risiko durch die Anwendung des Genexpressionstests Oncotype DX abzuschätzen.

VerfasserIn

Irmgard Schiller-Frühwirth MD, MPH

Peer-Review

Dr. Gottfried Endel

3 Einleitung / Hintergrund / Grundlagen

3.1 Brustkrebs

3.1.1 Prognostische und Prädiktive Faktoren

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die den Verlauf einer Brustkrebserkrankung beeinflussen. Durch die Bestimmung dieser Faktoren können das Metastasierungsrisiko und auch das Risiko, nach erfolgter Behandlung einen Rückfall (Rezidiv) zu erleiden, abgeschätzt werden. Diese so genannten Prognosefaktoren nehmen Bezug auf die Lebensphase der Patientin, (Alter, Menopause Status), das Tumorstadium, den Entartungsgrad der Zellen und charakteristische Eigenschaften des Tumors.

Während prognostische Marker die allgemeine Behandlungsnotwendigkeit erfassen, sollen prädiktive Marker die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Behandlung unterstützen. Diese prädiktiven Faktoren sagen das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie (z. B. Antiöstrogene, Antikörper wie Trastuzumab) voraus und geben somit auch Auskunft über die Prognose.

3.1.2 Management von frühem Brustkrebs

Unter Brustkrebs in einem frühen Stadium versteht man einen Tumor, der auf die Brust beschränkt ist, mit oder ohne ipsilaterale Lymphknoten, der kleiner als 5 cm und ohne Fernmetastasen ist und chirurgisch entfernt werden kann. ¹ Das entspricht den Tumorstadien T1-2, N0-1, M0. ²

Die operative Therapie des frühen invasiven Mammakarzinoms beinhaltet die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsgrenzen sowie die Bestimmung des histologischen Lymphknotenstatus (pN-Status). In der Primärdiagnostik des invasiven Mammakarzinoms sollen der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden. Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs sollen als Prognosefaktoren der pTNM-Status (Tumorgroße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung), der Resektionsrand (R-Klassifikation) und Sicherheitsabstände, der histologische Typ, Grading, Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbruch und Alter erhoben werden. Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung systemischer Therapien (Prädiktion) sollen als prädiktive Faktoren der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie, HER2/neu-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-

Therapie und der Menopausestatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie erhoben werden.³

Mehrere Testverfahren wurden entwickelt um prognostische Information über die herkömmliche klinisch-pathologische Risikostratifizierung hinaus zur Verfügung zu haben, um gegebenenfalls die Therapieentscheidung beeinflussen zu können und um das Risiko nach erfolgter Behandlung ein Rezidiv zu erleiden, besser abschätzen zu können.⁴

3.2 Genexpressionsanalyse

Die Genexpressionsanalyse ist eine Untersuchung von genetischen Informationen mit molekularbiologischen und biochemischen Methoden. Sie kann sowohl für einzelne Transkripte als auch für das ganze Transkriptom angewendet werden und ermöglicht qualitative und quantitative Aussagen über die Aktivität der Gene.⁵ Je nach Methode werden die Produkte der verschiedenen Ebenen der Genexpression analysiert, RNA bzw. cDNA oder Proteine. Die Möglichkeit von Genexpressionsanalysen hat zur Identifikation von Prognoseprofilen geführt, von denen einige validiert wurden und im klinischen Gebrauch sind. Klinische Faktoren, wie die Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Grading sind jedoch nach wie vor wichtige unabhängige Informationen zur Tumorprognose.⁶

Genexpressionstests finden vor allem Anwendung bei der Auswahl einer individuell optimierten Therapie bei Brustkrebs.⁷ Derzeit angebotene Testverfahren sind Oncotype DX, EndoPredict, Prosigna, und MammaPrint. Diese Genexpressionstests haben das Ziel Brustkrebspatientinnen zu identifizieren, die ohne Chemotherapie optimal behandelt werden können.⁸ Die drei am häufigsten verwendeten molekularen Prognoseprofile sind der 21-gene Recurrence Score (RS), abgeleitet von Oncotype DX, das Amsterdam 70-gene Profil (MammaPrint), und der Risk of Recurrence score (abgeleitet vom PAM50 assay).

3.2.1 Oncotype DX/ Recurrence Score (RS)

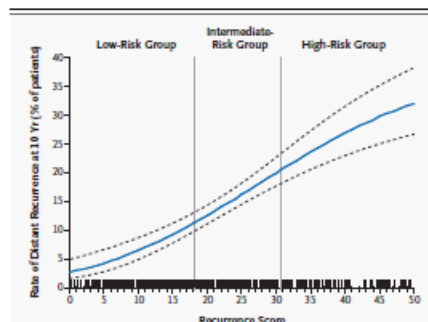
Oncotype DX analysiert die Expression von 16 im Zusammenhang mit der Tumorgenese stehender Gene sowie von 5 Referenzgenen mittels RT-PCR in Paraffin-fixierten Gewebeproben des Tumors. Aus dem Tumor wird RNA extrahiert und mittels RT-PCR in sDNA transkribiert. Das Genprodukt wird quantitativ ausgewertet und in einen Zahlenwert zwischen 0 und 100 umgerechnet, dem sogenannten Recurrence Score® und es werden Risikokategorien angegeben (low $RS \leq 18$; intermediate $19 < RS < 30$; high $RS > 31$).

Der Recurrence Score wurde an Proben des Tamoxifen Arms der National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 Studie validiert, eine prospektive,

randomisierte klinische Studie zum Benefit von adjuvanter Tamoxifen Therapie bei hormonrezeptorpositivem, lymphknotennegativem Brustkrebs. ⁹ Trotz guter Prognose dieses Patientenkollektivs betrug die Metastasierungsrate nach 10 Jahren 7% für Patienten mit einem niedrigen Score (RS <18), 14% mit einem intermediären Score (RS 18 bis 30) und 31% mit einem hohen Score (RS >30).

Die Cut-off-Werte für den Oncotype DX™ Test zur Bestimmung des Risikos findet sich in Abbildung 1.

Abbildung 1: cut off points for the Oncotype DX™ assay which are used to determine high, intermediate and low risk patients



von Paik et al. (2004)

4 Methodik

4.1 Methodik der Nutzenbewertung

Der Nutzen eines Genexpressionstests ergibt sich aus drei Ebenen: die analytische Validität, die klinische (oder prädiktive) Validität und der klinische Nutzen.

Die analytische Validität bezeichnet die Fähigkeit des Oncotype DX Tests die Expression von Messenger RNA der Brustkrebszellen genau und reproduzierbar zu messen als auch die Robustheit des Tests. Es gibt allerdings keinen "Gold Standard" gegen den das Genexpressionstestverfahren direkt verglichen werden kann um die analytische Sensitivität und Spezifität bestimmen zu können.²³ Studiendaten zur Reproduzierbarkeit und anderen technischen Aspekten liegen vor, Aussagen zur technischen Qualität sind nicht Teil dieses Berichts.

Die klinische Validität gibt an, wie genau und zuverlässig ein Test ein bestimmtes Ergebnis vorhersagen kann. Es geht um die Fähigkeit des Tests Patienten mit unterschiedlichen Risiken für ein Ergebnis, wie Gesamtüberleben nach 10 Jahren, rückfallfreies Überleben nach 5 bis 10 Jahren, Fernmetastasen nach 10 Jahren in unterschiedliche Risikoklassen (hohes, intermediäres oder niedriges Risiko) zu trennen. Die analytische und klinische Validität sind Voraussetzungen für den Nutzen, sie stellen noch keine patientenrelevanten Endpunkte dar, sondern sind Surrogatparameter für Endpunkte zum klinischen Nutzen.

In der Beurteilung des klinischen Nutzens steht das verbesserte klinische Ergebnis im Fokus. Da der Test als prognostischer Marker bei frühem Brustkrebs eingesetzt werden soll, ergibt sich der klinische Nutzen aus dem prognostischen Potential des Genexpressionsprofils, jene Frauen mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv zu identifizieren, die von einer adjuvanten Chemotherapie am meisten profitieren. Direkte Evidenz für einen klinischen Nutzen von Genexpressionsprofilen kann nur eine randomisiert klinische Studie liefern, die den Nutzen des klinischen Resultats misst. Klinische Auswirkungen ergeben sich aus den therapeutischen Interventionen, die basierend auf den Testergebnissen vorgenommen werden oder unterlassen werden können. Patientenrelevante Endpunkte sind demnach Mortalität, Lebensqualität, positive Konsequenzen durch die Vermeidung durch Vermeidung von Chemotherapie und der damit verbundenen Toxizität.

4.2 Literatursuche

Die Fragestellung wird auf Basis bereits vorhandener systematisch recherchierter Literatur und Leitlinien bearbeitet (HEN-Level).

In folgenden Literaturdatenbanken wurde gesucht: Centre for Reviews and Dissemination – DARE (NHS EED, HTA), Cochrane Collaboration, PubMed, sowie auf folgenden Webseiten: NICE, Health Quality Ontario, Alberta Health, CADTH, EGAPP Working Group

In folgenden Leitliniendatenbanken wurde gesucht: National Guidelines Clearinghouse, Canadian Medical Association Journal (CMAJ), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), American Society for Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Health and Medical Research Council (Australien), New Zealand Guidelines Group sowie in den Referenzen der inkludierten Übersichtsarbeiten.

Suchworte: breast cancer, breast neoplasm, gene expression, oncotype dx, molecular prognostic profiles, gene expression profile, in PubMed Einschränkung auf systematic reviews

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Systematische Übersichtsarbeiten mit expliziter Suchstrategie	Vergleich von Oncotype DX mit anderen Genexpressionstestverfahren
Leitlinien basierend auf systematischer Literaturrecherche bzw. systematischen Reviews	Einzelstudien, ausschließlich ökonomische Evaluationen
Sprache Deutsch oder Englisch	systematische Übersichtsarbeiten publiziert vor 2009

Insgesamt standen 60 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Auswahl erfolgte von der Autorin, ebenso die Datenextraktion.

Abbildung 2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

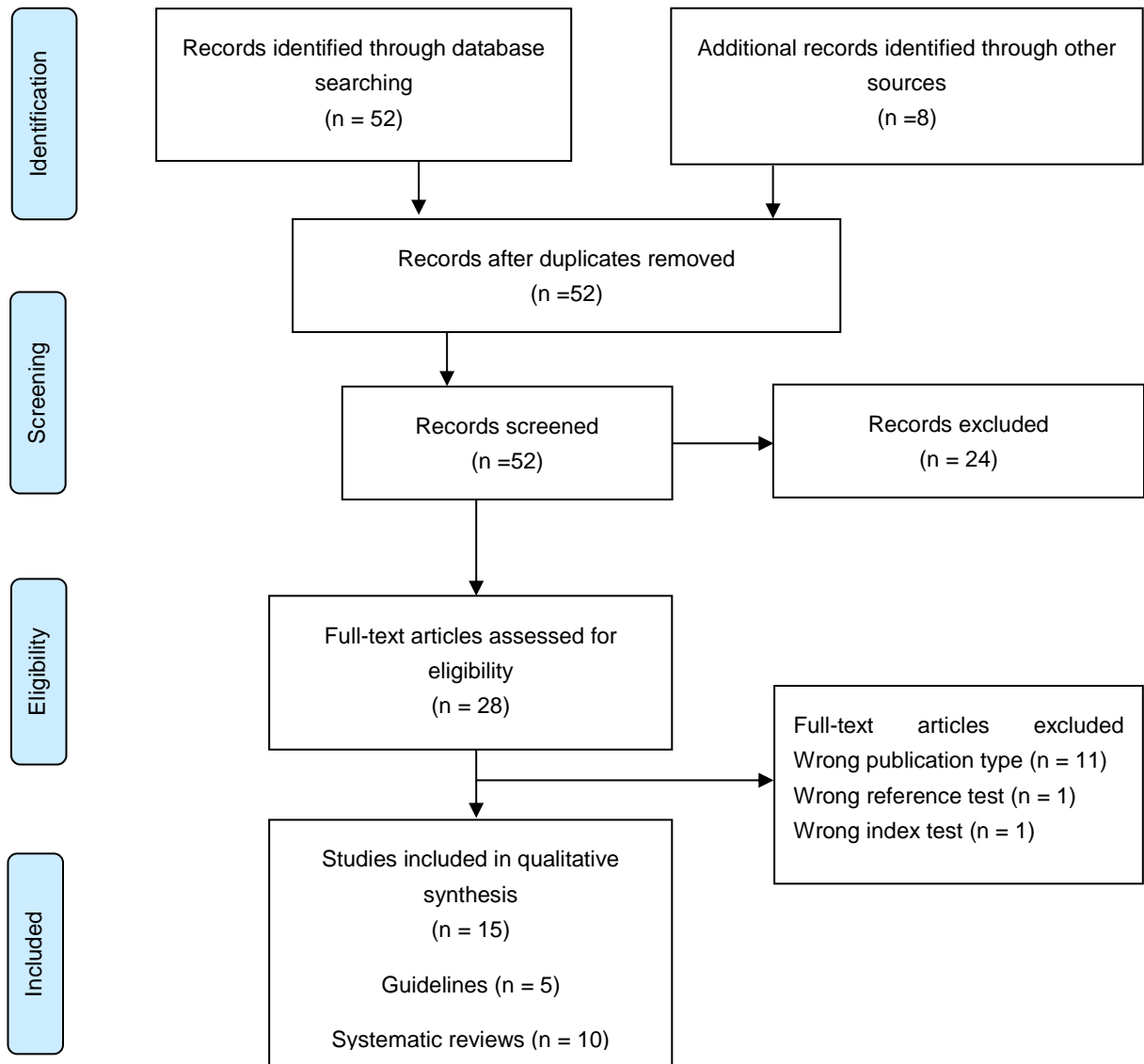


Tabelle 3: inkludierte HTA/systematische Reviews

Jahr	Autor/ Organisation		Titel
2014	CADTH ¹⁰	Rapid Response Report	Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive, HER2-Negative Early Stage Breast Cancer who are Lymph Node Negative: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines
2014	CADTH ¹¹	Rapid Response Report	Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer Who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines
2014	Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ) ¹²	Technology Assessment Report	Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of Prognosis for Common Cancers
2013	Ward ¹³	HTA systematic review and cost-effectiveness analysis	Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management
2013	Carlson ¹⁴	Systematic review	The impact of the Oncotype DX breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis.
2013	Alberta Health ¹⁵	HTA	Use of Oncotype DX for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early stage invasive breast cancer patients in Alberta
2012	Hornberger ¹⁶	Systematic review	Clinical Validity/Utility, Change in Practice Patterns, and Economic Implications of Risk Stratifiers to Predict Outcomes for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review
2010	BlueCross BlueShield Association ¹⁷	HTA	Gene Expression Profiling in Women with Lymph-Node-Positive Breast Cancer to Select Adjuvant Chemotherapy Treatment
2010	Ontario Health Technology Assessment Series ¹⁸	Evidence-Based and Economic Analysis	Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis
2010	Smartt ¹⁹ Health Services Assessment Collaboration (HSAC),	HTA	A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer

Jahr	Autor/ Organisation		Titel
	University of Canterbury HSAC Report 2010		

Tabelle 4: inkludierte Leitlinien

Jahr	Autor/ Organisation		Titel
2013	NICE diagnostics guidance 10 ²⁰ National Institute for Health and Care Excellence	Guideline	Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat
2012	IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement ²¹	Consensus Statement	Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice
2010	OHTAC ²² Ontario Health Technology Advisory Committee Recommendation	Recommendation	Multi-gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer
2009	Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (egapp) Working Group ²³	Recommendation	Recommendations from the egapp Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer?
2007	ASCO ²⁴ American Society of Clinical Oncology	Recommendation	2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer

5 Datenextraktion

Tabelle 5: Übersicht der inkludierten HTA/systematischen Reviews

Organisation/Authors/Title	Research question	Literature Search Strategy	PICO	Included studies
<p>CADTH</p> <p>Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive, HER2-Negative Early Stage Breast Cancer who are Lymph Node Negative: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines</p>	<p>What is the clinical effectiveness of Oncotype DX in women and men with ER positive, HER2 negative early stage breast cancer who are node negative?</p>	<p>PubMed, The Cochrane Library (2013, Issue 12), University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, Canadian and major international HTA agencies</p>	<p>P: Women and men with ER+ HER2- LN-ESBC</p> <p>I: Oncotype DX</p> <p>C: none</p> <p>O: Clinical effectiveness (validity and utility), including patient safety</p>	<p>2 HTAs ^{13 15}</p> <p>2 SRs ^{14 25}</p> <p>4 clinical studies ^{26 27 28 29}</p> <p>6 sets of guidance ^{24 30 31 32 33 34}</p>
<p>CATH</p> <p>Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer Who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines</p>	<p>In the adjuvant treatment setting, what is the clinical effectiveness of Oncotype DX in women and men with ER-positive, HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node-positive?</p>	<p>PubMed, The Cochrane Library (2013, Issue 12), University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, Canadian and major international health technology agencies</p>	<p>P: Women and men, ER-positive (ER+) and HER2-negative with early stage breast cancer, lymph node-positive (LN+, 1-3 nodes)</p> <p>I: Oncotype DX</p> <p>C: none</p> <p>O: Clinical effectiveness (validity and utility), including patient safety</p>	<p>1 HTA ¹³</p> <p>1 set of clinical practice guidelines ³⁵</p>

Organisation/Authors/Title	Research question	Literature Search Strategy	PICO	Included studies
<p>AHRQ</p> <p>Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of Prognosis for Common Cancers</p>	<p>Overarching Question: Is there direct evidence that the addition of the specified molecular pathology tests used alone or in combination with traditional prognostic factors changes physician decision making and improves outcomes for adult patients with CRC, breast, lung, or bladder cancer compared with the use of traditional factors to predict risk of recurrence (RR) for adults with these cancers?</p>	<p>PubMed, the Cochrane Library, and EMBASE (through November 2013); reference lists of pertinent review articles and included studies, test developers' Web sites, ClinicalTrials.gov, the Food and Drug Administration (FDA) Web site, Health Services Research Projects in Progress, the European Union Clinical Trials Register, the College of American Pathologists (CAP)</p>	<p>P: Node-negative, estrogen + node positive, receptor-positive breast cancer</p> <p>I: Oncotype DX Breast mRNA expression for breast cancer</p> <p>C: none</p> <p>O: clinical validity, clinical utility (changing treatment decisions)</p>	<p>For clinical validity of Oncotype DX: 8 studies ^{9 36 37 38 39 40 41 42} on the prognostic value of Oncotype DX Breast. 6 cohort studies, sample sizes from 338 to 1,231. Median follow-up 8 to 10 years. 2 case-control studies.</p> <p>For assessing treatment decisions: 6 cohort studies (total N=990 patients), 10 uncontrolled trials (total N=1,261 patients) ^{26 27 28 29 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54}</p>
<p>Ward</p> <p>Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer</p>	<p>clinical effectiveness and cost-effectiveness of GEP and expanded IHC tests compared with existing prognostic tools in guiding the use of</p>	<p>MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE and The Cochrane Library</p>	<p>P: majority of evidence examined ER+, LN- populations</p> <p>I: Nine tests</p> <p>O: Clinical</p>	<p>2 existing systematic reviews were updated</p> <p>12 additional studies on the OncotypeDX test were identified</p>

Organisation/Authors/Title	Research question	Literature Search Strategy	PICO	Included studies
management	adjuvant chemotherapy in women with early breast cancer in England and Wales		effectiveness (validity and utility)	
<p>Carlson</p> <p>The impact of the Oncotype DX breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis</p>	use and impact of the ODX breast cancer assay in early-stage breast cancer	MEDLINE, EMBASE, abstracts presented at the Annual Meetings of the ASCO and San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)	<p>P: estrogen-receptor-positive, lymph-node-negative, and early-stage breast cancer</p> <p>I: use of ODX RS</p> <p>C: none</p> <p>O: to inform clinical ACT decisions, impact of ODX on ACT recommendations; impact of ODX on ACT use; and proportion of patients following the treatment suggested by the ODX RS</p>	<p>21 studies (4,156 patients) were included in pooled analysis of the distribution of ODX RS classifications</p> <p>8 studies (1,437 patients) were included in pooled analysis of the proportion of patients, where ODX test results changed clinical-pathological ACT physician recommendation</p> <p>14 studies (3,104 patients) contributed to pooled analysis of the proportion of low, intermediate, and high-risk patients receiving ACT after receiving their ODX RS classification</p> <p>14 studies (1,900 patients) contributed to analysis of the ratio of</p>

Organisation/Authors/Title	Research question	Literature Search Strategy	PICO	Included studies
				patients following the treatment pathway suggested by the low versus high RS classification
<p>Alberta Health</p> <p>Use of Oncotype DX for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early stage invasive breast cancer patients in Alberta 2013</p>	<p>To determine the safety and effectiveness/efficacy of Oncotype DX as a decision support tool for adjuvant chemotherapy treatment decisions in women with early stage invasive breast cancer</p>	<p>MEDLINE, EMBASE 1974 to December 2012, CINAHL Plus, Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2012, Cochrane Database of Systematic Reviews, NHS Database of Abstracts of Reviews of effectiveness (DARE), NHS Economic Evaluation Database (EED), Web of Science (WOS), BIOSIS Previews</p>	<p>P:early stage invasive breast cancer, lymph node positive and lymph node negative</p> <p>I:Oncotype DX</p> <p>C: none</p> <p>O: effectiveness/efficacy of Oncotype DX as a decision support tool for adjuvant chemotherapy treatment</p>	<p>built upon a previous clinical review conducted by the National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) in 2011¹³</p> <p>10 studies (use of ODX as a treatment decision support tool)</p> <p>4 studies (use of ODX for predicting benefit from chemotherapy)</p>
<p>Hornberger</p> <p>Clinical Validity/Utility, Change in Practice Patterns, and Economic Implications of Risk Stratifiers to Predict Outcomes for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review</p>	<p>estimating distant recurrence risk (DRR), OS, response to adjuvant chemotherapy, and estimating local recurrence risk</p>	<p>PubMed (US National Library of Medicine, Bethesda, MD), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (EBSCO Publishing, Ipswich, MA), and Cochrane Database of Systematic Reviews</p>	<p>P:early stage invasive breast cancer, lymph node positive and lymph node negative</p> <p>I:Oncotype DX</p> <p>O: risk of distant recurrence, local recurrence, survival, and response to</p>	<p>31 articles (14 prognosis or prediction, 10 clinical practice changes, 8 economics)</p>

Organisation/Authors/Title	Research question	Literature Search Strategy	PICO	Included studies
			therapy, change in clinical practice	
BlueCross BlueShield Association	Improves use of gene expression profiling outcomes compared to conventional risk assessment tools for women with ER-positive, lymph-node-positive breast cancer	Genomics Health website, previous TEC Assessment were checked for inclusion of patients with lymph-node-positive disease, PubMed	P: postmenopausal women with axillary node-positive adenocarcinoma of the breast, estrogen receptor (ER) and/or progesterone receptor (PgR)-positive I: Oncotype DX™ C: none O: predict breast cancer recurrence	Southwest Oncology Group (SWOG) completed trial 8814, INT-0100.
Ontario Health Technology Assessment Series Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis	What is the laboratory performance of Oncotype-DX? What is the prognostic value of Oncotype-DX? What is the predictive value of Oncotype-DX?	OVID MEDLINE, MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, EMBASE, the Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL), the Cochrane Library, and the International Agency for Health Technology Assessment (INAHTA)	P: newly diagnosed early stage (stage I–IIa) invasive breast cancer, estrogen-receptor (ER) positive and/or progesterone-receptor (PR) positive I: Oncotype-DX C: none O: laboratory performance, prognostic value, predictive value	26 studies included, 5 studies were relevant to the primary questions of this review

Organisation/Authors/Title	Research question	Literature Search Strategy	PICO	Included studies
<p>Smartt</p> <p>A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer</p> <p>HSAC Report 2010; 3(16)</p>	<p>to examine the available evidence relating to the analytic and clinical validity of breast cancer gene expression profiling in predicting disease recurrence and the clinical utility of these tests in improving chemotherapy choices and patient outcomes.</p>	<p>search strategy developed for the original systematic review (Marchionni⁵⁵) was used for this review update</p>	<p>P: breast cancer (or any specific sub-set)</p> <p>I:21-gene signature Oncotype DX™ test,70-gene signature MammaPrint® test, two-gene ratio test HOXB13:IL17BR</p> <p>O:analytic validity, clinical validity (the degree to which the test could accurately predict the risk of an outcome and discriminate patients with different outcomes), clinical utility in relation to harm, impact on clinical decision making, evidence of improvement in outcomes and health care costs.</p>	<p>Update of Marchionni 2008</p> <p>12 additional studies, 1 technology review, 14 studies (conference abstracts only)</p>

Tabelle 6: Übersicht der inkludierten Leitlinien

Organisation//Title/Year	Scope	Patient Population	Development Methods
NICE diagnostics guidance 10 National Institute for Health and Care Excellence 2013	to determine whether using gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests (MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat), in conjunction with current decision making protocols (including tools such as the NPI and Adjuvant! Online) to guide the use of adjuvant chemotherapy, cost-effectively improves health outcomes and quality of life of people with early stage breast cancer, compared with current decision-making protocols alone.	oestrogen receptor positive (ER+), lymph node negative (LN-) and human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) early breast cancer	Based on HTA performed by Ward et al
IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice	clinical validity/utility of Oncotype Dx™ MammaPrint® GGI PAM50 (ROR-S) Breast Cancer Index EndoPredict	ER-positive and node-negative or node-positive BC	MEDLINE database Oncotype DX 21 studies ^{9 36 37 38 41 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71}
OHTAC Ontario Health Technology Advisory Committee Recommendation Multi-gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer 2010	Oncotype-DX for the target population	newly diagnosed early stage (stage I–IIIa) invasive breast cancer that is estrogen-receptor positive and/or progesterone-receptor positive	Based on HTA Ontario Health Technology Assessment Series

Organisation//Title/Year	Scope	Patient Population	Development Methods
Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (egapp) Working Group	Analytic, clinical validity/utility of MammaPrint testing, Oncotype DX or Quest H:I testing	individuals diagnosed with Stage I or Stage II, node-negative bc, tumors must be estrogen receptor positive to be eligible for Oncotype DX	evidence-based review
American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer	To update the recommendations for the use of tumor marker tests in the prevention, screening, treatment, and surveillance of breast cancer	patients with node-negative, estrogen-receptor positive breast cancer	review and analysis of data published since 1999 Computerized literature searches of MEDLINE and the Cochrane Collaboration Library



6 Evidenz

6.1 Vorhersage für Überleben, krankheitsfreies Überleben, Risiko einer Fernmetastasierung

In den systematischen Übersichtsarbeiten wird eine signifikante Korrelation zwischen dem Recurrence Score und dem Risiko von Fernmetastasierung berichtet.^{12 23 4} Studien mit dem Endpunkt Lokalrezidiv zeigen, dass der Recurrence Score keine Vorhersagekraft hinsichtlich der Prognose eines Lokalrezidivs hat.¹²

Die berichtete 10-Jahres Metastasierungsrate für Tamoxifen-behandelte Patientinnen, klassifiziert mit dem Recurrence Score als Hoch-, Intermediär- und Niedrigrisiko beträgt 30,5% (95% CI 23,6 –37,4), 14,3% (95% CI 8,3–20,3) und 6,8% (95% CI 4,0 –9,6).⁹

Oncotype DX dürfte ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben, das krankheitsfreie Überleben und das Risiko einer Fernmetastasierung sein.^{15 16}

Die Angaben zu Sensitivität und Spezifität für den Oncotype DX Recurrence Score bei Frauen mit lymphknotennegativem, östrogenrezeptorpositivem Tamoxifen-behandeltem Brustkrebs und verschiedenen Endpunkten findet sich in Tabelle 7, übernommen vom EGAPP Recommendation Statement²³

Tabelle 7: Estimated clinical sensitivity, specificity, and odds ratios for Oncotype DX recurrence scores in women with lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen, and subsequent breast cancer outcome

Publication	Study design	Total N (outcome) ^a	Primary outcome	Positive test defined as ^b	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)
Habel et al ³⁷	Case-control	205 (55)	Death by 10 yrs	High+ IM	71 (57–82)	63 (55–71)
				High only	31 (19–45)	87 (80–92)
Paik et al ⁹	Cohort	668 (99)	Distant recurrence by 10 yrs	High+ IM	77 (67–85)	55 (51–59)
				High only	56 (45–66)	78 (74–81)
Paik et al ⁵⁸	Cohort	227 (27)	Recurrence by 10 yrs	High+ IM	85 (66–96)	66 (58–72)
				High only	70 (50–86)	86 (80–90)

^a Total number in the study (number with primary outcome).

^b All studies categorized Oncotype DX recurrence scores into high (>31), intermediate-IM (18 –30) and low- (<18) risk groups. For these calculations, “Positive” was defined twice for each study, with the intermediate risk group first combined with the high-risk group, and then with the low-risk group.

6.2 Einfluss auf Behandlungsentscheidungen

Der Oncotype Recurrence Score führt in ca. 30% (20% bis 74%, abhängig von der Kontrolle, die für den Vergleich gewählt wurde) zu einer Änderung der Behandlungsempfehlung.^{4 10 12 14 16} Die gepoolten Resultate zum Einfluss von Oncotype DX auf die Chemotherapie Entscheidungen stimmen mit den meisten individuellen Studien überein.¹⁴ Allerdings ist das Verhältnis von intermediären Recurrence Score Resultaten nahezu 2-fach höher als in den beiden Validierungsstudien von Paik,^{9 58} was einen Einfluss auf den klinischen Nutzen zur Folge haben könnte. Die durch den Oncotype DX vorgeschlagene Behandlungsentscheidung ist relativ klar bei Hoch- und Niedrigrisiko Patientinnen. Die Behandlungsstrategie im intermediären Risikobereich ist weniger klar und wird es wahrscheinlich bleiben bis Ergebnisse der TAILORx Studie vorliegen.⁷²

Obwohl die Änderungen der Entscheidung in beide Richtungen gehen, zeigen Studien eine konstante Verschiebung zu weniger intensiven Behandlungsempfehlungen als Resultat der Oncotype DX Testung. Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score entscheiden sich signifikant häufiger der durch die Oncotype DX vorgeschlagene Therapie zu folgen als Patientinnen in der Hochrisikogruppe. Allerdings wurden Patientinnen in den Studien nicht nachverfolgt, sodass das Verhältnis von Nutzen und möglichen Schaden von weniger Empfehlungen für eine Chemotherapie nicht beurteilbar ist. Von der ursprünglichen Empfehlung für eine Chemotherapie wurde in ca. 40% die Empfehlung auf keine Chemotherapie geändert, von der ursprünglichen Empfehlung für keine Chemotherapie wurde in ca. 15% die Empfehlung für eine Chemotherapie geändert.¹⁵

Es besteht moderate Evidenz, dass Oncotype DX zu Änderungen in der Entscheidung über eine Chemotherapie führt.¹² Es fehlen allerdings Studien zum Einfluss von Oncotype DX auf die tatsächliche Chemotherapie Entscheidung gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen, sodass weitere Studien erforderlich sind.

6.3 Patientenrelevanter Nutzen

Der Überlebensvorteil von Patientinnen mit Chemo- und Hormontherapie mit einem Hochrisiko Oncotype DX Score ist größer als bei Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score. Die retrospektive Analyse eines Arms einer prospektiven Studie zeigte den Benefit durch Chemotherapie bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem, HER2-negativem und lymphknotennegativem Brustkrebs, randomisiert zu Tamoxifen oder Tamoxifen und Chemotherapie, in der Hochrisikogruppe (Reduktion der 10-Jahres Rezidivrate für Tamoxifen plus Chemotherapie von 27%). Vielen dieser Patientinnen wäre

auch eine Chemotherapie ohne die Testung angeboten worden, aber die Testergebnisse könnten die Entscheidungsfindung beeinflusst haben.

Diese Studie ist die derzeit beste verfügbare Evidenz, aber eine Bestätigung der Ergebnisse mit einer prospektiven Studie ist erforderlich. Der Nutzen einer Chemotherapie in der intermediären Risikokategorie ist unklar.²³ Drei Viertel aller Oncotype DX Resultate befinden sich in der intermediären oder niedrigen Risikokategorie mit weiten und überlappenden Konfidenzintervallen. Eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, TAILORx, die den Stellenwert von adjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit einem intermediären RS Resultat untersucht, läuft bis Ende 2017. Es besteht nur eine limitierte Evidenz von niedriger Qualität für Oncotype DX als Prädiktor für den Benefit von adjuvanter Chemotherapie (CMF/MF Regime) bei Frauen mit adjuvanter Tamoxifen Therapie.^{15 18} Ein zusätzlicher Nutzen des Tests über die klassischen klinischen Faktoren hinaus könnte gegeben sein, aber die Größe des potentiellen Benefit ist unklar.^{23 55 19}

Die derzeit verfügbare Evidenz hinsichtlich des Einsatzes des Oncotype DX Test bei Patientinnen mit lymphknotenpositivem Brustkrebs betreffend Empfehlungen für adjuvante Chemotherapie ist äußerst limitiert¹¹ und erlaubt keine Schlussfolgerung.¹⁷

Es gibt keine direkte Evidenz aus RCTs, die den klinischen Nutzen von Oncotype DX belegt.

6.4 Leitlinien Empfehlungen

6.4.1 NICE diagnostics guidance 10

Oncotype DX wird empfohlen bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem, HER2-negativem und lymphknotennegativem frühem Brustkrebs als eine Option zur Orientierungshilfe für die Entscheidung bezüglich adjuvanter Chemotherapie, wenn ein intermediäres Risiko vorliegt und es wahrscheinlich ist, dass der Oncotype DX Test bei der Prognose des Erkrankungsverlaufes und bei der Entscheidung über die Verschreibung einer Chemotherapie helfen kann.

6.4.2 IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement

Die verfügbare Evidenz zur klinischen Validität von Oncotype DX ist überzeugend für Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs. Oncotype DX liefert zusätzlich prognostische Informationen zu den derzeit verfügbaren prognostischen Werkzeugen, aber es besteht keine robuste Evidenz für den klinischen Nutzen von Oncotype DX.

6.4.3 OHTAC Recommendations

Die Evidenz ist nicht ausreichend um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Oncotype DX bei Frauen mit einem neu diagnostizierten frühen östrogenrezeptor – und /oder progesteronrezeptorpositiven, HER-2/neu negativen und lymphknotenpositiven Brustkrebs, die mit Tamoxifen oder einem Aromatase Inhibitor behandelt werden, auszusprechen.

6.4.4 Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (egapp) Working Group

Schätzungen über die analytische Sensitivität und Spezifität waren der Arbeitsgruppe nicht möglich. Es bestehe eine signifikante Korrelation zwischen dem Recurrence Score und dem Risiko von Fernmetastasierung, es wird anhand von 3 Studien jeweils die Sensitivität, Spezifität und Odds Ratio für die Oncotype DX Recurrence Scores für Frauen mit lymphknotennegativem, östrogenrezeptorpositivem mit Tamoxifen behandeltem Brustkrebs und dem jeweiligen Outcome (Tod nach 10 Jahren, Fernmetastasierung nach 10 Jahren, Rezidiv nach 10 Jahren) angegeben. Es wird die Evidenz als ausreichend angesehen bezüglich der Vorhersage eines Rezidivs und des Ansprechens auf Chemotherapie durch den Oncotype DX Recurrence Score. Inadäquate Evidenz besteht bezüglich des klinischen Nutzens von Oncotype DX. Die EGAPP Arbeitsgruppe sieht die Evidenz als unzureichend um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Genexpressionsprofilen zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse in dieser bestimmten Patientinnengruppe mit Brustkrebs auszusprechen.

6.4.5 American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer

Bei neu diagnostizierten Patientinnen mit lymphknotennegativem, östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs kann der Oncotype DX Test helfen das Risiko eines Rezidivs für Tamoxifen-behandelte Patientinnen vorherzusagen. Oncotype DX kann hilfreich sein Patientinnen zu identifizieren die den größten therapeutischen Benefit von einer adjuvanten Tamoxifen Behandlung haben und keine adjuvante Chemotherapie benötigen. Patientinnen mit einem hohen Risikoscore scheinen relativ mehr Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie, speziell (C)MF, zu haben als von Tamoxifen. Derzeit ist die Datenlage unzureichend ob diese Schlussfolgerungen auf andere Hormontherapien als Tamoxifen zutreffen oder auf andere Chemotherapie Schemata übertragbar sind.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse HTA/systematische Reviews

Organisation/Title	Summary of Study Findings
<p>CADTH</p> <p>Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive, HER2-Negative Early Stage Breast Cancer who are Lymph Node Negative: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines</p>	<p>All publications reported that ODX RS changed treatment recommendations for many patients – generally at least 30%. Of patients for whom a change was suggested, more than half (up to 79% in one study²⁷) had an ACT recommendation dropped as their RS showed them to be at low risk of recurrence. A smaller proportion had a recommendation for ACT added if the RS score showed them to be at high risk. A consistent approach appeared to be that the advice for treating patients at low risk and high risk is clear; it is the group deemed to be at intermediate risk where there is uncertainty. Clarity will come with the 2017 completion of the TAILORx trial that is prospectively investigating this patient group</p>
<p>CATH</p> <p>Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive HER2-Negative Early Stage Breast Cancer Who are Lymph Node-Positive: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines</p>	<p>A single health technology assessment by Ward et al.¹³ published in October 2013, which reviewed nine gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests used in the adjuvant treatment setting of breast cancer, met the inclusion criteria for this review. In addition to identifying new evidence, Ward et al. summarized two previous systematic reviews on the topic by Marchionni et al. (all LN- studies)⁵⁵ and Smartt et al. (mix of LN- and LN+ studies)¹⁹. A total of three trials^{36 61 63} from the HTA were identified that looked at the LN+ population in isolation; the remainder of the evidence applied to the LN- or the undifferentiated (LN-/LN+) population. Smartt included a nested case control study by Goldstein et al.⁶¹ (n=465, LN-/LN+; 1-3 nodes: 43.6%) which examined clinical validity; in the subgroup of LN+ patients, ODX was found to better predict relapse at 5 years in chemotherapy/hormonal therapy-treated patients than usual clinical features. Since the review by Marchionni consisted entirely of LN- studies, none of its constituent studies were examined in this review. Two other retrospective cohort studies were identified Dowsett³⁶ (n=1231, LN-/LN+; LN+: 25%) also examined clinical validity in the subgroup of LN+ patients and found that the ODX recurrence score was significantly associated with time to distant recurrence (HR 3.47, 95% CI 1.64 to 7.38; P < 0.002). Albain et al.⁶³ looked at clinical utility in an exclusively LN+ population. RS was found to be prognostic in the tamoxifen alone group (HR 2.64, 95% CI 1.33 to 5.27; p = 0.006); there was no benefit of chemotherapy found with a low RS, but improved disease-free survival when RS was high (adjusted HR 0.59, 95% CI 0.35 to 1.01; P = 0.033).</p>
<p>AHRQ</p>	<p>Some evidence indicates that the risk score (RS) estimated by Oncotype DX adds prognostic value in predicting distant</p>

Organisation/Title	Summary of Study Findings
<p>Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of Prognosis for Common Cancers</p>	<p>recurrence and CSS. The two included studies that used LRR as an outcome reported that the RS does not add value in determining prognosis (with respect to LRR). Thus, evidence suggests that the Oncotype DX score adds value in determining prognosis for distant metastasis and CSS but not for LRR. For impact on treatment decisions, we found moderate SOE that one test, Oncotype DX Breast, leads to changes in decisions. Although the decision changes were observed in both directions for individual patients, studies consistently showed an overall shift to less-intensive treatment recommendations as a result of using Oncotype DX Breast, with fewer recommendations for chemotherapy (and therefore less exposure to potential harms of chemotherapy; but studies did not follow patients to actually report on harms or to assess the overall balance of clinical benefits and harms). Modest evidence supports added prognostic value (i.e., clinical validity), Oncotype DX Breast leads to changes in treatment decisions, but we found no evidence to determine whether using the test to estimate prognosis leads to improved outcomes for patients.(overarching question)</p>
<p>Ward</p> <p>Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management</p>	<p>In postmenopausal women with ER+, LN- early breast cancer: increase in risk score was significantly associated with an increased risk of distant recurrence. Evidence base has been extended to include the LN+ population, and there are the beginnings of an evidence base for the validity of OncotypeDX in different populations. Four studies presented evidence on the impact of OncotypeDX on clinical decision-making, indicating that the use of OncotypeDX leads to changes in decision-making for between 31.5% and 38% of patients.</p>
<p>Carlson</p> <p>The impact of the Oncotype DX breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>Pooled analysis of the distribution of ODX RS classifications: mean proportion classified as low, intermediate, and high risk were 48.8%, 39.0%, and 12.2 %, respectively.</p> <p>Pooled analysis of the proportion of patients, where ODX test results changed clinical-pathological ACT physician recommendation, ODX changed physician recommendation in 33.4 % of patients.</p> <p>Analysis of the ratio of patients following the treatment pathway suggested by the low versus high RS classification. low-risk patients were significantly more likely to follow the treatment suggested by ODX (no ACT) versus high-risk patients (receive ACT)</p>



Organisation/Title	Summary of Study Findings
<p>Alberta Health</p> <p>Use of Oncotype DX for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early stage invasive breast cancer patients in Alberta</p>	<p>In LN- patients, based on 5 studies of medium quality (3 ad-hoc retrospective analyses of large RCTs ^{38 70 73}, 2 small retrospective cohorts ^{42 74}, Oncotype DX appears to be an independent predictor of survival, disease-free survival and risk of distant recurrence.</p> <p>Utility of Oncotype DX in predicting benefit from chemotherapy: Based on 2 ad hoc retrospective analyses of RCTs in each of LN+ and LN- population, the survival difference between those treated with chemotherapy and those treated with hormones is greater in those with a high risk Oncotype DX score than those with a low risk Oncotype DX score. These studies represent limited, low quality evidence supporting the clinical utility of Oncotype DX to predict benefit from chemotherapy.</p> <p>10 studies on treatment decisions report that Oncotype DX testing results in a significant change in treatment recommendations. The pooled analysis resulted in a 31.0% change in treatment recommendations with Oncotype DX, with an overall decrease in CT recommendations of 18.2%. Of those initially recommended CT, 42.3% can be expected to have their recommendation changed to no CT; of those initially recommended no CT 14.6% can be expected to have their recommendation changed to CT.</p>
<p>Ontario Health Technology Assessment Series</p> <p>Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis</p>	<p>There is a lack of external validation to support the reliability of Oncotype-DX; however, the current available evidence derived from internal industry validation studies suggests that Oncotype-DX is reliable</p> <p>In women with newly diagnosed early breast cancer (stage I–II) that is estrogen-receptor positive and/or progesterone-receptor positive and lymph-node negative:</p> <p>There is low quality evidence that Oncotype-DX has prognostic value in women who are being treated with adjuvant tamoxifen or anastrozole (the latter for postmenopausal women only)</p> <p>There is very low quality evidence that Oncotype-DX can predict which women will benefit from adjuvant CMF/MF chemotherapy in women being treated with adjuvant tamoxifen.</p>

Organisation/Title	Summary of Study Findings
<p>Hornberger</p> <p>Clinical Validity/Utility, Change in Practice Patterns, and Economic Implications of Risk Stratifiers to Predict Outcomes for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review</p>	<p>Clinical Risk Prediction and Response to Therapy</p> <p>No Category A study has yet been completed for any of these ESBC risk stratifiers; randomized controlled trials are ongoing for the 21-gene recurrence score. The Trial Assessing Individualized Options for Treatment (TAILORx) is evaluating the effect of chemotherapy combined with hormonal therapy against hormonal therapy alone for patients with intermediate risk as determined by the 21-gene recurrence score. The Rx for POsitive NoDe, Endocrine Responsive (RxPONDER) Breast Cancer trial is studying the efficacy of endocrine therapy with and without chemotherapy in women with hormone receptor positive, HER2-negative breast cancer, 1–3 positive nodes, and a 21-gene recurrence score result of 25 or less. 7 studies (Category B criteria) provide evidence of the 21-gene recurrence score's abilities to predict distant recurrence, local recurrence, or survival. 3 of these 7 studies showed the ability of the 21-gene recurrence score to independently predict response to adjuvant chemotherapy. 2 studies (Category D) for clinical validity/utility. Ten studies examined the influence of the 21-gene recurrence score on treatment recommendations and/or decisions. One study was conducted as a prospective analysis of the treatment impact of the 21-gene recurrence score. Overall, the 21-gene recurrence score was associated with a change in 20.6%–74.0% of treatment recommendations and/or decisions, depending on the control used for comparison.</p>
<p>BlueCross Association BlueShield</p>	<p>The statistical analysis in this study indicates that the 21-gene expression profile (Oncotype DX™) RS was prognostic in patients treated only with tamoxifen; however, whether the RS improves risk classification compared to standard clinical and histopathologic characteristics is unknown. The study results also suggest that in women with lymph-node-positive, ER-positive breast cancer, the 21-gene expression profile (Oncotype DX™) may help identify those women who are unlikely to benefit from the addition of CAF chemotherapy to their treatment regimen, despite their higher risk of recurrence due to positive nodes. However, the event rate was low, especially in the low risk RS group, resulting in broad confidence intervals that included the possibility of benefit from chemotherapy. The available evidence does not permit conclusions regarding the use of the 21-gene expression profile for selecting adjuvant chemotherapy in patients with lymph-node-positive breast cancer.</p>

Organisation/Title	Summary of Study Findings
Smartt	<p>Fairly strong support for the clinical validity of the Oncotype DX™ test over and above standard clinical predictors, in ER+, LN0, and tamoxifen treated patients with a clear treatment indication for adjuvant chemotherapy. The authors noted however, that it was not clear (a) how much the test added to the management of patients, (b) what proportion of patients would benefit from the use of the Oncotype DX™ test, and (c) the stability of the observed risk categories in other populations, particularly those treated with current therapies.</p> <p>No published randomized controlled trials (RCT) demonstrating the clinical utility of Oncotype DX™ (direct evidence). A prospective randomized clinical trial, TAILORx, is underway with the goal of assessing the value of adjuvant chemotherapy among patients with mid-range RS results</p>

Tabelle 9: Zusammenfassung der Empfehlungen

Organisation/Title	Summary of Guideline Recommendations/Consensus Statement
NICE diagnostics guidance 10	<p>Oncotype DX is recommended as an option for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with oestrogen receptor positive (ER+), lymph node negative (LN-) and human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) early breast cancer if: the person is assessed as being at intermediate risk and information on the biological features of the cancer provided by Oncotype DX is likely to help in predicting the course of the disease and would therefore help when making the decision about prescribing chemotherapy</p>
IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement	<p>Available evidence on the clinical validity of Oncotype Dx™ and MammaPrint® is convincing in patients with ER -positive BC. The panel concluded that both tests could add small but significant additional prognostic information to the currently available prognostic tools.</p> <p>The working group found none of the genomic tests demonstrated robust evidence of clinical utility. The panel concluded that it was not clear from the current evidence that modifying treatment decisions based on the results of a given genomic test would result in improved clinical outcome. Hence, the group did not endorse withholding chemotherapy in patients with ER-positive BC solely on the basis of being low risk by the genomic test.</p>

Organisation/Title	Summary of Guideline Recommendations/Consensus Statement
OHTAC Recommendations	<p>In women with newly diagnosed early breast cancer that is ER and/or PR positive, HER-2/neu negative, and LN negative, who are being treated with tamoxifen (or an aromatase inhibitor such as anastrozole for postmenopausal women):</p> <p>Access to Oncotype-DX should be made available to patients in the above population within the context of a field evaluation. Field evaluation should be established in Ontario to evaluate further correlations between Oncotype-DX and Adjuvant! Online and other clinical variables, as well as the clinical impact of Oncotype-DX on patient and practitioner decision-making. Evidence should continue to be monitored as it emerges; further validation studies may change the above recommendations</p> <p>In women with newly diagnosed early breast cancer that is ER and/or PR positive, HER-2/neu negative, and LN positive, who are being treated with tamoxifen or an aromatase inhibitor such as anastrozole:</p> <p>There is insufficient evidence to make a recommendation for or against the use of Oncotype-DX testing for this population. Patients of this population should be properly informed by their treating clinician of the lack of evidence regarding the predictive value of Oncotype-DX if requesting Oncotype-DX testing. Evidence should continue to be monitored as it emerges; further validation studies may change the above recommendations</p>
Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (egapp) Working Group	<p>No direct evidence linking tumor gene expression profiling of women with breast cancer to improved outcomes, and inadequate evidence to construct an evidence chain. Estimates of analytic sensitivity and specificity could not be made. Adequate evidence regarding the association of the Oncotype DX Recurrence Score with disease recurrence and adequate evidence for response to chemotherapy. Inadequate evidence regarding the clinical utility of Oncotype DX.</p> <p>Preliminary evidence of potential benefit of testing results to some women who face decisions about treatment options (reduced adverse events due to low risk women avoiding chemotherapy), evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the proposed use of the test.</p>
American Society of Clinical Oncology 2007 Update of	In newly diagnosed patients with node-negative, estrogen-receptor positive breast cancer, the Oncotype DX assay can be used to predict the risk of recurrence in patients treated



Organisation/Title	Summary of Guideline Recommendations/Consensus Statement
Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer	with tamoxifen. Oncotype DX may be used to identify patients who are predicted to obtain the most therapeutic benefit from adjuvant tamoxifen and may not require adjuvant chemotherapy. In addition, patients with high recurrence scores appear to achieve relatively more benefit from adjuvant chemotherapy (specifically (C)MF) than from tamoxifen. There are insufficient data at present to comment on whether these conclusions generalize to hormonal therapies other than tamoxifen, or whether this assay applies to other chemotherapy regimens

7 Diskussion

Trotz des Fehlens prospektiver Daten wird der OncotypeDX™ in den aktuellen Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) sowie dem St. Gallen-Konsensus zur Prognoseabschätzung bei östrogenrezeptorpositiven, lymphknotennegativen Karzinomen empfohlen.^{24 75} Der St. Gallen-Konsensus wurde in der Leitlinienrecherche ausgeschlossen, da keine systematische Literatursuche den Empfehlungen zugrunde liegt. Die ASCO Leitlinie berichtet zwar eine Literatursuche, inwieweit diese systemisch zu Genexpressionsprofilen durchgeführt wurde, bleibt unklar. Die Empfehlung der EGAPP Arbeitsgruppe zum Einsatz von Genexpressionsprofilen aus dem Jahr 2009 basiert auf einer systematischen Recherche mit Evidenzbericht und kommt zu dem Schluss, dass wegen mangelhafter Evidenz keine Empfehlung zum Einsatz von Genexpressionsprofilen gegeben werden kann. Diese Einschätzung basiert auf einer differenzierten Betrachtung der analytischen Validität, klinischen Validität und dem klinischen Nutzen der analysierten Tests. Der OncotypeDX™ zeigt zwar eine vorläufige Evidenz für den Benefit für die Patientinnen mit einem niedrigen Risiko, die infolge des Testergebnisses keine Chemotherapie erhalten (herabgesetzte Nebenwirkungsrate), der potenzielle Schaden für andere Patientinnen, die Rezidive erleiden, die durch Chemotherapie hätten verhindert werden können, lässt sich allerdings nicht ausschließen.⁷⁶ Es wird auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen, um wichtige Informationslücken zu schließen. In der S3-Leitlinie Brustkrebs aus dem Jahr 2012 wird entsprechend der EGAPP-Leitlinie derzeit keine Empfehlung aussprechen, in der täglichen Praxis Therapieentscheidungen auf dem Boden von Genexpressions-Analysen zu treffen, da auch die zwischenzeitlich publizierten Studien diese generellen Defizite nicht aufheben.⁷⁶ Es bestehen auch Bedenken hinsichtlich des Mehrwerts der Oncotype DX Testung, da bis zu 40% der östrogenrezeptorpositiven Patientinnen in die intermediäre Risikogruppe fallen.¹⁵ Die laufende TAILORx Studie fokussiert auf Frauen mit einem intermediären Risikoprofil (Oncotype DX Risikoscore von 11-25). Es erfolgt eine Stratifizierung in die 3 Risikogruppen (niedriges, intermediäres und hohes Risiko) und eine Zuordnung zu alleiniger Hormontherapie oder einer Kombination von Hormontherapie und Chemotherapie, wobei das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben in der Gruppe mit dem intermediären Risiko in den beiden Behandlungsarmen verglichen werden soll. Die Studie wird allerdings erst 2017 beendet sein.

8 Schlussfolgerung

Studien berichten eine signifikante Korrelation zwischen dem Recurrence Score und dem Risiko von Fernmetastasierung bzw. auf das Überleben bei Patientinnen mit einem östrogenpositiven, lymphknotennegativen Brustkrebs. Frauen in der Hochrisikokategorie haben ein 2,5-mal höheres Risiko einer Metastasierung nach 10 Jahren als Frauen mit einem niedrigen Risiko. Oncotype DX dürfte ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben, das krankheitsfreie Überleben und das Risiko einer Fernmetastasierung sein.

Es besteht moderate Evidenz, dass Oncotype DX zu Änderungen in der Entscheidung über eine Chemotherapie führt. Es fehlen allerdings Studien zum Einfluss von Oncotype DX auf die tatsächlichen Chemotherapie Entscheidungen gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen. Eine prospektive randomisierte Studie ist erforderlich um die Frage zu klären, ob ein Überlebensvorteil durch eine geänderte Chemotherapie Entscheidung infolge des Genexpressionstests Oncotype DX besteht.

Eine retrospektive Analyse eines Arms einer prospektiven Studie zeigte einen Benefit durch Chemotherapie für Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem, HER2- negativem und lymphknotennegativem Brustkrebs in der Hochrisikogruppe. Der Nutzen einer Chemotherapie in der intermediären Risikokategorie ist unklar. Drei Viertel aller Oncotype DX Resultate befinden sich in der intermediären oder niedrigen Risikokategorie mit weiten und überlappenden Konfidenzintervallen. Eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, TAILORx, die den Stellenwert von adjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit einem intermediären RS Resultat untersucht, läuft bis Ende 2017. Eine andere Studie RxPONDER untersucht den klinischen Nutzen von Oncotype DX bei Patientinnen mit lymphknotenpositivem Brustkrebs, wohingegen der Test für lymphknotennegative Patientinnen entwickelt wurde.

Insgesamt reicht die Evidenz nicht aus, das Verhältnis von Nutzen und Risiko durch die Anwendung des Genexpressionstests Oncotype DX abzuschätzen.

9 Limitationen

Es wurden systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien mit einer systematischen Literatursuche zur Beantwortung der Frage herangezogen. Es erfolgte keine Suche auf Ebene von Primärstudien. Die Auswahl und Extraktion der Ergebnisse erfolgte nur von der Autorin. Es wurde keine Beurteilung zur Qualität der Sekundärliteratur durchgeführt sowie keine Beurteilung der Qualität der Evidenz.

10 Appendix

10.1 List of On-going Clinical Trials

ClinicalTrials.gov Identifier NCT01423890

A prospective cohort study to evaluate the Oncotype DX® test in early stage breast cancer (ONCOTYPE DX); Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01423890?term=oncotype+DX+node+negative&rank=2>

Sponsor: Ontario Clinical Oncology Group (OCOG)

A prospective population-based cohort study is being conducted in Ontario to evaluate whether the performance of Oncotype DX® changes the treatment recommended and the treatment received in women or men with node negative, ER positive breast cancer who are receiving (or will receive) endocrine therapy and who are candidates for chemotherapy. One thousand eligible consenting women and men will have their tumor tissue specimen sent to Genomic Health where the Oncotype DX® assay will be performed. Start Date: January 2012. This study has been completed March 2014

ClinicalTrials.gov Identifier NCT00310180

Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer; Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00310180?term=TAILORx&rank=2>

Sponsor: National Cancer Institute (NCI)

Randomized phase III trial, best individual therapy for women who have node-negative, estrogen-receptor positive breast cancer by using a special test (Oncotype DX), and whether hormone therapy alone or hormone therapy together with combination chemotherapy is better for women who have an Oncotype DX recurrence score of 11-25.

Start Date: April 2006. Study completion anticipated in December 2017



ClinicalTrials.gov Identifier NCT01446185

Treatment decision impact of OncotypeDX™ in HR+, N- breast cancer patients (SWITCH) Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446185?term=Treatment+decision+impact+of+Oncotype DX&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446185?term=Treatment+decision+impact+of+Oncotype+DX&rank=1)

Sponsor: Genomic Health®, Inc.

Determine the impact of the Oncotype DX Recurrence Score (RS) on the treatment recommendation made (administration of chemotherapy or not, in addition to hormonotherapy) in a HR+, N- or pN1(mi), Her2- breast cancer adjuvant population.

The impact of Oncotype DX on treatment recommendations can be either a decrease in treatment intensity defined as a change in treatment recommendation from chemotherapy plus hormonal therapy to hormonal therapy alone or an increase in treatment intensity defined as a movement from hormonal therapy alone to the addition of chemotherapy to hormonal therapy.

Start Date: January 2011. This study has been completed April 2013. No Study Results available

11 Literaturverzeichnis

- ¹ Clinical Practice Guidelines For The Management Of Early Breast Cancer, National Breast Cancer Centre, available from: <http://canceraustralia.gov.au/publications-resources/cancer-australia-publications/clinical-practice-guidelines-management-early>
- ² UICC - TNM Classification of malignant tumours. Edited by L.H. Sobin and C.H. Wittekind. 5th Edition. New York: Wiley-Liss; 1997
- ³ Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL
- ⁴ Ward S, Scope A. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13283/57998/57998.pdf> 2012
- ⁵ <http://de.wikipedia.org/wiki/Genexpressionsanalyse>
- ⁶ Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Ignatiadis M, Sengstag T, Schütz F, Goldstein DR, Piccart M, Delorenzi M. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008;10(4):R65
- ⁷ Sparano JA, Fazzari M, Kenny PA. Clinical application of gene expression profiling in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010 Jul;19(3):581-606
- ⁸ Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev.* 2014 Apr;40(3):434-44
- ⁹ 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. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2817-26
- ¹⁰ CATH. Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive HER2-Negative Early Stage Breast Cancer Who are Lymph Node-Negative: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Rapid Response Report: Summary with critical appraisal. 20 February 2014
- ¹¹ CATH. Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive HER2-Negative Early Stage Breast Cancer Who are Lymph Node-Positive: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Rapid Response Report: Summary with critical appraisal. 24 January 2014
- ¹² Meleth S, Reeder-Hayes K, Ashok M, Clark R, Funkhouser W, Wines R, Hill C, Shanahan E, McClure E, Burson K, Coker-Schwimmer M, Garge N, Jonas DE. Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of Prognosis for Common Cancers Technology Assessment Report Project ID: CANG0212 May 29, 2014 RTI International-University of North Carolina at Chapel Hill Evidence Based Practice Center” (RTI-UNC EPC)
Available from: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/technology-assessments-details.aspx?TAId=94>

¹³ Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P, et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2013 Oct 17(44):1-302. Available from:

http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0008/83285/FullReport-hta17440.pdf

¹⁴ Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Aug;141(1):13-22

¹⁵ Tiwana SK, Smith A, Leggett L, MacKean G, Lorenzetti D, Clement F. Use of Oncotype DX for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early stage invasive breast cancer patients in Alberta. Edmonton: Alberta Health and Wellness; 2013. Available from:

<http://www.health.alberta.ca/documents/AHTDP-ODX-Usage-2013.pdf>

¹⁶ Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jul 18;104(14):

¹⁷ Gene Expression Profiling in Women with Lymph-Node-Positive Breast Cancer to Select Adjuvant Chemotherapy Treatment Assessment Program Volume 25, No. 1 November 2010 TEC Assessments. Blue Cross and Blue Shield Association

¹⁸ Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser [Internet]*. 2010 December; 10(23) 1-57. Available from:

http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/gep_20101213.pdf

¹⁹ Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. *HSAC Report* 2010;3(16). Available from:

<http://www.healthsac.net/downloads/publications/HSAC31%20Gene%20Expression%20Profiling%2070710%20FINAL.pdf>

²⁰ <http://www.nice.org.uk/guidance/DG10>

²¹ Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, Neven P, Symmans WF, Thompson A, André F, Loi S, Swanton C. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol*. 2013 Mar;24(3):647-54

²² OHTAC Recommendation. Multi-gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer Available from:

http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohatc/tech/recommend/rec_gep_20101213.pdf

²³ Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (egapp) Working Group.

Recommendations from the egapp Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 2009;11:66–73.

²⁴ Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20 ;25(33):5287-312

- ²⁵ Albanell J, Gligorov J, Holt S, Blohmer J, Eiermann W, Svedman C. Meta-analysis of prospective European studies assessing the impact of using the 21-gene recurrence score assay on clinical decision making in women with ER-positive, HER2-negative early stage breast cancer. Abstract presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress. Sep 29 - Oct 2, 2012; 2014; Vienna
- ²⁶ de Boer RH, Baker C, Speakman D, Chao CY, Yoshizawa C, Mann GB. The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. *Med J Aust.* 2013 Aug 5;199(3):205-8.
- ²⁷ Yamauchi H, Nakagawa C, Takei H, Chao C, Yoshizawa C, Yagata H, Yoshida A, Hayashi N, Hell S, Nakamura S. Prospective study of the effect of the 21-gene assay on adjuvant clinical decision-making in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative, and node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014 Jun;14(3):191-7
- ²⁸ Eiermann W, Rezai M, Kummel S, et al. 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.* 2013 Mar;24(3):618-24
- ²⁹ Davidson JA, Cromwell I, Ellard SL, Lohrisch C, Gelmon KA, Shenkier T, Villa D, Lim H, Sun S, Taylor S, Taylor M, Czerkawski B, Hayes M, Ionescu DN, Yoshizawa C, Chao C, Peacock S, Chia SK. A prospective clinical utility and pharmacoeconomic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score® assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013 Jul;49(11):2469-75
- ³⁰ Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi7-23. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/25/33/5287.full.pdf+html>
- ³¹ Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, 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 Sep ;24(9):2206-23
- ³² Chang M, Ismaila N, Kamel-Reid S, Rutherford M, Hart J, Bedard P, et al. Comparison of oncotype dx with multi-gene profiling assays, (e.g., mammaprint, pam50) and other tests (e.g., adjuvant! online, ki-67 and ihc4) in early-stage breast cancer [Internet]. Toronto: Cancer Care Ontario; 2013 Nov 20. (Recommendation report; MOAC-2). Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=291504>
- ³³ Breast cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2013 Dec 18. (NCCN Guidelines)
- ³⁴ Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat [Internet]. London: National Institute for Clinical Excellence; 2013 Sep. (NICE diagnostics guidance; 10). Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14279/65265/65265.pdf>

- ³⁵ Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi12-vi24.
- ³⁶ Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. 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*. 2010 Apr 10;28(11):1829-34
- ³⁷ Habel LA, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*. 2006;8(3):R25
- ³⁸ Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1677-83
- ³⁹ Mamounas EP, Tang G, Paik S, et al. Abstract #1: Prognostic impact of the 21-gene recurrence score (RS) on disease-free and overall survival of node-positive, ER-positive breast cancer patients (pts) treated with adjuvant chemotherapy: Results from NSABP B-28. ASCO; 2012.
- ⁴⁰ Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ, et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):683-92
- ⁴¹ Tang G, Shak S, Paik S, et al. 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*. 2011 May;127(1):133-42
- ⁴² Yorozuya K, Takeuchi T, Yoshida M, et al. Evaluation of Oncotype DX Recurrence Score as a prognostic factor in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative primary Stage I or IIA breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Jun;136(6):939-44
- ⁴³ Ademuyiwa FO, Miller A, O'Connor T, et al. The effects of oncotype DX recurrence scores on chemotherapy utilization in a multi-institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Apr;126(3):797-802.
- ⁴⁴ Albanell J, Gonzalez A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):625-31. PMID: 21652577
- ⁴⁵ Bargallo JER, Lara F, Shaw Dulin RJ, et al. A study of the impact of the 21-gene breast cancer assay on the use of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer in a Mexican public hospital. European Society for Medical Oncology Congress; 2012 September; Vienna, Austria
- ⁴⁶ Geffen DB, Abu-Ghanem S, Sion-Vardy N, et al. The impact of the 21-gene recurrence score assay on decision making about adjuvant chemotherapy in early-stage estrogen-receptor-positive breast cancer in an oncology practice with a unified treatment policy. *Ann Oncol*. 2011 Nov;22(11):2381-6

-
- ⁴⁷ Henry LR, Stojadinovic A, Swain SM, et al. The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. *J Surg Oncol*. 2009 May 1;99(6):319-23
- ⁴⁸ Holt S, Bertelli G, Humphreys I, et al. A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the U.K. *Br J Cancer*. 2013 Jun 11;108(11):2250-8
- ⁴⁹ Joh JE, Esposito NN, Kiluk JV, et al. The effect of Oncotype DX recurrence score on treatment recommendations for patients with estrogen receptor-positive early stage breast cancer and correlation with estimation of recurrence risk by breast cancer specialists. *Oncologist*. 2011;16(11):1520-6
- ⁵⁰ Kamal AH, Loprinzi CL, Reynolds C, et al. Breast medical oncologists' use of standard prognostic factors to predict a 21-gene recurrence score. *Oncologist*. 2011;16(10):1359-66
- ⁵¹ Klang SH, Hammerman A, Liebermann N, et al. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value Health*. 2010 Jun-Jul;13(4):381-7
- ⁵² Lo SS, Mumby PB, Norton J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1671-6
- ⁵³ Rayhanabad JA, Difronzo LA, Haigh PI, et al. Changing paradigms in breast cancer management: introducing molecular genetics into the treatment algorithm. *Am Surg*. 2008 Oct;74(10):887-90
- ⁵⁴ Schneider JG, Khalil DN. Why does Oncotype DX recurrence score reduce adjuvant chemotherapy use? *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Aug;134(3):1125-32. PMID: 22723033
- ⁵⁵ Marchionni L, Wilson, R. F., Wolff, A. C., Marinopoulos, S., Parmigiani, G., Bass, E. B., et al. (2008). Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Annals of internal medicine*, 148(5), 358-369
- ⁵⁶ Cobleigh MA, Tabesh B, Bitterman P et al. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8623-8631.
- ⁵⁷ Esteva FJ, Sahin AA, Cristofanilli M et al. Prognostic role of a multigene reverse transcriptase-PCR assay in patients with node-negative breast cancer not receiving adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3315-3319.
- ⁵⁸ 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: 3726-3734.
- ⁵⁹ Wolf I, Ben-Baruch N, Shapira-Frommer R et al. Association between standard clinical and pathologic characteristics and the 21-gene recurrence score in breast cancer patients: a population-based study. *Cancer* 2008; 112: 731-736.
- ⁶⁰ Cronin M, Sangli C, Liu ML et al. 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* 2007; 53: 1084-1091.

- ⁶¹ Goldstein LJ, Gray R, Badve S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4063-71
- ⁶² Badve SS, Baehner FL, Gray RP et al. Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG 2197: comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2473-2481
- ⁶³ 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.
- ⁶⁴ Ademuyiwa FO, Thorat MA, Jain RK et al. Expression of Forkhead-box protein A1, a marker of luminal A type breast cancer, parallels low Oncotype DX 21-gene recurrence scores. *Mod Pathol* 2010; 23: 270-275
- ⁶⁵ Baehner FL, Achacoso N, Maddala T et al. Human epidermal growth factor receptor 2 assessment in a case-control study: comparison of fluorescence in situ hybridization and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction performed by central laboratories. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4300-4306
- ⁶⁶ Drury S, Salter J, Baehner FL et al. Feasibility of using tissue microarray cores of paraffin-embedded breast cancer tissue for measurement of gene expression: a proof-of-concept study. *J Clin Pathol* 2010; 63: 513-517
- ⁶⁷ O'Connor SM, Beriwal S, Dabbs DJ, Bhargava R. Concordance between semiquantitative immunohistochemical assay and oncotype DX RT-PCR assay for estrogen and progesterone receptors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 268-272.
- ⁶⁸ Toi M, Iwata H, Yamanaka T et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer* 2010; 116: 3112-3118
- ⁶⁹ Kelly CM, Krishnamurthy S, Bianchini G et al. Utility of oncotype DX risk estimates in clinically intermediate risk hormone receptor-positive, HER2-normal, grade II, lymph node-negative breast cancers. *Cancer* 2010; 116: 5161-5167
- ⁷⁰ 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: 4273-4278
- ⁷¹ Tang G, Cuzick J, Costantino JP et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4365-4372.
- ⁷² <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00310180?term=oncotype&rank=3>
- ⁷³ Dowsett M, Salter J, Zabaglo L et al. Predictive algorithms for adjuvant therapy: TransATAC. *Steroids* 2011;76:777-780.



⁷⁴ Toi M, Saji S, Masuda N et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci* 2011;102:858-865

⁷⁵ Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. 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 Aug;22(8):1736-47

⁷⁶ Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL