

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

Studie zur Bestimmung des Einflusses von Oncotype DX® auf die Entscheidung für  
oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor  
positivem Mammakarzinom in Deutschland

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Benkow

aus Beeskow

Datum der Promotion: 03.12.2021

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Zusammenfassung .....	VII
Abstract .....	IX
1 Einleitung .....	11
1.1 Epidemiologie Mammakarzinom .....	14
1.2 Ki-67 .....	14
1.3 HER2/neu Rezeptor .....	14
1.4 Genexpression .....	15
1.4.1 Oncotype DX® .....	15
1.4.2 MammaPrint® .....	18
1.4.3 EndoPredict® .....	19
1.4.4 Prosigna® .....	19
1.4.5 Vergleich von Genexpressionstests .....	20
2 Stichprobe und Methode .....	21
2.1 Studienziele .....	21
2.2 Studienkollektiv und Definition der Stichprobe .....	22
2.3 Einschlusskriterien .....	24
2.4 Ausschlusskriterien .....	24
2.5 Karnofsky Index .....	25
2.6 ECOG Performance Status .....	25
2.7 Studienablauf .....	26
3 Aufbau des Patientinnen-Fragebogens (Decision Conflict Scale) .....	27
4 Aufbau des ärztlichen Fragebogens .....	28
5 Statistik .....	30
6 Ergebnisse .....	31
6.1 Fallzahl .....	31
6.1.1 Tumorstadium nach TNM Klassifikation .....	31

---

## Inhaltsverzeichnis

---

6.1.2	Tumorgrading .....	32
6.1.3	Tumorgröße .....	32
6.1.4	Lymphknotenstatus .....	32
6.1.5	Hormonrezeptorstatus .....	33
6.1.6	Recurrence Score .....	34
6.1.7	Zytostatikatherapie .....	34
6.1.8	Hormontherapie .....	35
6.2	Behandlungsempfehlung vor der Anwendung des Oncotype DX® .....	36
6.3	Behandlungsempfehlung nach der Anwendung des Oncotype DX® .....	36
6.3.1	Tatsächliche Therapiedurchführung nach dem Oncotype DX® .....	39
6.4	Der ärztliche Grad des Vertrauens (Level of Confidence) in die Therapieempfehlung .....	39
6.5	Decision Conflict Scale- Vertrauen der Patientinnen in den Gentest .....	41
7	Diskussion .....	42
7.1	Einfluss des Oncotype DX® auf die Therapieentscheidung entsprechend des RS- Ergebnisses .....	42
7.2	Level of Confidence – Gründe für eine Vertrauenssteigerung .....	48
7.3	Decision Conflict Scale – Der Entscheidungskonflikt .....	49
7.4	Genexpressionstests in der Anwendung .....	52
7.5	Limitierung der Studie .....	54
8	Literaturverzeichnis .....	55
9	Anhang .....	69
10	Eidesstattliche Versicherung .....	77
11	Lebenslauf .....	79
12	Publikationsliste .....	82
13	Danksagung .....	82
14	Consort Diagramm .....	83

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Epidemiologie Mammakarzinom (1) .....	14
Tabelle 2:	Vergleich Oncotype DX <sup>®</sup> , MammaPrint <sup>®</sup> , Endopredict <sup>®</sup> , Prosigna <sup>®</sup> (11) ..	20
Tabelle 3:	Gesamtzahl der Patientinnen .....	22
Tabelle 4:	Alle evaluierten Patientinnen .....	23
Tabelle 5:	Karnofsky Index zur Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten (3) .....	25
Tabelle 6:	ECOG Leistungsskala (34, S. 367) .....	26
Tabelle 7:	Tumorstadium .....	31
Tabelle 8:	Lymphknoten .....	31
Tabelle 9:	Metastasen .....	32
Tabelle 10:	Einteilung des RS in niedriges, mittleres und hohes Rezidivrisiko .....	34
Tabelle 11:	Empfehlung einer Zytostatikatherapie vor und nach Durchführung des Oncotype DX <sup>®</sup> .....	35
Tabelle 12:	Empfehlung einer Hormontherapie vor und nach Durchführung des Oncotype DX <sup>®</sup> .....	35
Tabelle 13:	Therapieempfehlung vor der Durchführung des Oncotype DX <sup>®</sup> .....	36
Tabelle 14:	Therapieempfehlung nach der Durchführung des Oncotype DX <sup>®</sup> .....	37
Tabelle 15:	Änderungsrate der Therapieempfehlung nach dem Oncotype DX <sup>®</sup> insgesamt .....	37
Tabelle 16:	Änderungsrate der Therapieempfehlung bei einem niedrigen RS .....	38
Tabelle 17:	Änderungsrate der Therapieempfehlung bei einem mittleren RS .....	38
Tabelle 18:	Änderungsrate der Therapieempfehlung bei einem hohen RS .....	38
Tabelle 19:	Vertrauen der Ärzte in den Oncotype DX <sup>®</sup> .....	40
Tabelle 20:	Bedeutung ± Standardabweichung in der Decision Conflict Scale .....	42

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung der Gene zur Berechnung des Recurrence Score (18).....	17
Abbildung 2: Errechnung des RS und Einteilung in Risikoklassen (18).....	18
Abbildung 3: Studienablauf (35) .....	26
Abbildung 4: Änderung Level of Confidence .....	41

## Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
z.B.	zum Beispiel
CHT	Chemo- Hormon-Therapie
DCS	Decision Conflict Scale
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ER	Estrogenrezeptor
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	formalin fixed paraffin embedded tissue samples
GHI	Genomic Health Inducation
HER/2 neu	human epidermal growth factor receptor 2 neu
HT	Hormontherapie
MINDACT	Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
N0	Lymphknoten negativ
N+	Lymphknoten positiv
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OFS	Ovarialfunktions – Suppression
pN0	Primärtumor Lymphknoten negativ
PR	Progesteronrezeptor
ROR	Risk of Recurrence
RNA	Ribonukleinsäure
RS	Recurrence Score

## Abkürzungsverzeichnis

---

u.a.            unter anderem

v.a.            vor allem

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Die Decision Impact Studie ist eine prospektive Studie, welche den Einfluss des Oncotype DX® auf die Therapieentscheidung für oder gegen eine Chemotherapie untersucht und die erste Studie, welche über prospektive Daten über den Einsatz einer Genexpressionsanalyse bei Frauen mit nodalpositivem frühen Mammakarzinom in Deutschland berichtet.

Der Oncotype DX® ermittelt unter Einbeziehung von 21 Genen einen sogenannten Recurrence Score (RS), welcher die individuelle Rezidivwahrscheinlichkeit beim Mammakarzinom erfasst. Weiterhin befasst sich die Studie mit der Frage des Vertrauens der Ärzte und der Patientinnen in die Therapie vor und nach dem Ergebnis des Oncotype DX® und untersucht die tatsächlich durchgeführte Therapieänderung nach Testung.

### Methoden und Materialien

Insgesamt wurden 366 Patientinnen mit einem ER+, HER2/neu negativem, N0/N+ Mammakarzinom im Frühstadium aus 15 Zentren aus Deutschland eingeschlossen.

In 66,7 % (n= 244) lag ein N0 Status vor, 33,3 % (n= 122) wiesen einen N+ Status auf. Das mittlere Alter des Kollektivs war 56 Jahre.

In 76,8 % der Fälle handelte es sich um einen G2 Tumor, die mittlere Tumorgroße betrug 18 mm und der mittlere Ki-67 Wert 12 %.

Die Verteilung des Recurrence Score Ergebnis zeigte sich folgendermaßen:

<18 (niedriges Risiko) 198 Frauen (54,1 %), 18–30 (mittleres Risiko) 139 Frauen (38,0 %) und ≥ 31 (hohes Risiko) 29 Frauen (7,9 %).

Vor der Anwendung des Oncotype DX® wurde 155 Frauen (42,4 %) eine alleinige Hormontherapie (HT) und 207 Frauen (56,6 %) eine kombinierte Chemo-Hormon-Therapie (CHT) empfohlen. Bei knapp einem Drittel der Patientinnen (33,1 %, n= 121) kam es nach Durchführung der Testung zu einer Änderung der Therapieempfehlung, überwiegend von einer Chemo-Hormon-Therapie zu einer alleinigen Hormontherapie (n=80). Bei niedrigem RS führte die Testung in 34,8 % (n= 69) zu einer Empfehlung der Therapieänderung von einer Chemo-Hormon-Therapie zu einer alleinigen

Hormontherapie. Im mittleren und hohen RS Bereich wurden in 22,3 % (n= 31) beziehungsweise 20,7 % (n= 6) die Empfehlung für eine Chemotherapie ausgesprochen. Insgesamt folgten 12,3 % (n= 45) der Patientinnen nicht der Empfehlung einer Therapieänderung nach dem Oncotype DX®.

Mit der Durchführung des Tests stieg das Vertrauen der Patientinnen in die Therapieempfehlung. Außerdem zeigte sich eine Vertrauenssteigerung der Ärzte nach Anwendung des Gentests.

### **Schlussfolgerung**

Die Anwendung des Oncotype DX® führte bei einem Drittel der Patientinnen zu einer Änderung der Behandlungsempfehlung entsprechend dem individuellen Rezidivrisiko und zu einer Reduzierung der Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie.

## Abstract

### Background

The Decision Impact study is a prospective study which analyses the effect of the Oncotype DX<sup>®</sup> on adjuvant treatment decisions and the first one in Germany that does so in women with nodal positive early stage breast cancer.

The Oncotype DX<sup>®</sup> detects the risk of recurrence of breast cancer by determining the so called Recurrence Score (RS) which analyses 21 specific genes. Our study also analyses how much confidence patients and doctors have in the treatment before and after testing as well as physicians' treatment recommendations and treatment actually received.

### Materials and methods

366 patients with breast cancer (ER+, HER2/neu neg, N0/N+) from 15 different centers in Germany were included. 66.7% (n= 244) of the patients were nodal negative and 33.3% (n= 122) nodal positive. The mean age was 56 years. In 76.8% of the cases tumor biology showed a G2 tumor, mean size of the tumor was 18 mm and mean Ki-67 12%.

The distribution of RS results was as such:

<18 (low risk) 198 patients (54.1 %), 18-30 (intermediate risk) 139 patients (38.0 %), ≥ 31 (high risk) 29 patients (7.9 %).

Before Oncotype DX<sup>®</sup> was performed 155 women (42.4 %) had received the recommendation of hormonal therapy and 207 women (56.6 %) a combination of hormonal- and chemotherapy. One third (33.1 %, n=121) received a different treatment recommendation after performing the Oncotype DX<sup>®</sup>; mainly from combined chemo- and hormonal therapy to only hormonal therapy. In 31 patients (22.3%) with intermediate RS and in 6 patients (20.7 %) with high RS chemotherapy was recommended after testing. 12.3 % (n= 45) patients did not follow those recommendations.

The overall confidence of the patients in the administered therapy increased after performing the Oncotype DX<sup>®</sup>. The same effects were seen in the physicians - they also experienced a higher level of confidence regarding the therapy chosen after performing the Oncotype DX<sup>®</sup>.

**Conclusion**

The implementation of the Oncotype DX<sup>®</sup> lead to a change in therapy recommendation in 1/3 of the patients depending on their individual risk of recurrence of breast cancer. It specifically reduces the use of chemotherapies.

## 1 Einleitung

Die häufigste Krebserkrankung der Frau ist das Mammakarzinom. Jährlich erkranken circa 69.000 Frauen in Deutschland (1).

Zu den Risikofaktoren für das Mammakarzinom zählen eine frühe erste oder späte letzte Regelblutung, Kinderlosigkeit, hohe mammographische Dichte der Brust und die Hormonersatztherapie (2). Chlebowski et al. zeigte in der Langzeit Follow up Studie auf, dass ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko bei einer Estrogen-Progesteron Hormonersatztherapie besteht; für eine alleinige Estrogen-Monotherapie besteht kein erhöhtes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken (3). Als weitere Risikofaktoren sind Bewegungsmangel, Übergewicht, Alkohol, Rauchen sowie eine genetische Disposition zu nennen (4). Inwiefern hormonhaltige Ovulationshemmer das Risiko für ein Mammakarzinom erhöhen bleibt Gegenstand der aktuellen Forschung (5, S. 172).

Das TNM-Staging (T: Tumorgroße/-infiltrationstiefe, N: Lymphknoten und M: Fernmetastasen) ist die Grundlage für die präzise Klassifizierung des Ausmaßes der Tumorausbreitung, Planung der nachfolgenden Therapie und für die Bestimmung der Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium (6, S. 282).

Standard sind die zusätzlichen Bestimmungen biologischer Eigenschaften der Karzinomzelle: Expression von Östrogenrezeptoren (ER), Progesteronrezeptoren (PR), humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (HER/2neu) und Ki-67. Diese werden als prognostische und prädiktive Marker für die Wahl der systemischen Therapie verwendet. (7) Die aktive genetische Kodierung (Genexpression) dieser Biomarker werden auch neben anderen Faktoren im Oncotype DX<sup>®</sup> angewendet, um eine zusätzliche Aussage zum Rezidivrisiko und zur Prädiktion des Nutzens der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs zu erhalten (8).

Für die Behandlung eines Mammakarzinoms stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Je nach histopathologischem Tumorstadium (pTNM), Tumorbilogie und Risikofaktoren (z.B. Alter, internistische Vorerkrankungen) der Patientinnen gibt es für jede Frau eine leitliniengerechte Behandlung.

Zur Therapie werden in Abhängigkeit des Stadiums heute entsprechend der S3 Leitlinie Behandlungsmethoden wie brusterhaltenden Operationen oder Mastektomie, Sentinel

Node Entnahme, axillare Lymphonodektomie, Hormontherapien, Zytostatikatherapien, Antikörpertherapien, Bestrahlung oder Kombinationen aus diesen Therapien herangezogen. (9, S. 47-49)

„Leitlinien sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen für die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Sie sind Orientierungshilfen im Sinne von »Handlungs- und Entscheidungskorridoren«, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss“ (10).

Wie in der S3 Leitlinie (S3: Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung) beschrieben, ist bei Patientinnen mit östrogen- und/ oder progesteronrezeptorpositiven Tumoren eine endokrine Therapie notwendig. Die Standardtherapiedauer einer endokrinen Therapie beträgt 5 Jahre und kann auf 6-10 Jahre erweitert werden. Bei prämenopausalen Patientinnen ist die endokrine Monotherapie mit Tamoxifen die Therapie der Wahl. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag sollte über eine Zeitdauer von 5 bis 10 Jahren bzw. bis zu einem Wiederauftreten eines Rezidivs angewendet werden. (9, S. 170–172)

Nach vorangegangener neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie besteht bei Patientinnen unter 35 Jahren die Empfehlung für eine Tamoxifentherapie und Ovarialfunktions – Suppression (OFS) mittels GnRH-Analoga, Frauen über 35 Jahren wird ein Aromatasehemmer mit einer OFS empfohlen (11).

Bei postmenopausalen Patientinnen werden Aromatasehemmer mono oder in Sequenz mit Tamoxifen verabreicht (9, S. 175).

Eine große Herausforderung in der Mammakarzinombehandlung ist die Entscheidung, inwiefern eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist (12). Des Weiteren müssen die Patientinnen selektiert werden, die keinen Benefit von einer Chemotherapie haben (13).

Bereits 2013 wurden Teile der Arbeit von Eiermann et al. publiziert und zeigten, dass sich die Therapieempfehlung bei 33 % aller Patienten (N0 30%, N + 39%) nach der Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> in Deutschland änderte. Bei 38 % aller Patientinnen (N0 39 %, N + 37 %) wurde nach der Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> die Empfehlung von einer Chemo-Hormon-Therapie für eine alleinige endokrine Therapie ausgesprochen. (14)

Durch die Anwendung einer Chemotherapie kann das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko bei Patientinnen mit Brustkrebs (besonders bei denen mit ER-negativ Tumoren) gesenkt werden. Jedoch steht dem Therapieeffekt die Möglichkeit des Auftretens erheblicher Nebenwirkungen gegenüber - wie beispielsweise Knochenmarkdepression oder Neurotoxizität. (15, S. 219) Diese Abwägung ist deshalb wichtig, da speziell die Nebenwirkungen einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen haben (16).

Auch das Risiko für Sekundärmalignome oder neurokognitive Dysfunktionen müssen in die Entscheidung mit einbezogen werden (17).

In einer großen klinischen Studie, NSABP 14 und 20, wurde der Nutzen einer Tamoxifentherapie und Chemotherapie bei Frauen mit N0, ER positiven Brustkrebs gezeigt. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fernmetastasen bei Patientinnen, die allein mit Tamoxifen nach der Operation behandelt wurden, lag bei 15 % in 10 Jahren. (18)

Um eine Überbehandlung der Patienten zu vermeiden, gibt es in Deutschland verschiedene Tests, die eine Aussage zur Rezidivwahrscheinlichkeit beim Mammakarzinom treffen. Dazu gehören unter anderem der Oncotype DX<sup>®</sup>, Mammaprint<sup>®</sup>, EndoPredict<sup>®</sup> sowie Prosigna<sup>®</sup>.

Die genannten Verfahren verfolgen alle das gleiche Ziel, sind aber in den Anforderungen an das Probematerial, den Daten zur Prädiktion der Chemotherapie, der Aufbereitung und Bewertung unterschiedlich.

Das Ziel der Arbeit ist es, den Einfluss des Oncotype DX<sup>®</sup> auf die Entscheidung bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom in Deutschland zu bestimmen. Dies erfolgt unter Berücksichtigung des ärztlichen Einflusses auf die Therapieempfehlung. Des Weiteren soll das Vertrauen der Patientinnen in ihre Therapieentscheidung mit Hilfe der Decision Conflict Scale untersucht werden.

## 1.1 Epidemiologie Mammakarzinom

2016 wurden laut dem Robert Koch-Institut 68 950 Neuerkrankungen gemeldet; die relative 5- Jahre Überlebensrate liegt bei 87 %. (1)

Tabelle 1: Epidemiologie Mammakarzinom (1)

	2016	
	Frauen	Männer
<b>Neuerkrankungen</b>	68 950	710
<b>Standardisierte Erkrankungsrate*</b>	112.1	1.1
<b>Sterbefälle</b>	18 570	166
<b>Standardisierte Sterbefälle*</b>	23.4	0.3
<b>5- Jahre Prävalenz</b>	313 500	2600
<b>Relative 5- Jahre- Überlebensrate (2007- 2008)</b>	87 %	77 %

\* je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach Europastandard

## 1.2 Ki-67

Die Expression des Protein Ki-67 steht in Assoziation mit der Zellproliferation. In der Interphase kann das Antigen ausschließlich im Zellkern nachgewiesen werden, während in der Mitose das Protein an der Oberfläche der Chromosomen angelagert wird. Ki-67 ist während allen aktiven Phasen des Zellzyklus (G (1), S, G (2), und Mitose) nachweisbar, fehlt jedoch bei nicht aktiven Zellen (G (0)). (19)

Es ist ein Marker zur Bestimmung der Proliferationsrate einer gegebenen Zellpopulation. Die Fraktion von Ki-67 positiven Tumor-Zellen wird häufig mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung korreliert. Die am besten untersuchten Beispiele im Zusammenhang mit Ki-67 sind das Prostatakarzinom und das Mammakarzinom. Für diese Tumortypen wurde der prognostische Wert für das Überleben und das Rezidivrisiko wiederholt in verschiedenen Analysen nachgewiesen. (19)

## 1.3 HER2/neu Rezeptor

„HER2/neu ist ein membranständiger Rezeptor, der auf der Oberfläche von Tumorzellen überexprimiert werden kann. Der Rezeptor gehört zu den Tyrosinkinase-Rezeptoren“

(20). Eine Indikation für eine Antikörpertherapie ist der Nachweis des HER2/neu Rezeptors.

Bei 20% aller Mammakarzinome zeigte sich eine Überexpression des HER2/neu Rezeptors, welche mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (21). Eine simultane Anti-HER2/neu Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von einem Jahr in Kombination mit einer (neo) adjuvanten Chemotherapie ist der Standard bei HER2/neu positiven Tumoren (9, S. 169). In der beschriebenen Studie waren alle eingeschlossenen Patientinnen HER2/neu negativ. Dies war eines der Einschlusskriterium der vorliegenden Arbeit.

### **1.4 Genexpression**

Zur Feststellung der genetischen Konfiguration wird beim Oncotype DX<sup>®</sup> das qRT-PCR-Verfahren (quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction) angewendet. Je nach Ausprägung der spezifischen 21 Gene wird der Recurrence Score festgelegt. Dieser dient zur Einschätzung des Rezidivrisikos in Abhängigkeit der Therapie. (22)

Das zu Grunde liegende PCR-Verfahren (Polymerase-Kettenreaktion-Verfahren) stellt ein Standardwerkzeug der molekularbiologischen, qualitativen genetischen Untersuchung dar (23, S. 269–270). Durch die Anwendung einer PCR besteht die Möglichkeit, bereits geringe DNA- und RNA Proben zu analysieren (24, S. 51).

Im Gegensatz zu anderen Methoden ist die PCR-Technik in vitro möglich. Wie im Falle des Oncotype DX<sup>®</sup> kann die Methode in Formalin fixiertem, Paraffin eingebettetem Ausgangsmaterial, mit geringen Mengen von Nukleinsäuren, ausgeführt werden.

#### **1.4.1 Oncotype DX<sup>®</sup>**

Durch die Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> und dem nachfolgenden RS Ergebnis kann für Patientinnen mit nodalnegativem Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom und Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom eine Aussage zum individuellen Risiko nach 10 Jahren an einem Fernrezidiv zu erkranken, getroffen werden.

Der Oncotype DX<sup>®</sup> wurde von Genomic Health Incorporated (GHI) in Zusammenarbeit mit der amerikanischen Studiengruppe NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) entwickelt und in die NCCN und ASCO Leitlinien für Brustkrebs aufgenommen (25).

2004 berichteten Paik et al. im New England Journal of Medicine über die Entwicklung des Recurrence Score. (18) Als Erstes wurde eine RT PCR Methode entwickelt, welche in Formalin fixiertes und in Paraffin eingebettetes Gewebe nutzen kann. Im Anschluss wurde ein Satz von 250 Genen identifiziert und 447 Patientendaten von drei unabhängigen Brustkrebsstudien analysiert, einschließlich der Teilnehmerinnen der NSABP Studie B- 20, die allein mit Tamoxifen behandelt wurden. Ziel war es, eine Korrelation zwischen den 250 identifizierten Genen und dem Wiederauftreten der Erkrankung herzustellen. Die Gene mit dem höchsten Krankheitswert wurden für die Evaluierung des RS ausgewählt und mit der höchsten Korrelation im RS aufgenommen. (18) Der Test wurde danach an Tumorproben von Patientinnen ausgeführt, die an der NSABP B-14 Studie teilgenommen hatten, um die Aussagekraft (Validität) des Testes zu untersuchen.

Für die Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> werden ein in Formalin fixierter, in Paraffin eingebetteter Gewebekblock oder -schnitte benötigt (26, S. 243). Der Assay umfasst 16 tumorassoziierte Gene, deren Expression mittels RT-PCR in Relation zu der Expression von fünf Referenzgenen gemessen wird. Daraus wird ein numerischer Rezidivwert oder RS mit Werten zwischen 1 und 100 berechnet. (27)

Das Ergebnis gibt das Risiko für eine Metastasierung und den Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie zur hormonellen Therapie an.

Je höher der RS Wert, desto höher ist das Risiko, an einem systemischen Rezidiv zu erkranken. Die Patientinnen werden in drei Gruppen eingeteilt:

niedriges (<18 Punkte), mittleres (18-30 Punkte) oder hohes Risiko (≥ 31 Punkte).

Bei einem Wert unter 18 Punkten wird eine adjuvante endokrine Therapie empfohlen. Eine adjuvante endokrine Therapie und / oder eine adjuvante Chemotherapie wird bei einem Punktwert zwischen 18 und 30 befürwortet. Chemotherapie und endokrine Therapie werden ab 31 Punkten empfohlen. Des Weiteren wird der Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie für pN0 und pN1 berechnet. Der Test gibt also eine Information zur Prädiktion des Nutzens einer Chemotherapie.

Es besteht die Möglichkeit, den Oncotype DX<sup>®</sup> auch noch nach der Erkrankung anzuwenden, da keine frischen Gewebeproben zur Analyse benötigt werden.

Die nachfolgenden Visualisierungen verdeutlicht den Aufbau des Oncotype DX® mit den herangezogenen Genen:

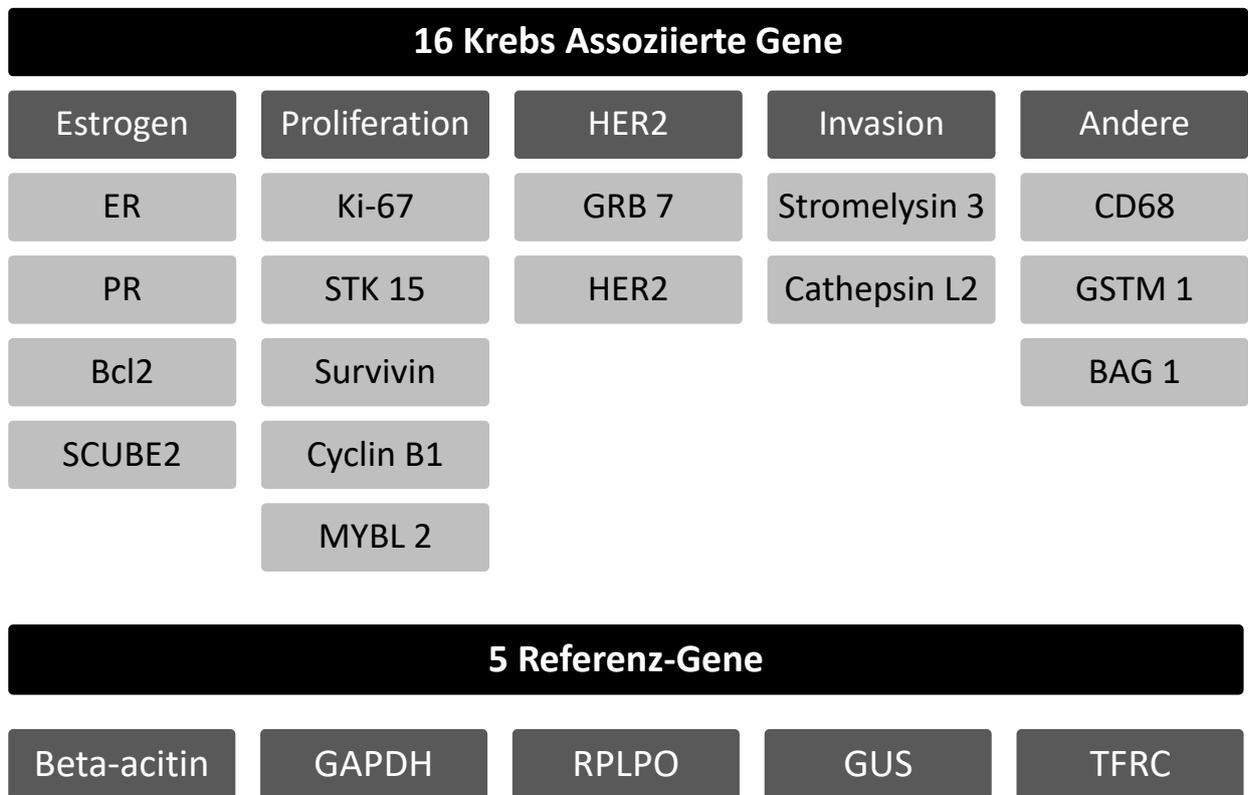


Abbildung 1: Zusammensetzung der Gene zur Berechnung des Recurrence Score (18)

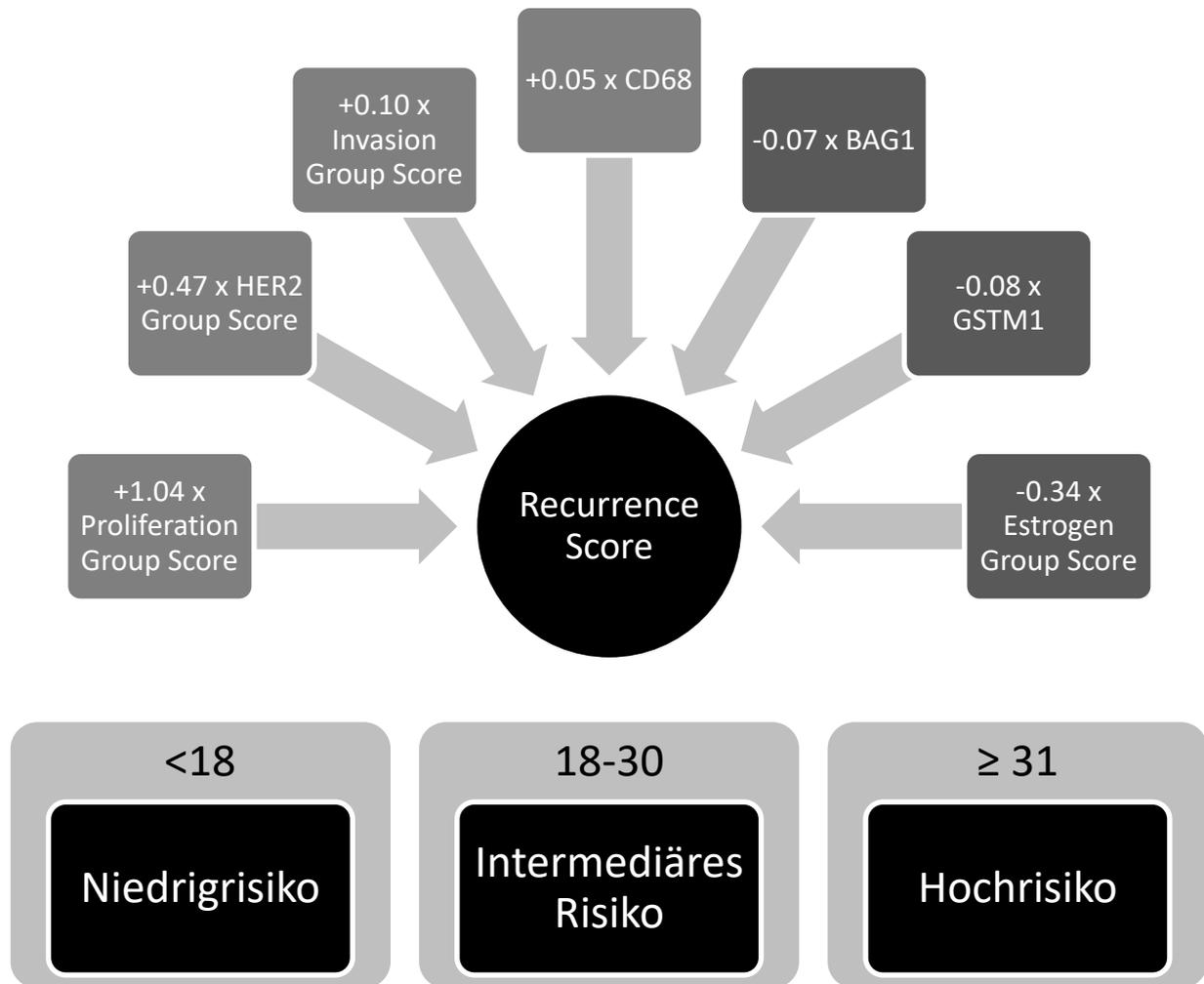


Abbildung 2: Errechnung des RS und Einteilung in Risikoklassen (18)

### 1.4.2 MammaPrint®

Der MammaPrint® ist ein Test, welcher auf der Mikroarray Technologie basiert und 70 Genexpressionsprofile verwendet. Der Test wurde von van't Veer et al. entwickelt und von Agendia vermarktet (Amsterdam, Niederlande). Zur Evaluierung waren zunächst frische Gewebeprobe mit einem Minimum von 30 % malignen Zellen erforderlich. (28) Inzwischen kann dieser Test auch am im Paraffin eingebettetem Gewebe durchgeführt werden.

Zur Analyse wird die RNA-Probe hybridisiert, auf einem Oligonucleotid-Chip aufgebracht, normalisiert und computerbasiert ausgewertet (29).

Es ist ein prognostischer Test für Frauen mit frühem Brustkrebs, die einen N0 Status aufweisen und ER positiv oder negativ sind (30).

Das Testverfahren erlaubt eine Risikoeinschätzung für eine Fernmetastasierung innerhalb der nächsten 5 Jahre, erlaubt aber keine Aussage zur Wirksamkeit adjuvanter Chemo- oder antihormoneller Therapien (17). Er ist damit kein prädiktiver, sondern lediglich ein prognostischer Test.

### **1.4.3 EndoPredict®**

Der EndoPredict® ist ein klinisch validierter Multigentest, der das Risiko für Fernmetastasen bei Frauen mit ER+, HER2/neu negativem Brustkrebs vorhersagt. Außerdem ermittelt das Verfahren Frauen mit Brustkrebs, die durch die alleinige Behandlung mit Tamoxifen eine gute Prognose hinsichtlich des Rezidivrisiko für Fernmetastasen haben.

Die Analyse bezieht acht Informationsgene, drei Referenzgene und ein weiteres Gen ein. Das einzelne Gen misst die DNA in RNA von bioptierten, in Formalin fixierten und in Paraffin eingebettetem Gewebe mittels RT-qPCR. Anschließend wird ein EndoPredict Score (EP) von 0-10 Punkten berechnet.

Patienten mit einem Wert von kleiner oder gleich fünf Punkten haben ein geringes Risiko unter endokriner Therapie an Fernmetastasen zu erkranken. Frauen mit einem Score über fünf weisen dagegen ein hohes Risiko auf. (31)

Zusätzlich können diese Daten zur Genexpression für die einzelne Patientin mit klinischen Daten wie der Tumorgröße und Lymphknotenmetastasierung kombiniert werden. Daraus wird eine weitere Prognosescore errechnet (EPClin). Dieser Test gibt Aussagen zur Prognose von Patientinnen mit einer Tamoxifentherapie und kombiniert als neuer Test die Ergebnisse der Genexpression mit klinischen Daten. Der Test gibt keine Information zum Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie und ist nicht prädiktiv. (31)

### **1.4.4 Prosigna®**

Prosigna® (NanoString Technologies, Seattle, WA; früher bekannt als PAM 50 -Predictor-Analysis of Microarray 50) ist ein Genexpressionstest, der mit Hilfe einer ncounter-Technologie® FFP Tumorproben verarbeitet und 50 Gene bewertet. Der Test kann intrinsische Subtypen (Luminal A, Luminal B, Basal like und HER2/neu angereichert) des Mammakarzinoms identifizieren. (32)

Unter Berücksichtigung der Tumorgröße und des Lymphknotenstatus wird ein Risk of Recurrence Score (ROR) gebildet, der das Risiko für Fernmetastasen innerhalb von 10 Jahren vorhersagen kann. Es erfolgt die Einteilung in drei Risikogruppen (niedrig 0–10 %; mittel, 11–20 %; hoch > 20 %).

Der Test wurde 2013 von der U.S. Food and Drug Administration als Prognosemarker zugelassen. (33)

### 1.4.5 Vergleich von Genexpressionstests

In der Tabelle 2 erfolgt eine zusammenfassende Übersicht über die verschiedenen Genexpressionstests.

**Tabelle 2: Vergleich Oncotype DX®, MammaPrint®, Endopredict®, Prosigna® (11)**

<b>Signatur</b>	<b>21-Gen Recurrence Score</b>	<b>70-Gen Assay</b>	<b>8-Gen Signatur</b>	<b>PAM 50</b>
<b>Produktname</b>	Oncotype DX®	MammaPrint®	Endopredict®	Prosigna®
<b>Technik</b>	qRT- PCR	RNA- Microarray	q-RT-PCR	Direkte Hybridisierung (nCounter®)
<b>Patientenziel- gruppe</b>	N-/N+, ER + endokrine Therapie	N-/N+, < 70 Jahre	(prä-) postmenopausal N-/N+, ER +, HER2 – endokrine Therapie	postmenopausal N-/N+, ER +, HER2 – endokrine Therapie
<b>Gewebeprobe</b>	Formalin fixiertes Paraffinmaterial	Frischgewebe (technische Validierung für FFP verfügbar)	Formalin fixiertes Paraffinmaterial	Formalin fixiertes Paraffinmaterial
<b>Aussage/ Nutzen einer Chemotherapie</b>	Rezidivrisiko Prädiktion des Nutzens einer zusätzlichen Chemotherapie	Prognose schlecht validiert	Prognose nicht angezeigt	Prognose nicht angezeigt
<b>Risiko- klassifikation</b>	Recurrence Score niedriges- mittleres – hohes Risiko	niedriges-hohes Risiko	niedriges-hohes Risiko	ROR niedriges-mittleres– hohes Risiko Subtypen

## 2 Stichprobe und Methode

### 2.1 Studienziele

Die deutsche Decision Impact Studie ist eine prospektive, nicht randomisierte und multizentrisch klinische Studie in Deutschland und untersucht als primäres Studienziel den Einfluss des RS Ergebnisses des Oncotype DX<sup>®</sup> auf die Therapieempfehlung von behandelnden Ärzten. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Juni 2010 bis Juli 2011 unter Erhaltung der Datenschutzbestimmung. Alle Patientinnen erhielten ein ärztliches Aufklärungsgespräch vor Studienbeginn und haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme gegeben. Die Studie wurde in 15 verschiedenen deutschen Zentren durchgeführt. Die klinische Prüfung wurde von der Ethik-Kommission der einzelnen Bundesländer bewilligt, Landesärztekammer Hessen (MC 124/2010), Universität Rostock (A 2010 55), Klinikum der Universität München (Projektnummer 114-10), Ärztekammer Niedersachsen (RI/232/2010), Ethikkommission der medizinischen Fakultät Heidelberg (S-415/2010), Ethikkommission der Ärztekammer Berlin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (92/10), Ärztekammer Hamburg (MC-181/10), Ärztekammer Baden-Württemberg (B-F-2010-029), Ärztekammer Nordrhein (2010263) und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (B261/10).

Weitere sekundäre Studienziele sind:

- Untersuchung des Level of Confidence der behandelnden Ärzte bezüglich der Therapieempfehlung, also der Grad an Vertrauen der Ärzte in die Therapieempfehlung vor und nach Erhalt des Recurrence Score Ergebnis
- Untersuchung des Anteils der tatsächlich verabreichten Therapie in Relation zur empfohlenen Therapie
- Untersuchung des RS-Ergebnis auf die Zufriedenheit und das Vertrauen der Patienten in ihre Therapiewahl
- Dokumentation von Daten zur Charakterisierung des Patientenkollektivs

Bei allen Arbeitsschritten, die zur Erstellung dieser Dissertation notwendig waren, wurden die Grundsätze der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis eingehalten.

## 2.2 Studienkollektiv und Definition der Stichprobe

Die untersuchte Stichprobe umfasste Frauen, die an einem Hormonrezeptor positiven, HER2/neu negativen Tumor und operablem Mammakarzinom mit histologisch negativem Lymphknotenbefall oder positivem Befall von einem bis drei Lymphknoten erkrankten. Des Weiteren durften keine Kontraindikationen für eine Chemotherapie bestehen. 379 Patientinnen (siehe Tabelle 3) in 15 deutschen Zentren wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten in die Studie aufgenommen, wovon 366 Frauen eingeschlossen werden konnten. (siehe Tabelle 4)

Die größten Fallzahlen wurden im Rotkreuzkrankenhaus in München mit 72 Patientinnen (19,7 %) bestimmt, gefolgt vom Luisenkrankenhaus in Düsseldorf mit 54 Patientinnen (14,8 %) und der Klinik Essen Mitte mit 50 Patientinnen (13,7 %). Die übrigen 190 Frauen (51,8 %) verteilten sich auf die anderen 12 Studienzentren.

**Tabelle 3: Gesamtzahl der Patientinnen**

Studiencenter	n	%
Sankt Gertrauden Krankenhaus, Berlin	34	9,0
Universitätsklinikum, Magdeburg	12	3,2
Universitätsklinikum, Kiel	6	1,6
Rotkreuzklinikum, München	73	19,3
Mammazentrum, Hamburg	21	5,5
Eilenriedeklinik, Hannover	8	2,1
Klinikum, Offenbach	7	1,8
Universitätsklinikum, Frankfurt	3	0,8
Klinikum, Esslingen	36	9,5
Kliniken Essen Mitte, Essen	51	13,5
Universitätsklinikum, Rostock	15	4,0
Luisenkrankenhaus, Düsseldorf	55	14,5
Universität, Heidelberg	20	5,3
Krankenhaus Holweide, Köln	32	8,4
Universitätsklinikum, Hamburg	6	1,6
<b>Total</b>	<b>379</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 4: Alle evaluierten Patientinnen

Studiencenter	n	%
Sankt Gertrauden- Krankenhaus, Berlin	33	9,0
Universitätsklinikum, Magdeburg	12	3,3
Universitätsklinikum, Kiel	5	1,4
Rotkreuzkrankenhaus, München	72	19,7
Mammazentrum, Hamburg	20	5,5
Eilenriedeklinik, Hannover	8	2,2
Klinikum Offenbach	7	1,9
Universitätsklinikum, Frankfurt	2	0,5
Klinikum Esslingen	35	9,6
Kliniken Essen Mitte, Essen	50	13,7
Universitätsklinikum, Rostock	14	3,8
Luisenkrankenhaus, Düsseldorf	54	14,8
Universität, Heidelberg	20	5,5
Krankenhaus Holweide, Köln	29	7,9
Universitätsklinikum, Hamburg	5	1,4
<b>Total</b>	<b>366</b>	<b>100,0</b>

Das mediane Alter der Patientinnen betrug 56 Jahre. 118 Teilnehmerinnen bildeten den Hauptteil der Studie mit einem Alter zwischen 60 und 69 Jahren. Danach folgte die Altersklasse der 50 – 59 jährigen mit einem Anteil von 105 Frauen. Außerdem nahmen 101 Frauen zwischen 40 - 49 Jahren an der Studie teil.

15 Frauen waren jünger als 40 Jahre und 40 Frauen älter als 69 Jahre. Nachdem sich die Patientinnen der Operation unterzogen hatten, wurde der Oncotype DX® angewendet.

## 2.3 Einschlusskriterien

- Patientinnen über dem 18. Lebensjahr
- Operables Mammakarzinom mit histologisch negativem Lymphknotenbefall oder positivem Befall von einem bis drei Lymphknoten (Immunhistochemisch und / oder FISH)
- HER2/neu negativer Tumor
- Nachweis von Östrogenrezeptoren im Tumorgewebe
- Tumor größer als ein Zentimeter (T1, T2, T3 ausgenommen Tumore mit Hautbefall) oder kleiner als ein Zentimeter, wenn ein oder mehrere histologisch ungünstige Merkmale (z.B. lymphovaskulärer Befall, positiv p53) gegeben sind
- Patientinnen müssen in der Lage sein, sowohl die schriftliche Einwilligung als auch Antworten auf die schriftlich gestellten Fragen zu geben
- Patientinnen im guten Allgemeinzustand (PS ECOG  $\leq$  1 oder Karnofsky  $>$  70 und keine Kontraindikation für eine zusätzliche erforderliche systemische Chemotherapie neben der adjuvanten Hormontherapie)
- der behandelnde Arzt ist grundsätzlich bereit, die getroffene Therapieentscheidung zu überdenken

## 2.4 Ausschlusskriterien

- ER negativer Tumor
- HER2/neu positiver Tumor
- Nachweis von Fernmetastasen
- Patientinnen, die nicht in der Lage sind, ihre schriftliche Einwilligung zu geben
- Patientinnen mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 2, 3, 4 oder Karnofsky Index  $<$  70), bei denen eine adjuvante Chemotherapie oder Hormontherapie kontraindiziert wäre
- Schwangerschaft oder eine andere Kontraindikation für eine adjuvante Chemotherapie oder Hormontherapie
- Patientinnen mit einer akuten psychischen Erkrankung, die mit der Fähigkeit der Studienteilnahme nicht vereinbar ist

- der behandelnde Arzt ist grundsätzlich nicht bereit, seine Therapieentscheidung zu überdenken

## 2.5 Karnofsky Index

Mit Hilfe des Karnofsky - Index bzw. des ECOG Leistungsstatus kann eine Einschätzung der Patienten vorgenommen werden, ob deren Allgemeinzustand eine Verabreichung einer systemischen Chemotherapie erlaubt (2). (in Bezug auf Tabelle 5)

Der Karnofsky - Index wurde 1949 von David A. Karnofsky entwickelt und ist ein gängiges Verfahren zur Einschätzung des Allgemeinzustandes bei Tumorpatienten (3).

**Tabelle 5: Karnofsky Index zur Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten (3)**

Punkte	Beschreibung
100	normale Aktivität, keine Beschwerden, keine manifeste Tumorerkrankung
90	normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	normale Aktivität nur unter Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Unfähigkeit zu normaler Aktivität oder Arbeit, selbständige Versorgung
60	gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehend Selbstversorgung möglich
50	ständige Unterstützung und Pflege, häufig ärztliche Hilfe notwendig
40	überwiegend Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	dauernd Bettlägerig, geschulte Pflege notwendig
20	schwer krank, Hospitalisierung notwendig, aktive supportive Pflege notwendig
10	Moribund

## 2.6 ECOG Performance Status

Die ECOG Leistungsskala wurde 1982 von der Eastern Cooperative Oncology Group entwickelt und dient ebenfalls der Bewertung der Leistungsfähigkeit, Mobilität und Aktivitätszustands von Tumorpatienten (siehe Tabelle 6) (34, S. 367).

Tabelle 6: ECOG Leistungsskala (34, S. 367)

Punkte	Beschreibung	Karnofsky-Vergleich
0	normale Leistungsfähigkeit und Aktivität	100-90
1	Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig, leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich	80-70
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, < 50% der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	60-50
3	nur begrenzte Selbstversorgung möglich, > 50% der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	40-30
4	ständig bettlägerig und pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich	20-10
5	Tod	0

## 2.7 Studienablauf

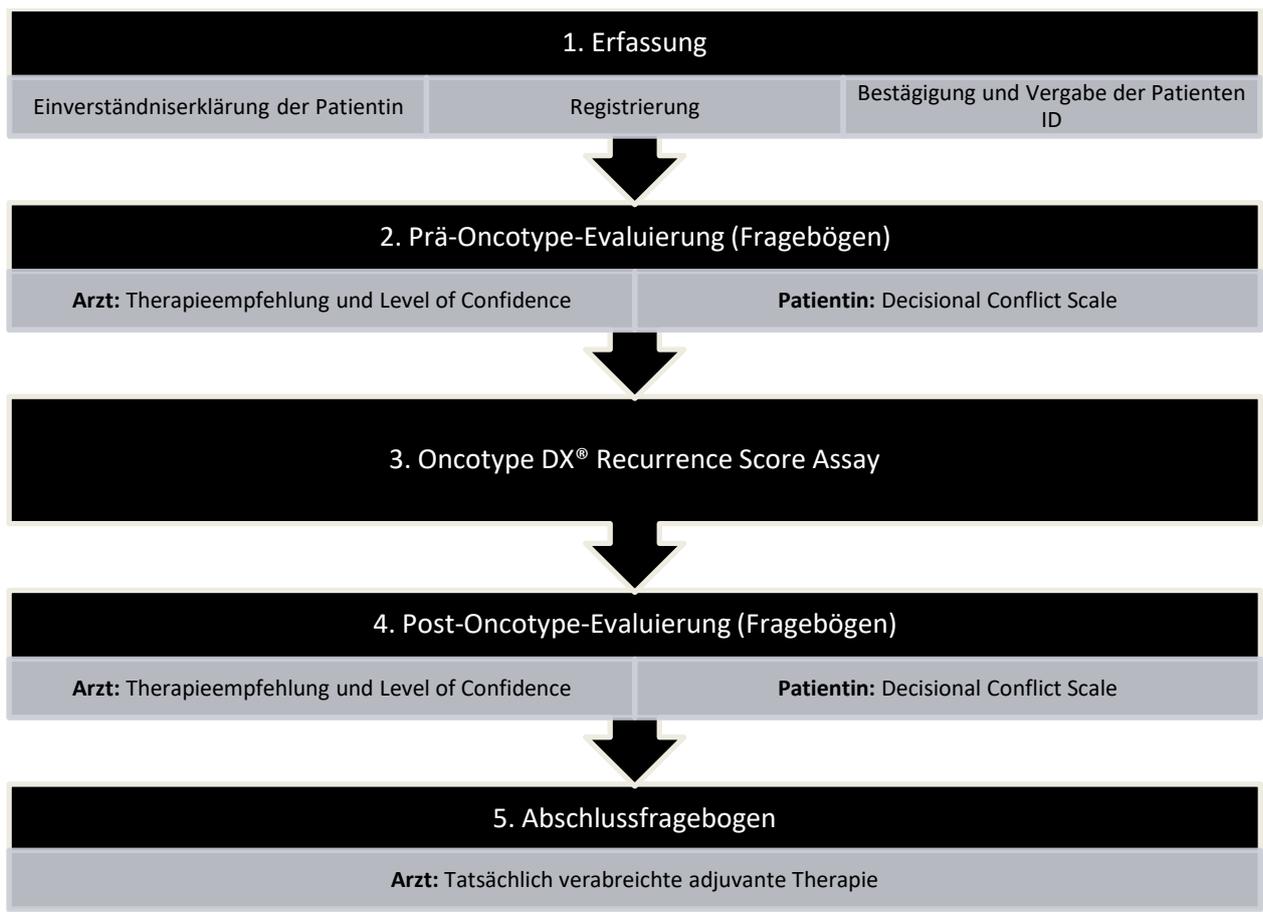


Abbildung 3: Studienablauf (35)

Vor der Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> und nach Erhalt der individuellen Ergebnisse wurden sowohl die Patientinnen als auch die behandelnden Ärzte aufgefordert, unabhängig voneinander, standardisierte Fragebögen zu beantworten. Auf Patientenseite wurde ein standardisierter Fragebogen mit 16 skalierten Antworten zur Zufriedenheit und zum Vertrauen hinsichtlich des Therapieentscheidungsprozesses erhoben.

Als Erstes fand eine Meinungserhebung vor der Oncotype DX<sup>®</sup> Testung bezüglich der Therapieempfehlung und „Level of Confidence“ des behandelnden Arztes mittels eines Prä-Oncotype DX<sup>®</sup> Fragebogens statt. Eine Erhebung des Prä-Oncotype DX<sup>®</sup> Status bezüglich des Vertrauens und der Zufriedenheit mit dem Therapieentscheidungsprozess der Patientin ist mittels des Prä- Oncotype DX<sup>®</sup> Decisional Conflict Score Fragebogens durchgeführt worden.

Danach folgte die Durchführung des Recurrence Score Assays Oncotype DX<sup>®</sup> und die Besprechung des Oncotype DX<sup>®</sup> Testergebnisses. Im Anschluss fand eine Erhebung des Post-Oncotype DX<sup>®</sup> Status bezüglich der Therapieempfehlung und „Level of Confidence“ des behandelnden Arztes mittels Post-Oncotype DX<sup>®</sup> Fragebögen statt.

Das Vertrauen und die Zufriedenheit mit dem Therapieentscheidungsprozess der Patientinnen wurde mit Hilfe eines Post-Oncotype DX<sup>®</sup> Decisional Conflict Score Fragebogens erhoben. Am Ende wurden die tatsächlich ausgewählten adjuvanten Therapieoptionen auf einem Abschlussfragebogen dokumentiert.

### **3 Aufbau des Patientinnen-Fragebogens (Decision Conflict Scale)**

Die Patientinnen wurden aufgefordert, vor und nach der Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> einen standardisierten Fragebogen auszufüllen. (Anhang 6 und 7)

Die Decision Conflict Scale (DCS) misst die subjektive Wahrnehmung über eine Entscheidungsfindung und ob eine Beeinflussung bezüglich einer Therapieentscheidung stattgefunden hat (36).

Der Bogen enthält 16 Fragen mit skalierenden Antworten zur Entscheidungsfindung, Vertrauen und Zufriedenheit in den Behandlungsprozess. Die Frauen sollten während der

Beantwortung der Fragen ihre gegenwärtigen Gefühle über die Entscheidung zum Ausdruck bringen. Es gab verschiedene Antwortmöglichkeiten: Stimme völlig zu, Stimme zu, Weder noch, Stimme nicht zu und Stimme überhaupt nicht zu. Bei der Beantwortung der Fragen wurden die Patientinnen aufgefordert, sich mit der Erkrankung und den Möglichkeiten der Behandlung auseinanderzusetzen. Des Weiteren werden fünf Aussagen der Entscheidungsfindung, von trifft vollständig zu bis trifft überhaupt nicht zu, gemessen und es konnten zwischen 16 bis 80 Punkte erreicht werden. 16 Punkte beschreiben ein hohes Vertrauen in die eigene Entscheidungsfindung, wohingegen 80 Punkte ein sehr niedriges Vertrauen in die Entscheidungsfindung zeigen. (36)

### **4 Aufbau des ärztlichen Fragebogens**

Auch die Ärzte wurden im Rahmen der Studie aufgefordert, einen Fragebogen vor und nach der Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> auszufüllen.

Inhaltlich ging es vor der Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> um die Beantwortung zu Aspekten möglicher Therapieoptionen, Sicherheit in die eigene Entscheidung und Angaben zur Medikation.

Die Fragen, die nach Einsatz des Oncotype DX<sup>®</sup> von dem jeweiligen behandelnden Arzt beantwortet werden sollten, zielten auf die Therapieempfehlung unter Berücksichtigung des ermittelten Ergebnisses sowie auf die Auswertung mit der Patientin ab.

Es wurden bei beiden Fragebögen die Zentrumsnummer, die Prüfarztnummer und die Patienten-ID auf dem Bogen vermerkt sowie das Datum, an dem der Fragebogen bearbeitet wurde, um so die Anonymität zu gewährleisten.

1. Welche Therapieoptionen wurden heute mit der Patientin besprochen?  
Beobachtung, Chemotherapie, Bestrahlung, Kombinationstherapie oder andere
2. Welche Therapieoption würden Sie der Patientin heute empfehlen?  
Beobachtung, Chemotherapie, Bestrahlung, Kombinationstherapie oder andere

3. Wie sicher sind Sie in Ihrer Empfehlung? Geben Sie Ihren „Level of Confidence“, also den Grad an Vertrauen in die Therapieempfehlung an?  
Absolut, Hoch, Mittel, Niedrig, Minimal

Spezifikation der empfohlenen Chemotherapie mit Angabe der Medikamente, Anzahl der Zyklen, mg/m<sup>2</sup>, mg/kg, Applikationen/ Zyklen und/ oder Spezifikation der empfohlenen Hormontherapie mit Angabe zum Medikament, Dosis, Behandlungsdauer in Jahren

1. Haben Sie das Ergebnis der Oncotype DX<sup>®</sup> Assays mit der Patientin besprochen? Ja/ Nein
2. Welche Therapieoption würden Sie der Patientin heute nach Kenntnis des Testergebnisses empfehlen? Beobachtung, Chemotherapie, Bestrahlung, Kombinationstherapie oder andere
3. Wie sicher sind Sie sich in Ihrer Empfehlung? Geben Sie Ihren „Level of Confidence“ also den Grad des Vertrauens in Ihre Therapieempfehlung an? Absolut, Hoch, Mittel, Niedrig, Minimal, eventuell ergänzende Kommentare

Die Spezifikation der empfohlenen Chemotherapie mit Angabe der Medikamente, Anzahl der Zyklen, mg/m<sup>2</sup>, mg/kg, Applikationen/ Zyklen und/ oder Spezifikation der empfohlenen Hormontherapie mit Angabe zum Medikament, Dosis, Behandlungsdauer in Jahren wurden erhoben.

Nach der Festlegung der Behandlungsmöglichkeiten der Patientinnen wurden die behandelnden Ärzte aufgefordert, einen Abschlussfragebogen zu beantworten, der sich hauptsächlich mit der tatsächlich verabreichten Therapie und einer eventuellen Abweichung von der ursprünglich gewählten Option beschäftigt.

1. Welche adjuvante Therapie erhielt die Patientin tatsächlich?  
Beobachtung, Chemotherapie, Bestrahlung, Kombinationstherapie oder andere
2. Unterschied sich die der Patientin tatsächlich verabreichte Therapie von der von Ihnen nach dem Oncotype DX<sup>®</sup> Testergebnis empfohlenen? Nein/  
Ja
3. Was war der Grund für die Änderung?

Wunsch der Patientin, andere Spezifikation der empfohlenen Chemotherapie mit Angabe der Medikamente, Anzahl der Zyklen, mg/m<sup>2</sup>, mg/kg, Applikationen/ Zyklen und/ oder Spezifikation der empfohlenen Hormontherapie mit Angabe zum Medikament, Dosis, Behandlungsdauer in Jahren

## 5 Statistik

Nachdem alle Datensätze vorlagen, wurden die Ergebnisse von der Firma ClinAssess anhand der SAS<sup>®</sup> Version 9.2 berechnet und doppelt geprüft. Der zugrunde liegende statistische Analyseplan (SAP) wurde am 06. Mai 2011 abgeschlossen.

Die Bewertung der Endpunkte wurde für alle eingeschlossenen Patienten und nach vordefinierten Untergruppen (N0/ N+, niedrige, mittlere und hohe RS-Risikogruppe) durchgeführt und umfasst Vergleiche vor und nach dem Oncotype DX<sup>®</sup> Ergebnis. Änderungsraten werden mit 95 %-Konfidenzintervallen angegeben, die nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet wurden.

Die Daten zum Vertrauen der Ärzte vor und nach dem Test wurden tabellarisch aufgeführt und mit Hilfe des McNemar-Tests zu dichotomisierten Werten verglichen (absolutes und hohes Vertrauen in hohes und niedriges Vertrauen, Zwischenstufen traten nicht auf).

Ein T-Test mit gepaarten Stichproben wurde verwendet, um die Signifikanz des Wechsels von vor und nach dem Test der Mittelwerte für die gesamte Decision Conflict Scale zu bestimmen.

Anhand des Chi Quadrat Tests wurde zur Einstufung der Signifikanz aus dem Fragebogen Level of Confidence der p- Wert errechnet.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Fallzahl

Es wurden 379 Patientinnen zwischen Juni 2010 und April 2011 in die Decision Impact Studie aufgenommen. Bei acht Patientinnen fehlte der RS und die Therapieempfehlung nach der Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup>, in vier Fällen fehlte der RS und bei einer Patientin fehlte sowohl der RS als auch die Therapieempfehlung und die Patientin wies zudem keinen HER2/neu negativen Status auf, welches ein Ausschlusskriterium war. Insgesamt konnten 366 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden.

Von 366 (100 %) eingeschlossenen Patientinnen waren 244 Frauen (66,7 %) an einem Lymphknoten negativen (N0) Mammakarzinom und 122 (33,3 %) an einem Lymphknoten positiven (N+) Mammakarzinom erkrankt.

#### 6.1.1 Tumorstadium nach TNM Klassifikation

Die Tumoranamnese fand mit Hilfe der TNM (T= Tumor, N= Nodes, M= Metastasis) Klassifikation für Brustkrebs statt, entsprechend der S 3 Leitlinie Mammakarzinom 2008. (37, S. 207) Die Verteilung ist in Tabelle 7, 8 und Tabelle 9 zu sehen:

Tabelle 7: Tumorstadium

T	Gesamtheit n 366 (100 %)	N0 n 244 (100 %)	N+ n 122 (100 %)
1	221 (60,4 %)	155 (63,5 %)	66 (54,1 %)
2	130 (35,5 %)	81 (33,2 %)	49 (40,2 %)
3	13 (3,6 %)	7 (2,9 %)	6 (4,9 %)
4	1 (0,3 %)	1 (0,4 %)	
Tis	1 (0,3 %)		1 (0,8 %)

Tabelle 8: Lymphknoten

N	Gesamtheit n 366 (100 %)	N0 n 244 (100 %)	N+ n 122 (100 %)
0	245 (66,9 %)	244 (100 %)	1 (0,8 %)
1	121 (33,1 %)	0	121 (99,2 %)

**Tabelle 9: Metastasen**

<b>M</b>	<b>Gesamtheit n 366 (100 %)</b>	<b>N0 n 244 (100 %)</b>	<b>N+ n 122 (100 %)</b>
<b>Missing</b>	1 (0,3 %)	1 (0,4 %)	
<b>0</b>	293 (80,1 %)	183 (75,0 %)	110 (90,2 %)
<b>X</b>	72 (19,7 %)	60 (24,6 %)	12 (9,8 %)

### 6.1.2 Tumorgrading

Die Einteilung der Tumordifferenzierung erfolgt nach Bloom und Richardson (1957) (38, S. 37).

G1 - gute Differenzierung

G2 - mäßige Differenzierung

G3 - schlechte Differenzierung

G4 - Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

Im Tumorgrading zeigten sich bei 52 Patientinnen (14,2 %) eine gute, bei 281 Patientinnen (76,8 %) eine mäßige und bei 33 Patientinnen (9,0 %) eine schlechte Tumordifferenzierung.

### 6.1.3 Tumorgröße

Bei 201 Frauen (54,9 %) stellte sich eine Tumorgröße unter 2 cm dar. 165 Frauen (45,1 %) zeigten eine Tumorgröße von über 2 cm.

### 6.1.4 Lymphknotenstatus

Operativ wurden den Patientinnen ein bis 32 Lymphknoten entfernt. Über die Hälfte der Frauen hatte einen Lymphknoten negativen Status (n= 244, 66,7 %) und ein Drittel (n = 122, 33,3 %) war Lymphknoten positiv.

275 Frauen (75,1 %) erhielten eine Sentinellymphknotendissektion und 49 Frauen (13,4 %) eine axilliäre Lymphknotendissektion. 42 Patientinnen (11,5 %) erhielten sowohl eine Sentinellymphknotendissektion als auch eine axilliäre Lymphknotendissektionen. Bei 306 Patientinnen (83,6 %) konnte keine lymphovaskuläre Beteiligung nachgewiesen

werden. Eine lymphovaskuläre Invasion fand sich bei 59 Patientinnen (16,1 %) und bei einer Patientin (0,3 %) konnten die Daten nicht ausgewertet werden.

### **6.1.5 Hormonrezeptorstatus**

Die Patientinnen wurden vor der Nutzung des Oncotype DX<sup>®</sup> einer Hormonrezeptoranalyse mittels immunhistologischer Bestimmung unterzogen. Alle Frauen (366; 100 %) waren ER positiv und HER2/neu negativ (Einschlusskriterien). 326 Patientinnen (89,1 %) waren Progesteronrezeptor positiv und 40 Patientinnen Progesteronrezeptor (10,9 %) negativ.

Der Hormonrezeptorstatus (ER, PR, HER2/neu Status) wurde anhand einer immunhistologischen Untersuchung festgelegt und im Zuge der Oncotype DX<sup>®</sup> Studie verifiziert. 360 Frauen (98,4 %) waren sowohl in der Immunhistologie als auch im Oncotype DX<sup>®</sup> Test ER+, bei vier Frauen (1,1 %) fand keine Übereinstimmung der Testergebnisse (immunhistologisch ER+, Oncotype DX<sup>®</sup> ER-) statt. Zwei Proben (0,5 %) konnten nicht verglichen werden. Von den nodalpositiven Frauen n= 122 (100 %) fand bei allen eine Übereinstimmung der Testergebnisse statt sowie bei 238 nodalnegativen Patientinnen (97,5 %). Die o.g. sechs Proben (4,4 %) ohne Übereinstimmung stammten jeweils von nodalnegativen Patienten.

18 Frauen (4,9 %) wiesen sowohl in der Immunhistologie als auch im Oncotype DX<sup>®</sup> einen negativen PR-Status auf, davon waren zehn Patientinnen (4,1 %) N0 und acht Frauen (6,6 %) N+. Insgesamt konnte bei 299 Frauen (81,7 %) in der Immunhistologie und im Oncotype DX<sup>®</sup> ein positiver PR nachgewiesen werden, davon waren 199 Frauen (81,6 %) N0 und 100 Frauen (82,0 %) N+. Bei 47 Gewebeproben (13,4 %) stimmte die Immunhistologie nicht mit dem Ergebnis des Oncotype DX<sup>®</sup> überein. (n= 35 N0, 14,4 % und n= 14 N+, 11,5 %)

22 Proben (6,0 %) wiesen in der Immunhistologie einen negativen PR auf und im Oncotype DX<sup>®</sup> einen positiven PR Status und 26 Proben (7,1 %) waren in der Immunhistologie positiv und im Oncotype DX<sup>®</sup> negativ. Bei einer Probe (0,3 %) konnte kein Vergleich gezogen werden.

Der HER2/neu Status stimmte bei 358 Gewebeproben (97,8 %) sowohl in der Immunhistologie als auch im Oncotype DX<sup>®</sup> überein, davon waren 241 Frauen (98,8 %)

N0 und 117 (95,9 %) N+. Fünf Proben (1,4 %) waren HER2/neu negativ und konnten im Oncotype DX<sup>®</sup> nicht nachgewiesen werden (n= 2 N0, 0,8 % und n= 3 N+, 2,5 %). In zwei Fällen (0,5 %) gab es keine Übereinstimmung im Vergleich Immunhistologie und Oncotype DX<sup>®</sup> (n= 2 N+, 1,6 %) und eine Probe (0,3 %) konnte nicht verwertet werden (n=1 N0, 0,4 %).

### 6.1.6 Recurrence Score

In der Gesamtheit wiesen 198 Frauen (54,1 %) einen niedrigen (0-17 Punkte), 139 Frauen (38,0 %) einen mittleren (18-30 Punkte) und 29 Frauen (7,9 %) einen hohen RS ( $\geq 31$  Punkte) auf.

Von 244 N0 Patientinnen hatten 131 Frauen (53,7 %) einen niedrigen, 95 Frauen (38,9 %) einen mittleren und 18 Patientinnen (7,4 %) einen hohen RS. 67 Frauen (54,9 %) der N+ betroffenen Patientinnen zeigten einen niedrigen, 44 Frauen (36,1 %) einen mittleren und 11 Frauen (9,1 %) einen hohen RS auf. Eine Visualisierung der Ergebnisse des RS erfolgt in Tabelle 10.

**Tabelle 10: Einteilung des RS in niedriges, mittleres und hohes Rezidivrisiko**

RS	Insgesamt		N 0		N +	
<b>Niedriges Risiko</b>	198	(54,1 %)	131	(53,7 %)	67	(54,9 %)
<b>Mittleres Risiko</b>	139	(38,0 %)	95	(38,9 %)	44	(36,1 %)
<b>Hohes Risiko</b>	29	(7,9 %)	18	(7,4 %)	11	(9,1 %)
<b>Total</b>	366	(100 %)	244	(100 %)	122	(100 %)

### 6.1.7 Zytostatikatherapie

Vor der Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> erhielten 209 Patientinnen (57,1 %) eine Behandlungsempfehlung für eine kombinierte oder alleinige Zytostatikatherapie. Nach der Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> wurde für 171 Patientinnen (46,7 %) eine Zytostatikatherapie empfohlen. Die Empfehlung für eine Chemotherapeutikagabe nahm während der Studie und mit Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> ab. Die Mehrzahl der Patientinnen, bei denen eine Chemotherapie indiziert war, erhielt eine Anthrazyklin- und Cyclophosphamidhaltige Polychemotherapie. Eine Darstellung der Empfehlung vor und nach Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> erfolgt in Tabelle 11.

Tabelle 11: Empfehlung einer Zytostatikatherapie vor und nach Durchführung des Oncotype DX®

Gesamtheit der Patientinnen (n=366) Empfehlung der Zytostatikatherapie	vor der Anwendung des Oncotype DX®	nach Durchführung des Oncotype DX®
Patientinnen mit Zytostatikatherapie	209 (57,1 %)	171 (46,7 %)
Cyclophosphamid	207 (56,6 %)	169 (46,2 %)
Epirubicin	149 (40,7 %)	113 (30,9 %)
Docetaxel	128 (35,0 %)	110 (30,1 %)
Fluorouracil	127 (34,7 %)	99 (27,0 %)
Doxorubicin	36 (9,8 %)	26 (7,1 %)
Paclitaxel	11 (3,0 %)	8 (2,2 %)
Carboplatin	0	1 (0,3 %)
Trastuzumab	0	1 (0,3 %)

### 6.1.8 Hormontherapie

Von 366 eingeschlossenen Frauen (100 %) erhielten 352 Patientinnen (96,2 %) vor der Durchführung des Oncotype DX® die Empfehlung für eine Hormontherapie. Nach der Anwendung des Tests wurde eine Hormontherapie für 355 Patientinnen (97,0 %) empfohlen.

Tabelle 12: Empfehlung einer Hormontherapie vor und nach Durchführung des Oncotype DX®

Gesamtheit der Patientinnen n = 366	vor der Anwendung des Oncotype DX®	nach der Durchführung des Oncotype DX®
Patientinnen mit Hormontherapie	352 (96,2 %)	355 (97,0 %)
Tamoxifen	224 (61,2 %)	225 (61,5 %)
Letrozol	116 (31,7 %)	108 (29,5 %)
Anastrozol	59 (16,1 %)	67 (18,3 %)
Enzymhemmer	63 (17,2 %)	68 (18,6 %)
Goserelin	23 (6,3 %)	26 (7,1 %)
Zoledronic acid	9 (2,5 %)	9 (2,5 %)

<b>Gonadotropin releasing Hormone</b>	1 (0,3 %)	4 (1,1 %)
---------------------------------------	-----------	-----------

## 6.2 Behandlungsempfehlung vor der Anwendung des Oncotype DX®

Vor der Durchführung des Oncotype DX® wurden verschiedene Therapieoptionen für die Patientinnen ausgesprochen. Zwei Frauen wurde eine alleinige chemotherapeutische Behandlung empfohlen und 155 Patientinnen (42,4 %) eine alleinige Hormontherapie.

Eine kombinierte Therapie aus Chemo- und Hormontherapie wurde für 207 Frauen (56,6 %) befürwortet. (siehe Tabelle 13)

Tabelle 13: Therapieempfehlung vor der Durchführung des Oncotype DX®

<b>alle Patientinnen</b>	<b>Gesamtheit n = 366</b>	<b>NO n = 244</b>	<b>N+ n = 122</b>
<b>Beobachtung (keine Therapie)</b>	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)
<b>Chemotherapie</b>	2 (0,5 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)
<b>Hormontherapie</b>	155 (42,4 %)	127 (52,0 %)	28 (23,0 %)
<b>Kombinationstherapie</b>	207 (56,6 %)	115 (47,2 %)	92 (75,4 %)

## 6.3 Behandlungsempfehlung nach der Anwendung des Oncotype DX®

Nach der Durchführung des Oncotype DX® wurden verschiedene Therapieänderungen für die Patientinnen empfohlen. Eine Frau sollte sich einer alleinigen Chemotherapie unterziehen und 196 (53,6 %) Patientinnen eine alleinige Hormontherapie erhalten. Eine kombinierte Therapie aus Chemo- und Hormontherapie wurde 169 Frauen (46,2 %) angeraten. Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 14.

## Ergebnisse

**Tabelle 14: Therapieempfehlung nach der Durchführung des Oncotype DX®**

alle Patientinnen	Gesamtheit n =	N0 n = 244	N+ n =122
Chemotherapie	1 (0,3 %)	1 (0,4 %)	0 (0 %)
Hormontherapie	196 (53,6 %)	144 (59,0 %)	52 (42,6 %)
Kombinationstherapie	169 (46,2 %)	99 (40,5 %)	70 (57,4 %)

In Bezug auf die Tabelle 15 änderte sich die zu Anfang empfohlene Therapie bei insgesamt 121 Patientinnen (33,1%), davon waren 74 Frauen N0 (30,3 %) und 47 N+ (38,5 %). Bei 245 (66,9 %) Patientinnen blieb die empfohlene Therapie bestehen.

Nach der Durchführung des Tests wurde die Empfehlung für ein Zytostatikum für knapp jede fünfte Patientin zurückgenommen.

**Tabelle 15: Änderungsrate der Therapieempfehlung nach dem Oncotype DX® insgesamt**

	Gesamtheit n= 366	N0 n=244	N+ n=122
Kein Wechsel	245 (66,9 %)	170 (69,7 %)	75 (61,5 %)
Änderung der Therapieempfehlung	121 (33,1 %)	74 (30,3 %)	47 (38,5 %)
HT → CHT	40 (10,9 %)	28 (11,5 %)	12 (9,8 %)
CHT → HT	80 (21,9 %)	45 (18,4 %)	35 (28,7 %)
Beobachtung-> CHT	1 (0,3 %)	1 (0,4 %)	

Die Therapieempfehlung änderte sich insgesamt bei 72 Patientinnen (36,4 %) mit niedrigem RS. Drei Frauen (1,5 %) wurde der Wechsel von einer Hormontherapie zu einer Chemotherapie angeraten und für 68 Patientinnen (34,3 %) änderte sich die vorgeschlagene Therapie von einer Chemotherapie zu einer Hormontherapie, während sich bei 126 Frauen (63,6 %) die Therapieempfehlung nicht änderte. Die Tabellen 16-18 zeigen die Änderung der Therapieempfehlung in Bezug auf den RS.

## Ergebnisse

**Tabelle 16: Änderungsrate der Therapieempfehlung bei einem niedrigen RS**

Niedriger RS RS (0-17 Punkte)	Gesamtheit n= 198		N0 n= 131		N+ n= 67	
Kein Wechsel	126	(63,6 %)	92	(70,2 %)	34	(50,7 %)
Änderungsrate	72	(36,4 %)	39	(29,8 %)	33	(49,3 %)
HT → CHT	3	(1,5 %)	1	(0,8 %)	2	(3,0 %)
CHT → HT	69	(34,8 %)	38	(29,0 %)	31	(45,3 %)

Die Therapieempfehlung änderte sich insgesamt bei 43 Frauen (30,9 %) mit einem mittleren RS. 31 Patientinnen (22,3 %) wurde der Wechsel von einer Hormontherapie zu einer Zytostatikatherapie und 11 Frauen (7,9 %) von einer Chemo-Hormon-Therapie zu einer Hormontherapie empfohlen.

**Tabelle 17: Änderungsrate der Therapieempfehlung bei einem mittleren RS**

Mittlerer RS (18- 30 Punkte)	Gesamtheit n= 139		N0 n= 95		N+ n= 44	
Kein Wechsel	96	(69,1 %)	64	(67,4 %)	32	(72,7 %)
Änderungsrate	43	(30,9 %)	31	(32,6 %)	12	(27,3 %)
HT → CHT	31	(22,3 %)	23	(24,2 %)	8	(18,2 %)
CHT → HT	11	(7,9 %)	7	(7,4 %)	4	(9,1 %)
Kombinationstherapie	1	(0,7 %)	1	(1,1 %)		

Für die Mehrzahl der Hochrisikopatientinnen wurde die empfohlene Therapie auch nach Durchführung des Oncotype DX® beibehalten. Bei sechs Frauen (20,7 %) änderte sich die Behandlung von einer alleinigen Hormontherapie zu einer kombinierten Hormon-Chemotherapie. Es fand keine Empfehlung eines Wechsels von einer kombinierten Hormon-Chemotherapie zur alleinigen Hormontherapie statt.

**Tabelle 18: Änderungsrate der Therapieempfehlung bei einem hohen RS**

Hochrisiko RS ≥ 31	Gesamtheit n= 29		N0 n= 18		N+ n= 11	
Kein Wechsel	23	(79,3 %)	14	(77,8 %)	9	(81,8 %)
Änderungsrate	6	(20,7 %)	4	(22,2 %)	2	(18,2 %)
HT → CHT	6	(20,7 %)	4	(22,2 %)	2	(18,2 %)

### **6.3.1 Tatsächliche Therapiedurchführung nach dem Oncotype DX®**

Für 121 Frauen (33,1 %) wurde eine Therapieänderung nach dem Ergebnis des Oncotype DX® empfohlen. 45 Studienteilnehmerinnen sind der Therapieempfehlung des Oncotype DX® nicht nachgekommen, dies entspricht (12,3 %).

21 Patientinnen (8,6 %) der N0 Kohorte sind der Empfehlung nicht gefolgt, davon zeigten sechs Frauen einen niedrigen RS (2 HT zu CHT, 4 CHT zu HT) und 15 Frauen einen mittleren RS (15 CHT zu HT) auf. 24 N+ Patientinnen entschieden sich gegen die Empfehlung des RS Ergebnis, 13 Frauen mit einem niedrigen (3 HT zu CHT, 9 CHT zu HT, 1 HT zur Beobachtung) und 11 Frauen mit einem mittleren RS (2 HT zu CHT, 9 CHT zu HT). Alle Frauen mit einem hohen RS (n= 29) folgten dem Ergebnis des Oncotype DX®.

Die Annahme der Empfehlung des Behandlungskonzeptes war geringfügig höher bei Patientinnen mit N+ Erkrankungen und speziell bei den Patientinnen mit einem niedrigem RS. Im Durchschnitt konnte die Zytostatikagabe um rund 19 % reduziert werden. Es zeigt sich, dass in der Gruppe mit einem hohen RS 20,7 % mehr Chemotherapeutika verabreicht und in der Gruppe mit einem niedrigen und mittleren RS 36,9 % respektiv 1,4 % weniger Zytostatika gegeben wurden. Insgesamt konnte nach dem Oncotype DX® bei 69 Frauen auf eine Chemotherapie verzichtet werden.

### **6.4 Der ärztliche Grad des Vertrauens (Level of Confidence) in die Therapieempfehlung**

Vor und nach der Anwendung des Oncotype DX® wurden die Ärzte gebeten, einen Fragebogen bezüglich der Therapieempfehlung auszufüllen (Anhang 3 und Anhang 4).

Der Grad des Vertrauens der Ärzte in ihre Therapieempfehlung konnte entweder als hoch oder gering bezeichnet werden. Die Angaben, vor und nach der Durchführung des Oncotype DX®, wurden miteinander verglichen und die Antworten miteinander kombiniert z.B. absolut hohes Vertrauen vs. geringes Vertrauen.

Vor der Durchführung des Oncotype DX® wurde für sechs Patientinnen (1,6 %) ein absolutes Vertrauen in die Therapieempfehlung, für 194 Frauen (53,0 %) ein hoher Grad an Vertrauen und für 153 Frauen (41,8 %) ein niedriges Vertrauen in die

Behandlungsempfehlung angegeben. Für 11 Patientinnen (3,0 %) wurde eine minimale Zuversicht hinsichtlich der Empfehlung ausgesprochen und für zwei Frauen (0,5 %) fehlte der Auswertungsbogen.

Nach der Durchführung des Oncotype DX® änderte sich das Vertrauen in die Therapieoptionen. Ein absolutes Vertrauen wurde für 55 Patientinnen (15,0 %), für 245 Frauen (66,9 %) ein hohes Vertrauen und für 54 Frauen (14,8 %) wurde ein geringes Vertrauen vermerkt. Für 12 Patientinnen (3,3 %) wurde ein minimales Vertrauen aufgezeichnet.

Im Allgemeinen erhöhte sich das ärztliche Vertrauen nach der Durchführung des Oncotype DX® für 165 Frauen (45,1 %) und für die Behandlung von 165 (45,1 %) blieb das Vertrauen in die Therapieempfehlung unberührt.

Das Vertrauen sank für die Therapieempfehlung für 34 Frauen (9,3 %) nach dem Oncotype DX®. Zwei Fragebögen (0,5 %) konnten nicht gewertet werden. (siehe Tabelle 19 und Abbildung 4)

**Tabelle 19: Vertrauen der Ärzte in den Oncotype DX®**

	<b>Gesamtheit n= 366</b>	<b>N0 n= 244</b>	<b>N+ n=122</b>
<b>Vertrauenszunahme nach dem Oncotype DX®</b>	165 (45,1 %)	109 (44,7 %)	56 (45,9 %)
<b>Vertrauen bleibt unverändert</b>	165 (45,1 %)	113 (46,3 %)	52 (42,6 %)
<b>Vertrauen sinkt nach dem Oncotype DX®</b>	34 (9,3 %)	20 (8,2 %)	14 (11,5 %)
<b>Auswertung nicht möglich</b>	2 (0,5 %)	2 (0,8 %)	0

Nach der Analyse des Oncotype DX® wurde für 93 Frauen (47,0 %) mit einem niedrigen RS ein höheres Vertrauen in die Therapieempfehlung angegeben, für 83 (41,9 %) blieb das Vertrauen gleich und in 21 Fällen (10,6 %) ist es gesunken. Ein Fragebogen (0,5 %) konnte nicht ausgewertet werden.

Das Vertrauen nahm für die Behandlungsempfehlung für 57 Frauen (41,0 %) mit einem mittleren RS zu, für 69 (49,6 %) blieb es gleich und für 12 Personen (8,6 %) wurde ein

geringeres Vertrauen in die Therapieempfehlung angegeben. Die Auswertung fand bei einem Bogen (0,7 %) nicht statt.

Für 15 Frauen (51,7 %) mit einem hohen RS wurde ein höheres Vertrauen nach dem Oncotype DX<sup>®</sup> vermerkt, bei 13 (44,8 %) blieb das Vertrauen unberührt und bei einer Person (3,4 %) ist das ärztliche Vertrauen in die Therapieempfehlung nach dem Oncotype DX<sup>®</sup> gesunken.

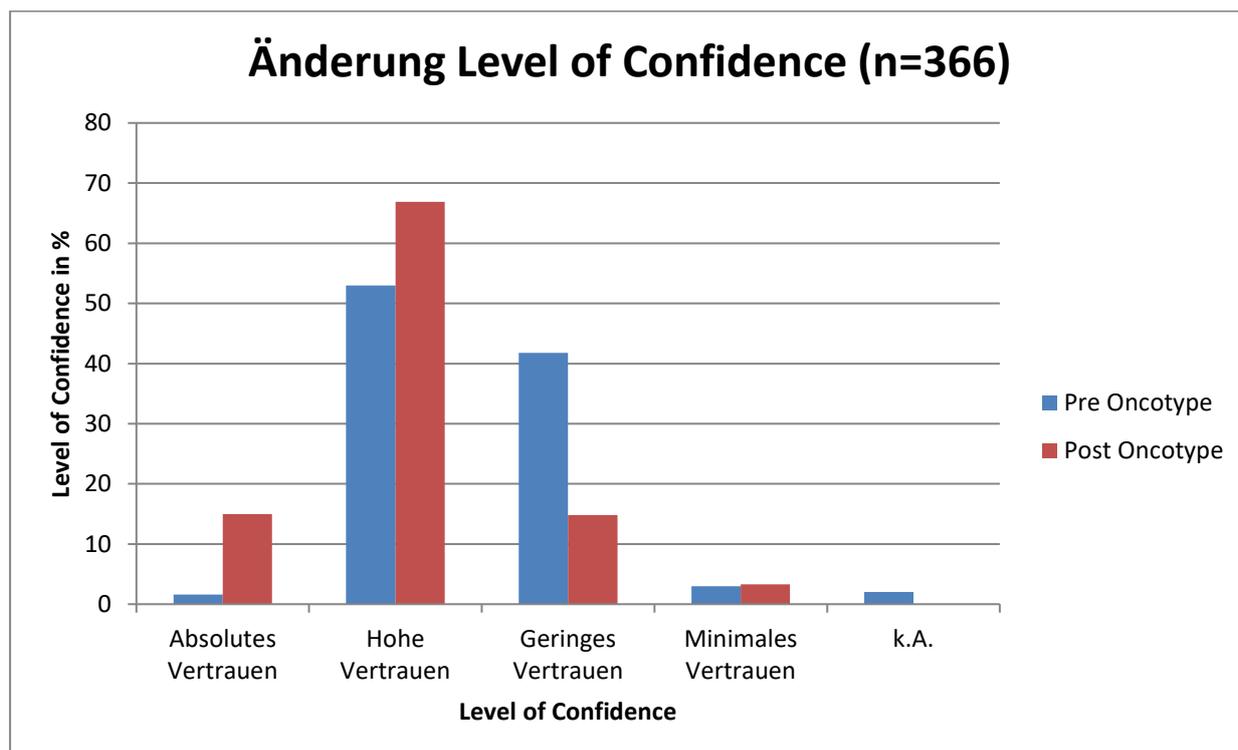


Abbildung 4: Änderung Level of Confidence

Nach dem Oncotype DX<sup>®</sup> nahm das ärztliche Vertrauen in die Therapieempfehlung insgesamt um 45,1 % ( $p=0,047$ ) zu und ist somit signifikant.

## 6.5 Decision Conflict Scale- Vertrauen der Patientinnen in den Gentest

Insgesamt beantworteten 348 Frauen den Fragebogen „Decision Conflict Scale“ vor der Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup>. Nach der Durchführung füllten 330 Patientinnen den Fragebogen aus (siehe Anhang 1 und Anhang 2). Komplette wurde der Bogen Prä-Oncotype DX<sup>®</sup> und Post - Oncotype DX<sup>®</sup> von 325 Patientinnen beantwortet, davon waren 213 Frauen N0 und 112 Frauen N+. Bezüglich des RS bedeutet das, dass 173

Patientinnen mit einem niedrigen RS, 124 Frauen mit einem mittleren RS und 28 Frauen mit einem hohen RS an der Auswertung des Fragebogens teilnahmen.

Wichtigstes Ergebnis ist die geringe Änderungsrate des Vertrauens der Patientinnen in die Therapieempfehlung. Sowohl vor, als auch nach dem Test wiesen die Patientinnen ein gleichbleibend hohes Vertrauen auf.

Statistisch signifikant waren die Veränderungen vom prä- zum post- Decision Conflict Scale Fragebogen für die gesamte Kohorte ( $p = 0,0278$ , 6,2 %) und für Frauen mit einem niedrigen RS ( $p = 0,0031$ , 11,1 %).

**Tabelle 20: Bedeutung  $\pm$  Standardabweichung in der Decision Conflict Scale**

	<b>Prä Oncotype DX<sup>®</sup></b>	<b>Post Oncotype DX<sup>®</sup></b>	<b>Wechsel</b>	<b>p- Wert</b>
<b>alle Patientinnen (n= 325)</b>	27,5 $\pm$ 10,0 (26)	25,8 $\pm$ 8,3 (25)	-1,7 $\pm$ 9,6 (0)	0,0278
<b>N0 (n= 213)</b>	27,4 $\pm$ 10,0 (26)	25,8 $\pm$ 8,3 (25)	-1,6 $\pm$ 9,4 (0)	0,0689
<b>N+ (n=112)</b>	27,6 $\pm$ 10,0 (27)	25,8 $\pm$ 8,4 (26)	-1,9 $\pm$ 9,6 (0)	0,2197
<b>niedriger RS (n= 173)</b>	27,3 $\pm$ 10,3 (26)	24,3 $\pm$ 7,9 (23)	-3,0 $\pm$ 9,7 (0)	0,0031
<b>mittlerer RS (n= 124)</b>	27,9 $\pm$ 9,8 (26)	27,7 $\pm$ 8,6 (27)	-0,1 $\pm$ 9,3 (0)	0,9868
<b>hoher RS (n=28)</b>	26,8 $\pm$ 10,0 (28)	26,4 $\pm$ 8,0 (28)	-0,4 $\pm$ 8,1 (0)	0,8545

## 7 Diskussion

### 7.1 Einfluss des Oncotype DX<sup>®</sup> auf die Therapieentscheidung entsprechend des RS- Ergebnisses

Die Decision Impact Studie ist eine prospektive Studie, die den Einfluss des Oncotype DX<sup>®</sup> auf die Therapieentscheidung prüft und die erste Studie, welche über prospektive Daten der Anwendung eines Genexpressionstests bei Frauen mit N+ frühen Brustkrebs in Deutschland berichtet.

366 Patientinnen konnten in die Decision - Impact Studie einbezogen und dem Oncotype DX<sup>®</sup> Test unterzogen werden. 244 (66,7 %) Patientinnen wiesen einen nodalnegativen und 122 (33,3 %) einen nodalpositiven Status auf.

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> und der damit verbundene RS einen Einfluss auf die Therapieempfehlung bei Frauen mit einem ER+, HER2/neu neg und N0 oder N+ (1-3 LK betroffen) Mammakarzinom hat.

Bei 245 Frauen (66,9 %) wurde keine Änderung der Therapie nach Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> empfohlen. Eine Änderung der Therapieform nach der Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> und dem daraus resultierenden Ergebnis des RS war für 121 Frauen (33,1 %) gegeben.

Insgesamt weisen auch internationale Studien aus der USA, Australien, Japan, Großbritannien, Mexiko, Türkei, Schweiz und Frankreich eine vergleichbare Änderungsrate der Therapieempfehlung nach der Durchführung des Oncotype DX<sup>®</sup> auf (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46).

Lo et al. stellte bereits 2010 eine Empfehlung der Therapieänderung nach Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> von 31,5 % (n= 28) dar. Von 89 eingeschlossenen Patientinnen erhielten 28 Patientinnen eine Änderung der Therapieempfehlung nach dem Ergebnis des RS. In 22,5 % der Fälle (n= 20) zeigte sich eine Änderung der Therapieempfehlung von einer CHT zur HT. Davon hatten 12 (60 %) einen niedrigen und acht (40 %) Frauen einen mittleren RS. Insgesamt änderten 24 Frauen (27 %) ihre Behandlungsentscheidung. (39)

Eine entsprechende Änderung der Therapieempfehlung wurde auch von Albanell et al. 2012 beschrieben. 107 Frauen wurden in die spanische Studie eingeschlossen. Die Therapieempfehlung änderte sich hier insgesamt bei 32 %, in 21 % von einer CHT zu einer HT und in 11 % von einer HT zu einer CHT. Bis auf eine Patientin folgten alle der Therapieempfehlung des Oncotype DX<sup>®</sup>. (47)

Darüber hinaus hat der Oncotype DX<sup>®</sup> auch einen Einfluss auf die Therapieempfehlung in Großbritannien. Bei 38 (26,8 %) von 142 Frauen zeigte sich eine Therapieänderung nach Berücksichtigung des RS-Ergebnisses. (42)

In einer 2015 publizierten französischen Studie von Gligorov et al. konnten 95 Frauen eingeschlossen werden. Nach Durchführung des Oncotype DX® wiesen 54 % (n=52) einen niedrigen, 40 % (n=38) einen mittleren und 5 % (n=5) einen hohen RS auf. Für 35 Frauen (37 %) wurde eine Therapieänderung nach dem Oncotype DX® ausgesprochen. Vor dem Ergebnis des Oncotype DX® wurden 52 % der Frauen eine CT empfohlen, nach dem RS waren es nur noch 25 %. Eine Verschiebung der Behandlungsempfehlung zeigte sich überwiegend von einer CT zu einer HT. (46)

Außerdem wurde die Auswirkung des Oncotype DX® auf die Behandlungsentscheidung für eine adjuvante Chemotherapie in den Vereinigten Arabischen Emiraten untersucht. In der Studie von Jafaar et al. wurde eine kleine Kohorte von 47 Frauen mit einem N0 Mammakarzinom eingeschlossen. Vor dem Test wurde für 24 (51,1 %) eine HT und für 23 (48,9 %) eine CHT empfohlen. Die Änderung der Therapieempfehlung änderte sich hier bei 13 Frauen (27,7 %). Einer (4,2 %) Patientin wurde die CHT und 12 Frauen eine alleinige HT angeraten. (52,2 %) Die Indikation für eine CHT wurde um knapp 50 % reduziert. (48) Unsere Ergebnisse decken sich mit den aufgeführten Studien.

Darüber hinaus ist der Wechsel der Behandlungsempfehlung von einer Chemotherapie zur Hormontherapie hervorzuheben. In unserer Studie erfolgte die Änderung der Therapieempfehlung bei insgesamt 80 Patientinnen (21,9 %) Die Therapieempfehlung änderte sich bei 47 (38,5 %) N+ erkrankten Frauen nach dem Oncotype DX®. Bei 35 (28,7 %) der N+ Patientinnen verschob sich die Therapieempfehlung von einer CHT zu einer HT, davon hatten 31 Frauen einen niedrigen RS. Bemerkenswert ist, dass auf eine Chemotherapie bei einem positiven Lymphknotenstatus verzichtet werden soll.

Auch in Studien aus Australien, Japan, Großbritannien und Italien war die Therapieempfehlung bei N+ erkrankten Patientinnen von einer CHT zu einer HT größer. (40) (41) (42) (49)

Hinsichtlich des Studienaufbaus ähnelte die italienische Studie von Dieci et al. der vorliegenden Arbeit. In der italienischen Publikation unterzogen sich 250 Frauen mit einem ER +, HER2/neu neg., N0-N1 (0-3 LK), T1-T3 Mammakarzinom dem Oncotype DX®, davon waren 124 N0 und 126 Patientinnen N+. Im Vergleich zu unserer Studie ist besonders hervorzuheben, dass bei Dieci et al. bereits vor der Anwendung des Tests nur Patientinnen evaluiert wurden, die bereits ein höheres Risiko für eine Chemotherapie anhand der klinisch-pathologischen Kriterien aufwiesen. (49)

Nach dem Ergebnis des RS stellte sich folgende Einteilung dar. 152 (60,8 %) hatten einen niedrigen, 81 (32,4 %) einen mittleren und 17 (6,8 %) Frauen einen hohen RS. Für 210 (84 %) Patientinnen wurde keine Therapieänderung nach dem RS empfohlen.

Die Empfehlung für eine Änderung der Behandlung betraf nach dem RS Ergebnis 40 Frauen (16 %), vor allem von einer CHT zu einer HT. Zehn (8 %) Frauen wurde ein Wechsel von einer HT zu einer CHT angeraten (acht Frauen mit einem mittleren RS, 2 Frauen mit einem hohen RS). Bei 30 (25 %) Frauen sollte eine Änderung der Behandlungsempfehlung von einer CHT zugunsten einer HT erfolgen. (25 Frauen mit niedrigem RS, fünf Frauen mit mittlerem RS).

Von den 30 Patientinnen wiesen 20 (28 %) Frauen einen positiven Nodalstatus auf. Die Änderung der Therapieempfehlung von einer CHT zu einer HT war bei N+ betroffenen Frauen häufiger als bei N0 erkrankten Frauen. In 87 % der Fälle waren die Ärzte von der Behandlungsempfehlung nach dem RS Ergebnis überzeugt und gaben an, dass der Test zusätzliche Informationen bietet. (49)

Aufbauend auf diese Studie wurde eine nachfolgende Studie entwickelt, die ROXANE Studie. Es konnten 251 Frauen (ER+, Her2/neu neg., T1-T3, N0/N+) aus neun Zentren in Italien eingeschlossen werden. Der RS wurde immer dann angewendet, wenn es Bedenken und Unstimmigkeiten bezüglich der Therapieentscheidung gab. Bei insgesamt 75 (30 %) Patientinnen kam es zu einer Änderung der Behandlungsempfehlung nach Durchführung der Testung. Die häufigste Änderung zeigte sich von einer CHT zu einer HT allein. (50)

Vor allem bei N+ Patientinnen konnte eine Reduzierung (55 % auf 27 %) der CT bei einem niedrigen RS festgestellt werden. In der N+ Kohorte konnte die Anwendung der CT um die Hälfte gesenkt werden.

Eine Änderung der Therapieempfehlungen zeigte sich bei 125 (40 %) der Patientinnen nach dem Oncotype DX® bei Klang et al.. 368 Frauen wurden in diese Studie eingeschlossen. Vor dem Test wurden 174 Patienten (56 %) eine Chemotherapie empfohlen. 105 Patienten (34 %) erhielten insgesamt nur eine Hormontherapie anstelle der ursprünglichen Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie plus Hormontherapie. Die größte Änderung zeigte sich im niedrigen RS Bereich. Vor dem Test sollten sich 63 Patienten mit geringem Risiko (50 %) einer CT unterziehen. Keine der Patientinnen erhielt nach dem Test eine CT. (51) Vor allem bei Patientinnen mit einem niedrigem RS konnte

auf eine Chemotherapie verzichtet werden. In Bezug auf unserer Studie handelte es sich um knapp 35 %, denen ein Wechsel zur HT empfohlen wurde.

Laut einer 2013 durchgeführten Metaanalyse lässt sich abschließend festhalten, dass sich nach der Anwendung des Oncotype DX® die Entscheidung zur Anwendung einer adjuvanten Behandlung insgesamt in bis zu 30 % der Fälle ändert (52).

Ein niedriger RS bedeutete, dass ein geringeres Rezidivrisiko besteht und gegebenenfalls auf eine Zytostatikatherapie verzichtet werden konnte.

Paik et al. legte dar, dass Patientinnen mit einem niedrigen RS nicht zusätzlich von einer Chemotherapie profitierten und oft eine Hormontherapie ausreichte, während hingegen Patientinnen mit einem hohen RS ein Benefit durch eine Chemotherapie hatten.

Der Recurrence Score prognostizierte den Nutzen einer Chemotherapie unabhängig von den traditionellen klinisch-pathologischen Merkmalen. (53)

In unserer Studie wurden für 126 (63,6 %) Patientinnen von 198 Frauen mit einem niedrigen RS keine Änderung der Therapieform empfohlen. Die Änderung der Behandlungsform sollte bei 72 Frauen (36,4 %) vorgenommen werden, vorwiegend von einer CHT zu einer HT. 68 Frauen (34,4 %) wurde diese Therapieform empfohlen.

Sparano et al. zeigte auf, dass nach 5 Jahren die Rate des krankheitsfreien Überlebens 93,8 % und die Rate des Gesamtüberlebens 98,0 % betrug. 1626 Frauen mit einem niedrigen RS von 0-10, welches auf ein geringes Rezidivrisiko hinweist, erhielten eine HT ohne CT. Die klinische Validität des Oncotype DX® unterstützte die Identifizierung der Patientinnen, die keinen Vorteil von einer CT hatten. (54)

Einen mittleren RS wiesen in der Decision Impact Studie 139 Frauen auf. Die Änderung der Therapieempfehlung wurde für 43 Frauen (30,9 %) ausgesprochen. In dieser Gruppe ist besonders die Empfehlung eines Wechsels von einer HT zu einer CHT zu verzeichnen. 31 Frauen (32,6 %) wurde eine Chemotherapie nach dem Oncotype DX® empfohlen. Es zeigten sich Unsicherheiten bezüglich des Nutzen einer Chemotherapie im mittleren RS und es wurde lange auf entsprechende Daten der TAILORx Studie gewartet.

2018 zeigten Sparano et al. auf, dass bei einem ER+, HER2/neu neg., N0 Mammakarzinoms die CHT im Vergleich zu HT bezüglich des krankheitsfreien Überlebens keinen Vorteil bietet.

In der prospektiven TAILORx Studie konnten 10273 Frauen aufgenommen werden. 6711 wiesen einen Rezidivwert im mittleren RS Bereich auf und wurden randomisiert zwei verschiedenen Gruppen zugeordnet. Die eine Patientengruppe erhielt eine HT und die andere Gruppe eine CHT. Nach neun Jahren wiesen die Frauen in den beiden Behandlungsgruppen ähnliche Zahlen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (83,3 % HT, 84,3 % CHT) oder des Gesamtüberlebens (93,9 % HT und 93,8 % CHT) auf. Dennoch wurde ein Nutzen der CHT bei Frauen im Alter von 50 Jahren oder jünger mit einem Rezidiv-Score von 16 bis 25 festgestellt. (55)

Ein wichtiges Ergebnis unserer Studie ist, dass bei Frauen mit einem niedrigen RS die Empfehlung insgesamt von einer Chemotherapie zu einer Hormontherapie höher war. Durch die Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> zeigte sich eher eine Verschiebung der Therapie zu den Behandlungsformen mit weniger Nebenwirkungen. Außerdem konnte aufgezeigt werden, dass die Empfehlung einer Therapie im niedrigen und vor allem im hohen RS Ergebnis Bereich eindeutig ist. Im mittleren RS Bereich bleibt die endgültige Therapieentscheidung weiterhin dem Arzt überlassen.

Eine weitere Studie, welche die Möglichkeit des Verzichts einer Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom untersuchte, ist die MINDACT Studie. Die MINDACT Studie ist eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie, in der von 2001-2007 6693 Patientinnen mit einem Mammakarzinom eingeschlossen wurden. Ziel der Studie war es aufzuzeigen, ob bei Patientinnen mit einem hohen klinischen und niedrigem genomischen Risiko auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann und ob diese Patientinnen die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Fernmetastasen erreichten. Das genomische Risiko wurde unter Verwendung des MammaPrint<sup>®</sup> bestimmt. Die Hälfte der Patientinnen erhielten randomisiert eine Chemotherapie. Bereits 2016 wurden im New England Journal die Daten des krankheitsfreien Überlebens publiziert. 94 % der Frauen waren ohne Chemotherapie nach fünf Jahren krankheitsfrei. (56)

Im Juni 2020 wurden die Langzeitergebnisse der MINDACT Studie von Cardoso et al. bekannt gegeben. Das krankheitsfreie Überleben nach acht Jahren lag bei Patientinnen ohne Chemotherapie bei 82,9 % und bei Frauen mit Chemotherapie bei 86,4 %.

Die Ergebnisse der MINDACT Studie unterstützen die Aussage, dass bei postmenopausalen Patientinnen mit einem hohen klinischen Risiko und jedoch einem niedrigen Risiko laut MammaPrint<sup>®</sup> auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Eine

---

Chemotherapie wird hingegen bei einem hohen klinischen und genetischen Risiko empfohlen. (57)

## **7.2 Level of Confidence – Gründe für eine Vertrauenssteigerung**

Das Vertrauen ist eine wichtige Voraussetzung für eine gute Arzt-Patienten-Interaktion und Gesprächsführung. Die Ärzte haben die Aufgabe, Informationen und Aufklärung über die Erkrankung zu geben, auf Fragen einzugehen und die Ängste und Sorgen der Patienten wahrzunehmen.

Nach der Durchführung des Oncotype DX® konnte eine Vertrauenssteigerung bei den Ärzten beobachtet werden. Das Vertrauen der Ärzte in ihre Therapieempfehlung stieg nach dem Ergebnis des Oncotype DX®. Vor der Anwendung des Oncotype DX® wurde für 200 (54,6 %) Frauen ein absolutes oder hohes Vertrauen in die Therapieempfehlung angegeben. Nach der Durchführung des Oncotype DX® stieg die Anzahl des absoluten Vertrauens der Ärzte in die Therapieempfehlung auf 300 Patientinnen (81,7 %).

Besonders für Frauen mit einem niedrigen oder hohem RS nahm das ärztliche Vertrauen nach der Durchführung des Oncotype DX® zu und gab den Ärzten mehr Sicherheit in der Therapieempfehlung. Auch Lo et al. konnten eine Vertrauenssteigerung bei den Ärzten nach Erhalt des Ergebnisses des RS nachweisen. Auch die Angst vor einem Rezidiv war nach dem Ergebnis des Oncotype DX® bei den Frauen selbst geringer. (39)

Auch der gemeinsame Bundesausschuss unterstreicht die Notwendigkeit der ärztlichen Aufklärung durch ein Merkblatt für Patientinnen, welches vor der Anwendung der Genanalyse zusätzlich, neben dem ärztlichen Gespräch, informiert (58).

Genests werden von Ärzten für die Vorhersage des Rezidivrisikos genutzt. Das genaue Verständnis der Ergebnisse ist wichtig für die Entscheidungsfindung. Die Verwendung von unterschiedlichen Kommunikationsmethoden, die besondere Wichtung der ärztlichen Meinung und Materialien, die den Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, haben einen Einfluss auf die Therapieentscheidung. (59)

In der Studie von Bargello et al. stimmten 92 % der Ärzte der Aussage zu, dass sie nach der Anwendung des RS zuversichtlicher in ihrer Behandlungsempfehlung waren (43).

Das Ergebnis des RS hatte ebenfalls Auswirkungen auf die Therapieentscheidungen. Der RS reduzierte die Anwendung von Chemotherapie, sparte Medikamente und identifizierte die Gruppe von Patientinnen, die einen Nutzen durch eine Chemotherapie haben. (60)

Das Ziel eines Prognosetests besteht darin, Ärzten und Patienten endgültige und umsetzbare Informationen für eine Risiko-Nutzen-Bewertung hinsichtlich einer Behandlungsempfehlung zu geben. Darüber hinaus kann das Erhalten zusätzlicher molekularer Tests das Vertrauen in den adjuvanten Behandlungsplan verbessern. Die Verwendung von Genomtests hilft Ärzten dabei, die Therapieplanung auf geeignete Patientenpopulationen abzustimmen. (61)

Nach der Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup> beschrieb auch Davidson et al. eine Steigerung des Arztvertrauens. Insgesamt zeigte sich eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Vertrauens der Ärzte nach den Ergebnissen des RS. (62)

Die Daten aus Großbritannien zeigten eine Reduzierung der Anwendung einer adjuvanter Chemotherapie beim Mammakarzinom. Die Einbeziehung klinischer Merkmale lieferte zusätzliche prognostische Informationen, welche die Entscheidungsfindung von Ärzten unterstützen können. (63)

Des Weiteren beeinflusste der RS die Empfehlungen der Onkologen als auch die Bereitschaft der Patientinnen für eine Chemotherapie (64).

Anhand der dargelegten Studien zeigte sich, dass der Oncotype DX<sup>®</sup> Sicherheit in der Therapieempfehlung gibt und das Vertrauen in ihre Therapieentscheidung der Ärzte steigt.

### **7.3 Decision Conflict Scale – Der Entscheidungskonflikt**

325 Frauen beantworteten den „Decision Conflict Scale“ Fragebogen sowohl vor als auch nach der Anwendung des Oncotype DX<sup>®</sup>. Es zeigte sich eine geringe Änderungsrate hinsichtlich des hohen Vertrauens in die Therapieentscheidung.

Eine gute Aufklärung und das Einbeziehen der Patientinnen in die Behandlung ist eine grundlegende Voraussetzung für einen guten Patienten-Arzt-Kontakt und die Compliance bezüglich der Therapie.

Von August 2014 bis März 2015 erfolgte eine empirische Datenerhebung in München bei acht Patientinnen mit Mammakarzinom, um das Verständnis über individualisierte Behandlungsansätze sowie ihre Erlebnisse und Erwartungen in Bezug auf die Durchführung von Genexpressionsanalysen zu untersuchen. Im Interview gaben die Patientinnen an, dass medizinische Zusammenhänge für Laien oft schwer verständlich dargestellt werden. Der Wunsch besteht, eine gemeinsame Entscheidung zu treffen, auch unter der Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse. (65)

„Vielmehr ist aus ethischer Sicht zu fordern, dass der Arzt offen für die unterschiedlichen Bedürfnisse der Patienten ist und den Patienten darin unterstützt, diejenige Behandlung zu wählen, die seiner individuellen Lebenssituation und Lebenseinstellung jeweils angemessen ist. Dafür benötigen die Patienten ausreichend Zeit, gegebenenfalls auch eine Zweitmeinung und die Begleitung durch eine Vertrauensperson.“ (65)

Die Auswahlmöglichkeiten von unterschiedlichen Behandlungsmethoden kann zu Entscheidungskonflikten, Zweifel und Unsicherheiten bei den Patientinnen führen (66).

Eine wichtige Ressource für den Patienten während der Erkrankung sind Ärzte und Pflegekräfte. Das Verständnis innerhalb der Patienten-Arzt-Beziehung im Zusammenhang mit der patientenzentrierten Versorgung und die Einbeziehung der Pflegekraft in den medizinischen Entscheidungsprozess kann das Risiko von Entscheidungskonflikten und nachfolgenden nachteiligen Ergebnissen minimieren. (67)

Eine zentrale Rolle spielt daher eine gute Kommunikation bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Die Frauen wünschen sich, dass ihre Ärzte über Fachwissen verfügen, eine gute Beziehung zu ihnen haben und ihre Autonomie respektiert wird. (68)

Aber auch Sprachbarrieren können eine Herausforderung hinsichtlich einer patientenzentrierten Kommunikation und einer effektiven gemeinsamen Entscheidungsfindung darstellen (69).

Unabhängig vom Oncotype DX<sup>®</sup> zeigte sich in der Studie von Lee et al., wie wichtig die Kommunikation und sprachliches Verständnis zwischen Ärzten und Patientinnen ist. Die Entscheidung für eine Tumorbehandlung ist ein komplexer Informationsprozess. Folgen können eine geringere Zufriedenheit, Zweifel an Entscheidungen und schlechtere Lebensqualität sein. Eingeschränkte Englischkenntnisse unter chinesisch-amerikanischen Frauen beeinträchtigten die Kommunikation während des ärztlichen

Gesprächs über mögliche Behandlungsformen negativ. Kulturelle Maßnahmen zur Entscheidungsunterstützung sind erforderlich, damit asiatische Amerikanerinnen eine fundierte und zufriedene Entscheidung zur Behandlung von Brustkrebs treffen können. (70)

Genexpressionsprofile zeigen den Nutzen einer Chemotherapie an. Zum Teil ist die Annahme verbreitet, dass mehr Behandlung besser sei, so dass Ängste und Unsicherheiten bei Patienten und Ärzten zu Übertherapien beitragen können. Daher werden Genexpressionsprofile immer mehr zur Therapieentscheidung bzw.-ergänzung in der klinischen Praxis eingesetzt und ermöglichen so eine objektivere Therapieentscheidung. Dies zeigen auch mehrere Studien. (71) (47) (72) (73) (74)

Ist der Nutzen gering und das Risiko für Nebenwirkungen hoch, kann dies zu Patientenschädigung und hohe Kosten für das Gesundheitssystem führen. Stichproben in der Allgemeinbevölkerung zeigen, dass Genexpressionsanalysen einen hohen Stellenwert haben und die Entscheidung für eine Chemotherapie verändern. Personen mit hohem Bildungsgrad sind gegebenenfalls mehr an Genexpressions-Informationen interessiert. Ältere Menschen fügen sich möglicherweise mehr der Entscheidung der Ärzte. (75)

Durch Genexpressionstest wird eine Reduzierung des Entscheidungskonflikts bei einer Mehrzahl von Frauen erreicht, die bezüglich einer Chemotherapiebehandlung unsicher sind (76).

Auch laut Bombard et al. schätzen Patientinnen Genexpressionsanalysen. Die Tests geben Gewissheit inmitten von medizinischen Verwirrungen, ein Gefühl von Selbstbestimmung und personenbezogene entscheidende Informationen. Allgemein wurden Genexpressionsprofile als entscheidender Faktor bei Behandlungsentscheidungen angesehen. (77)

Davidson et al. bestätigte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Vertrauens der Ärzte nach den Ergebnissen des RS. Der Entscheidungskonflikt der Patienten nahm nach dem Recurrence Score ebenfalls signifikant ab ( $p < 0,001$ ). Der Recurrence Score beeinflusste die Empfehlungen zur adjuvanten Behandlung erheblich. (62)

Insgesamt sollten die Ärzte die Patientin, Familienmitglieder und / oder Pflegekräfte über die Ergebnisse des Tests aufklären und dabei den Therapieplan mit einbeziehen.

Da viele Patienten, die eine neue Diagnose erhalten, unter emotionalem Stress stehen und gegebenenfalls die medizinische Begriffe nicht verstehen, ist die Verwendung einer leicht verständlichen Sprache auf einem Bildungsniveau, das dem Patienten angemessen ist, notwendig. (78)

Im Juni 2019 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossen, dass der Oncotype DX<sup>®</sup> bei ER+, HER2/neu negativen, N0 und nicht metastasierten Mammakarzinom angewendet werden kann. „Der Test darf nur angewendet werden, wenn die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig getroffen werden kann. Außerdem müssen die Patientinnen im ärztlichen Gespräch über den Test aufgeklärt worden sein.“ (79)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse des Recurrence Score einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidungsfindung für eine adjuvanten Therapie bei Ärzten und Patienten hat. Darüber hinaus wirken sich die RS-Ergebnisse nachhaltig auf das Vertrauen der Ärzte in ihre Behandlungsempfehlung und der Patientenzufriedenheit aus. (80) (81)

### **7.4 Genexpressionstests in der Anwendung**

Inzwischen stehen verschiedene Gentests, u.a. der Oncotype DX<sup>®</sup>, Prosigna<sup>®</sup>, EndoPredict<sup>®</sup> und MammaPrint<sup>®</sup> zur Verfügung, die das Risiko eines erneuten Auftretens eines Rezidivs vorhersagen. Alle Tests verfügen über eine unterschiedliche Einteilung der Risikobereiche. Es werden immer eine niedrige oder hohe Risikogruppe dargestellt, aber einige Test schließen auch eine mittlere Risikogruppe mit ein.

In der Arbeit von Nunes, Collyar, und Harris wurden u.a. der Oncotype DX<sup>®</sup> (21-Gen-Assay), Prosigna<sup>®</sup> (PAM50), EndoPredict<sup>®</sup> (12-Gen-Risiko-Score) und MammaPrint<sup>®</sup> (70-Gen-Assay) miteinander verglichen.

Es zeigte sich eine Diskordanz beim Vergleich der Tests. Zum Beispiel kann eine Patientin in einem Test ein hohes Rezidivrisiko und in einem anderen ein geringes Rezidivrisiko aufweisen. Die unterschiedlichen Ergebnisse können auf die unterschiedlichen Gensignaturen und Zusammensetzung der Scores zurückzuführen sein. Der Oncotype DX<sup>®</sup> wurde für ER+, HER2/neu neg., N0/ N1 Patientinnen entwickelt,

um das Risiko eines Rezidivs zu beurteilen. Mit Hilfe des MammaPrint® kann eine Aussage zum Risiko der Metastasenbildung getroffen werden. (82)

Die TAILORx Studie zeigte, dass Frauen mit einem ER+, HER2/neu neg., N0 Mammakarzinom und einem niedrigen RS mit einer HT ein geringes Rezidivrisiko nach 5 Jahren aufwiesen. Das Risiko für das Nichtauftreten eines Fernrezidivs lag bei 99,3 %.

Des Weiteren stellte sich ein entsprechendes Ergebnis im mittleren RS Bereich dar.

Nach neun Jahren hatten die beiden Behandlungsgruppen (HT versus CHT) ein ähnliches Ergebnis bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (83,3 % in HT Kohorte und 84,3 % CHT Kohorte) und kein Auftreten von Fernrezidiven. (94,5 % und 95,0 %). (54)

Einen weiteren Vergleich der verschiedenen Genexpressionstests stellte Hocheiser et al. auf. Es wurde der Nutzen einer Chemotherapie bei Patienten mit ER+ Mammakarzinom im Frühstadium untersucht. Außerdem sollte eine Aussage bezüglich des Risikos für ein erneutes Auftreten eines Rezidivs getroffen werden. Dafür wurden die verschiedenen Scores des Oncotype DX®, MammaPrint®, Prosigna® und des EndoPredict® angewendet. Es konnten die Ergebnisse von 12.202 Patienten in die Analyse mit einbezogen werden. Bei der Mehrheit (86,1 %) wurde der Oncotype DX® zur Bestimmung des Rezidivrisikos angewendet. Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit der Anwendung einer CT bei Patientinnen, bei denen der MammaPrint® durchgeführt wurde statistisch höher, bei Frauen, die dem EndoPredict® unterzogen wurden, nicht signifikant verändert und bei den Patientinnen, bei denen Prosigna® und der Oncotype DX® angewendet wurden, konnte eine Reduzierung der CT beobachtet werden. (83)

Als eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit einem ER/ PR+ HER2/neu neg., N0 Mammakarzinom kann die Anwendung des Oncotype DX®, des EndoPredict®, des Prosigna® Gentest oder des MammaPrint® herangezogen werden.

Bei einem HER2/neu neg., N+ oder HER2/neu pos. oder triple neg. Mammakarzinom finden die oben genannten Tests keine Anwendung.

## 7.5 Limitierung der Studie

Bei der Decision Impact Studie handelte es sich um eine multizentrische Studie. Alle Daten wurden in deutschen Brustkrebszentren erhoben, so dass kein internationaler Vergleich angestellt werden konnte. Außerdem wurde eine unterschiedliche Anzahl von Patientinnen in den einzelnen Zentren rekrutiert, was einen Vergleich erschwert.

Insbesondere, nach der Unterteilung nach dem RS, konnte nur noch eine verhältnismäßig kleine Anzahl an Patienten je Gruppe untersucht werden. In der Gruppe mit einem hohem RS befanden sich lediglich 29 Patienten, so dass die Aussagekraft der Ergebnisse möglicherweise vermindert ist.

Das mediane Alter der vorliegenden Arbeit lag bei 56 Jahren, jedoch erfolgte keine differenzierte Untersuchung von prä- und postmenopausalen Patientinnen.

Die Decision Impact- Studie konnte keine Aussage zur Therapieempfehlung entsprechend des Alters der Patientinnen machen. Dies wäre insbesondere interessant in Hinblick auf die TAILORx-Studie, welche einen Nutzen der kombinierten Chemo-Hormon-Therapie bei Frauen im Alter von 50 Jahren oder jünger anzeigt.

Während die Patientenfragebögen mittels eines Scores bewertet wurden, enthielt der ärztliche Fragebogen Level of Confidence keinen Score. Dadurch sind Aussagen der Bögen schwer vergleichbar. Außerdem wurden die Bögen von einem Teil der Patientinnen nicht beantwortet, weshalb die Auswertung nicht alle Patienten berücksichtigen.

In der Gesamtheit lässt sich nicht darstellen, ob bestimmte Faktoren wie z.B. junge Frauen, die Tumorgroße oder auch ein hohes Ki-67 mit einer CHT assoziiert sind.

Des Weiteren muss davon ausgegangen werden, dass die Gentests einen größeren Stellenwert in die Therapieentscheidung einnehmen, weiterentwickelt und verbessert werden.

## 8 Literaturverzeichnis

1. ROBERT KOCH INSTITUT. Zentrum für Krebsregisterdaten [online]. Brustkrebs (Mammakarzinom) [Zugriff am: 16. Juni 2020]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_no_de.html)
2. DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT. Onko Internetportal [online] [Zugriff am: 9. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html>
3. CHLEBOWSKI, R.T., G.L. ANDERSON, A.K. ARAGAKI, J.E. MANSON, M.L. STEFANICK, K. PAN, W. BARRINGTON, L.H. KULLER, M.S. SIMON, D. LANE, K.C. JOHNSON, T.E. ROHAN, M.L.S. GASS, J.A. CAULEY, E.D. PASKETT, M. SATTARI und R.L. PRENTICE. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials [online]. JAMA, 2020, 324(4), 369-380. Verfügbar unter: doi:10.1001/jama.2020.9482
4. WÖRMANN, B, AEBI S, BALIC M, DECKER T, FEHM T, GREIL R, HARBECK N, KRUG B, OVERKAMP F, RICK O, WENZ F, LÜFTNER D. Mammakarzinom der Frau [online]. Januar 2018 [Zugriff am: 8. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>
5. GAß, P. Empfängnisverhütung [online] [Zugriff am: 9. Dezember 2020]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-015l\\_S3\\_Hormonelle\\_Empfaengnisverhuetung\\_2020-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-015l_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetung_2020-09.pdf)
6. MEERPOHL, H.-G. Band III Praxis der gynäkologischen Onkologie. 2., aktualisierte Auflage. [s.l.]: THIEME, 2000. ISBN 3-13-109912-7.
7. GLÜCK, S., A.Y.-S. YIP und E.L.-Y. NG. Can we replace the microscope with microarrays for diagnosis, prognosis and treatment of early breast cancer? [online]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2012, 16 Suppl 1(S1), S17-22. ISSN 1744-7631. Verfügbar unter: doi:10.1517/14728222.2012.655725

8. Was ist der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test | Oncotype IQ® Deutschland [online]. 26 November 2020 [Zugriff am: 9. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.oncotypeiq.com/de-DE/brustkrebs/arzte/oncotype-dx-breast-recurrence-score/uber-den-test>
9. ONKOLOGIE, L. S3-Leitlinie Mammakarzinom [online] [Zugriff am: 9. Dezember 2020]. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.3/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf)
10. Leitliniengrundlagen — ÄZQ [online]. 10 Dezember 2020 [Zugriff am: 10. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/aufgabenziele/#>
11. GLÖGGLER. Folie 1 [online] [Zugriff am: 11. Dezember 2020]. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2020/PDF\\_DE/2020D%2005\\_Prognostische%20und%20praediktive%20Faktoren.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2005_Prognostische%20und%20praediktive%20Faktoren.pdf)
12. MARCHIONNI, L., R.F. WILSON, S.S. MARINOPOULOS, A.C. WOLFF, G. PARMIGIANI, E.B. BASS und S.N. GOODMAN. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes. Evidence Report/Technology Assessment, 2007, (160), 1-105. ISSN 1530-4396.
13. KELLY, C.M., E. WARNER, D.T. TSOI, S. VERMA und K.I. PRITCHARD. Review of the clinical studies using the 21-gene assay [online]. The Oncologist, 2010, 15(5), 447-456. ISSN 1083-7159. Verfügbar unter: doi:10.1634/theoncologist.2009-0277
14. EIERMANN, W., M. REZAI, S. KÜMMEL, T. KÜHN, M. WARM, K. FRIEDRICH, A. SCHNEEWEISS, S. MARKMANN, H. EGGEMANN, J. HILFRICH, C. JACKISCH, I. WITZEL, H. EIDTMANN, A. BACHINGER, S. HELL und J. BLOHMER. 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 [online]. Annals of Oncology, 2013, 24(3), 618-624. ISSN 0923-7534. Verfügbar unter: doi:10.1093/annonc/mds512
15. HUOBER, J., H. SCHMIDT-MATTHIESEN und SCHMIDT-MATTHIESEN-BASTERT-WALLWIENER. Gynäkologische Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge - auf der Basis der AGO-Leitlinien ; mit der CD-ROM "Therapie

- gynäkologischer Malignome. Therapieschemata und Studienprotokolle" ; mit 61 Tabellen. 7., neu bearb. und erw. Aufl., 1. unveränd. Nachdr. Stuttgart: Schattauer, 2003. ISBN 978-3-7945-2182-1.
16. YANG, M., S. RAJAN und A.M. ISSA. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: a decision-analytic model [online]. *Cancer*, 2012, 118(20), 5163-5170. ISSN 1097-0142. Verfügbar unter: doi:10.1002/cncr.27443
  17. LYMAN, G.H., L.E. COSLER, N.M. KUDERER und J. HORNBERGER. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies [online]. *Cancer*, 2007, 109(6), 1011-1018. ISSN 1097-0142. Verfügbar unter: doi:10.1002/cncr.22506
  18. PAIK, S., S. SHAK, G. TANG, C. KIM, J. BAKER, M. CRONIN, F.L. BAEHNER, M.G. WALKER, D. WATSON, T. PARK, W. HILLER, E.R. FISHER, D.L. WICKERHAM, J. BRYANT und N. WOLMARK. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [online]. *The New England journal of medicine*, 2004, 351(27), 2817-2826. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMoa041588
  19. SCHOLZEN, T. und J. GERDES. The Ki-67 protein: From the known and the unknown [online]. *Journal of cellular physiology*, 2000, 182(3), 311-322. ISSN 0021-9541. Verfügbar unter: doi:10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9
  20. Her2/neu [online]. 25 März 2014 [Zugriff am: 10. Dezember 2020]. Verfügbar unter: [http://pathologen-luebeck.de/Methoden/Immunhistologie/Antikorper/Her2\\_neu/her2\\_neu.html](http://pathologen-luebeck.de/Methoden/Immunhistologie/Antikorper/Her2_neu/her2_neu.html)
  21. KEYHANI, E., A. MUHAMMADNEJAD und M. KARIMLOU. Prevalence of HER-2-positive invasive breast cancer: a systematic review from Iran [online]. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 2012, 13(11), 5477-5482. ISSN 2476-762X. Verfügbar unter: doi:10.7314/apjcp.2012.13.11.5477
  22. KRAUS, J.A., D.J. DABBS, S. BERIWAL und R. BHARGAVA. Semi-quantitative immunohistochemical assay versus oncotype DX(®) qRT-PCR assay for estrogen and progesterone receptors: an independent quality assurance study [online]. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy*
-

- of Pathology, Inc, 2012, 25(6), 869-876. Verfügbar unter:  
doi:10.1038/modpathol.2011.219
23. BUSELMAIER. Biologie für Mediziner: Springer Berlin Heidelberg, 2018. ISBN 978-3-662-56469-1.
24. WAGENER, C. Molekulare Onkologie. Entstehung, Progression, klinische Aspekte. 3., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: THIEME, 2010. ISBN 978-3-13-103513-4.
25. GONCALVES, R. und R. BOSE. Using multigene tests to select treatment for early-stage breast cancer [online]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 2013, 11(2), 174-82; quiz 182. ISSN 1540-1413. Verfügbar unter: doi:10.6004/jnccn.2013.0025
26. CHO, W.C.S. An omics perspective on cancer research. Dordrecht: Springer, 2010. ISBN 978-90-481-2674-3.
27. DEUTSCHER ÄRZTEVERLAG GMBH, REDAKTION DEUTSCHES ÄRZTEBLATT. Mammakarzinom: Langzeitdaten der adjuvanten Therapie [online], 2009. 11 Dezember 2020 [Zugriff am: 11. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/63601/Mammakarzinom-Langzeitdaten-der-adjuvanten-Therapie>
28. HARRIS, L., H. FRITSCH, R. MENNEL, L. NORTON, P. RAVDIN, S. TAUBE, M.R. SOMERFIELD, D.F. HAYES und R.C. BAST. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer [online]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007, 25(33), 5287-5312. Verfügbar unter: doi:10.1200/JCO.2007.14.2364
29. VAN 'T VEER, L.J., H. DAI, M.J. VAN DE VIJVER, Y.D. HE, A.A.M. HART, M. MAO, H.L. PETERSE, K. VAN DER KOOY, M.J. MARTON, A.T. WITTEVEEN, G.J. SCHREIBER, R.M. KERKHOVEN, C. ROBERTS, P.S. LINSLEY, R. BERNARDS und S.H. FRIEND. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer [online]. Nature, 2002, 415(6871), 530-536. ISSN 0028-0836. Verfügbar unter: doi:10.1038/415530a
30. FRAGOMENI, S.M., A. SCIALLI und J.S. JERUSS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer [online]. Surgical oncology clinics of North

- America, 2018, 27(1), 95-120. ISSN 1558-5042. Verfügbar unter:  
doi:10.1016/j.soc.2017.08.005
31. KRONENWETT, R., K. BOHMANN, J. PRINZLER, B.V. SINN, F. HAUFE, C. ROTH, M. AVERDICK, T. ROPERS, C. WINDBERGS, J.C. BRASE, K.E. WEBER, K. FISCH, B.M. MÜLLER, M. SCHMIDT, M. FILIPITS, P. DUBSKY, C. PETRY, M. DIETEL und C. DENKERT. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test [online]. BMC cancer, 2012, 12, 456. Verfügbar unter: doi:10.1186/1471-2407-12-456
32. NIELSEN, T., B. WALLDEN, C. SCHAPER, S. FERREE, S. LIU, D. GAO, G. BARRY, N. DOWIDAR, M. MAYSURIA und J. STORHOFF. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens [online]. BMC Cancer, 2014, 14(1), 177. ISSN 1471-2407. Verfügbar unter: doi:10.1186/1471-2407-14-177
33. Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment [online]. Ontario health technology assessment series, 2020, 20(10), 1-234. ISSN 1915-7398. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284770/>
34. BARTRAM, C.R., W. HIDDEMANN und H. HUBER. Die Onkologie. Epidemiologie ; Pathogenese ; Grundprinzipien der Therapie ; mit 184 Tabellen. 2., aktualisierte Aufl. Berlin: Springer, 2010. ISBN 978-3-540-79724-1.
35. BLOHMER, J. Deutsche Decision Impact Studie. Vorstellung eines Studienkonzepts, 2010.
36. GARVELINK, M.M., L. BOLAND, K. KLEIN, D.V. NGUYEN, M. MENEAR, H.L. BEKKER, K.B. EDEN, A. LEBLANC, A.M. O'CONNOR, D. STACEY und F. LÉGARÉ. Decisional Conflict Scale Use over 20 Years: The Anniversary Review [online]. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making, 2019, 39(4), 301-314. Verfügbar unter:  
doi:10.1177/0272989X19851345
37. KREIENBERG, R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Germering: Zuckschwerdt, 2008. ISBN 388603934X.
-

38. KÖCHLI, O.R., B.-U. SEVIN, J. BENZ und E. PETRU. Gynäkologische Onkologie. Manual für Klinik und Praxis. 2., völlig neu bearbeitete Auflage mit 40 Abbildungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1998. ISBN 9783642587566.
39. LO, S.S., P.B. MUMBY, J. NORTON, K. RYCHLIK, J. SMERAGE, J. KASH, H.K. CHEW, E.R. GAYNOR, D.F. HAYES, A. EPSTEIN und K.S. ALBAIN. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection [online]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2010, 28(10), 1671-1676. Verfügbar unter: doi:10.1200/JCO.2008.20.2119
40. BOER, R.H. de, C. BAKER, D. SPEAKMAN, C.Y. CHAO, C. YOSHIZAWA und G.B. MANN. The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer [online]. The Medical journal of Australia, 2013, 199(3), 205-208. Verfügbar unter: doi:10.5694/mja12.11334
41. YAMAUCHI, H., C. NAKAGAWA, H. TAKEI, C. CHAO, C. YOSHIZAWA, H. YAGATA, A. YOSHIDA, N. HAYASHI, S. HELL und S. NAKAMURA. 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 [online]. Clinical Breast Cancer, 2014, 14(3), 191-197. ISSN 1526-8209. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.clbc.2013.10.017
42. HOLT, S., G. BERTELLI, I. HUMPHREYS, W. VALENTINE, S. DURRANI, D. PUDNEY, M. ROLLES, M. MOE, S. KHAWAJA, Y. SHARAIHA, E. BRINKWORTH, S. WHELAN, S. JONES, H. BENNETT und C.J. PHILLIPS. 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 [online]. British journal of cancer, 2013, 108(11), 2250-2258 [Zugriff am: 11. Dezember 2020]. Verfügbar unter: doi:10.1038/bjc.2013.207
43. BARGALLO, J.E., F. LARA, R. SHAW-DULIN, V. PEREZ-SÁNCHEZ, C. VILLARREAL-GARZA, H. MALDONADO-MARTINEZ, A. MOHAR-BETANCOURT, C. YOSHIZAWA, E. BURKE, T. DECKER und C. CHAO. 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 [online]. Journal of Surgical Oncology, 2015, 111(2), 203-207. ISSN 1096-9098. Verfügbar unter: doi:10.1002/jso.23794

44. OZMEN, V., A. ATASOY, E. GOKMEN, M. OZDOGAN, N. GULER, C. URAS, E. OK, O. DEMIRCAN, A. ISIKDOGAN und P. SAIP. Impact of Oncotype DX Recurrence Score on Treatment Decisions: Results of a Prospective Multicenter Study in Turkey [online]. *Cureus*, 2016, 8(3), e522. ISSN 2168-8184. Verfügbar unter: doi:10.7759/cureus.522
45. PESTALOZZI, B.C., C. TAUSCH, K.J. DEDES, C. ROCHLITZ, S. ZIMMERMANN, R. von MOOS, R. WINTERHALDER, T. RUHSTALLER, A. MUELLER, K. BUSER, M. BORNER, U. NOVAK, C.U. NUSSBAUM, B. SEIFERT, M. BIGLER, V. BIZE, S.B. VILEI, C. RAGETH und S. AEBI. Adjuvant treatment recommendations for patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer by Swiss tumor boards using the 21-gene recurrence score (SAKK 26/10) [online]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1), 265. ISSN 1471-2407 [Zugriff am: 11. Dezember 2020]. Verfügbar unter: doi:10.1186/s12885-017-3261-1
46. GLIGOROV, J., X.B. PIVOT, W. JACOT, H.L. NAMAN, D. SPAETH, J.-L. MISSET, R. LARGILLIER, J.-L. SAUTIERE, A. de ROQUANCOURT, C. POMEL, P. ROUANET, R. ROUZIER und F.M. PENAULT-LLORCA. Prospective Clinical Utility Study of the Use of the 21-Gene Assay in Adjuvant Clinical Decision Making in Women With Estrogen Receptor-Positive Early Invasive Breast Cancer: Results From the SWITCH Study [online]. *The Oncologist*, 2015, 20(8), 873-879. ISSN 1083-7159. Verfügbar unter: doi:10.1634/theoncologist.2014-0467
47. ALBANELL, J., A. GONZÁLEZ, M. RUIZ-BORREGO, E. ALBA, J.A. GARCÍA-SAENZ, J.M. COROMINAS, O. BURGUES, V. FURIO, A. ROJO, J. PALACIOS, B. BERMEJO, M. MARTÍNEZ-GARCÍA, M.L. LIMON, A.S. MUÑOZ, M. MARTÍN, I. TUSQUETS, F. ROJO, R. COLOMER, I. FAULL und A. LLUCH. 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 [online]. *Annals of Oncology*, 2012, 23(3), 625-631. ISSN 0923-7534. Verfügbar unter: doi:10.1093/annonc/mdr278
48. JAAFAR, H., M.A. BASHIR, A. TAHER, K. QAWASMEH und M. JALOUDI. Impact of Oncotype DX testing on adjuvant treatment decisions in patients with early breast cancer: a single-center study in the United Arab Emirates [online]. *Asia-Pacific*

- journal of clinical oncology, 2014, 10(4), 354-360. Verfügbar unter:  
doi:10.1111/ajco.12259
49. DIECI, M.V., V. GUARNERI, T. GIARRATANO, M. MION, G. TORTORA, C. de ROSSI, S. GORI, C. OLIANI, L. MERLINI, F. PASINI, G. BONCIARELLI, G. GRIGUOLO, E. ORVIETO, S. MICHIELETTO, T. SAIBENE, P. DEL BIANCO, G.L. de SALVO und P. CONTE. First Prospective Multicenter Italian Study on the Impact of the 21-Gene Recurrence Score in Adjuvant Clinical Decisions for Patients with ER Positive/HER2 Negative Breast Cancer [online]. *The Oncologist*, 2018, 23(3), 297-305. ISSN 1083-7159. Verfügbar unter: doi:10.1634/theoncologist.2017-0322
50. DIECI, M.V., V. GUARNERI, F. ZUSTOVICH, M. MION, P. MORANDI, E. BRIA, L. MERLINI, P. BULLIAN, C. OLIANI, S. GORI, T. GIARRATANO, E. ORVIETO, G. GRIGUOLO, S. MICHIELETTO, T. SAIBENE, P. DEL BIANCO, G.L. de SALVO und P. CONTE. Impact of 21-Gene Breast Cancer Assay on Treatment Decision for Patients with T1-T3, N0-N1, Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer: Final Results of the Prospective Multicenter ROXANE Study [online]. *The Oncologist*, 2019, 24(11), 1424-1431. ISSN 1083-7159. Verfügbar unter: doi:10.1634/theoncologist.2019-0103
51. KLANG, S.H., A. HAMMERMAN, N. LIEBERMANN, N. EFRAT, J. DOBERNE und J. HORNBERGER. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization [online]. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2010, 13(4), 381-387. ISSN 1524-4733. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00724.x
52. CARLSON, J.J. und J.A. ROTH. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis [online]. *Breast cancer research and treatment*, 2013, 141(1), 13-22. ISSN 0167-6806. Verfügbar unter: doi:10.1007/s10549-013-2666-z
53. PAIK, S., G. TANG, S. SHAK, C. KIM, J. BAKER, W. KIM, M. CRONIN, F.L. BAEHNER, D. WATSON, J. BRYANT, J.P. COSTANTINO, C.E. GEYER, D.L. WICKERHAM und N. WOLMARK. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer [online]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical*
-

Oncology, 2006, 24(23), 3726-3734. Verfügbar unter:

doi:10.1200/JCO.2005.04.7985

54. SPARANO, J.A., R.J. GRAY, F. DELLA MAKOWER, K.I. PRITCHARD, K.S. ALBAIN, D.F. HAYES, C.E. GEYER, E.C. DEES, E.A. PEREZ, J.A. OLSON, J. ZUJEWSKI, T. LIVELY, S.S. BADVE, T.J. SAPHNER, L.I. WAGNER, T.J. WHELAN, M.J. ELLIS, S. PAIK, W.C. WOOD, P. RAVDIN, M.M. KEANE, H.L. GOMEZ MORENO, P.S. REDDY, T.F. GOGGINS, I.A. MAYER, A.M. BRUFISKY, D.L. TOPPMEYER, V.G. KAKLAMANI, J.N. ATKINS, J.L. BERENBERG und G.W. SLEDGE. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer [online]. The New England journal of medicine, 2015, 373(21), 2005-2014. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMoa1510764
55. SPARANO, J.A., R.J. GRAY, F. DELLA MAKOWER, K.I. PRITCHARD, K.S. ALBAIN, D.F. HAYES, C.E. GEYER, E.C. DEES, M.P. GOETZ, J.A. OLSON, T. LIVELY, S.S. BADVE, T.J. SAPHNER, L.I. WAGNER, T.J. WHELAN, M.J. ELLIS, S. PAIK, W.C. WOOD, P.M. RAVDIN, M.M. KEANE, H.L. GOMEZ MORENO, P.S. REDDY, T.F. GOGGINS, I.A. MAYER, A.M. BRUFISKY, D.L. TOPPMEYER, V.G. KAKLAMANI, J.L. BERENBERG, J. ABRAMS und G.W. SLEDGE. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer [online]. The New England journal of medicine, 2018, 379(2), 111-121. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMoa1804710
56. CARDOSO, F., L.J. VAN'T VEER, J. BOGAERTS, L. SLAETS, G. VIALE, S. DELALOGUE, J.-Y. PIERGA, E. BRAIN, S. CAUSERET, M. DELORENZI, A.M. GLAS, V. GOLFINOPOULOS, T. GOULIOTI, S. KNOX, E. MATOS, B. MEULEMANS, P.A. NEIJENHUIS, U. NITZ, R. PASSALACQUA, P. RAVDIN, I.T. RUBIO, M. SAGHATCHIAN, T.J. SMILDE, C. SOTIRIOU, L. STORK, C. STRAEHLE, G. THOMAS, A.M. THOMPSON, J.M. VAN DER HOEVEN, P. VUYLSTEKE, R. BERNARDS, K. TRYFONIDIS, E. RUTGERS und M. PICCART. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer [online]. The New England journal of medicine, 2016, 375(8), 717-729. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMoa1602253
57. DEUTSCHER ÄRZTEVERLAG GMBH, REDAKTION DEUTSCHES ÄRZTEBLATT. Brustkrebs: Wann nach genetischem Testergebnis auf die Chemotherapie [online], 2020. 11 Dezember 2020 [Zugriff am: 11. Dezember 2020]. Verfügbar unter:
-

- <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113391/Brustkrebs-Wann-nach-genetischem-Testergebnis-auf-die-Chemotherapie-verzichtet-werden-kann>
58. BUNDESAUSSCHUSS, G. Patientinnenmerkblatt Biomarkerbasierte Tests beim frühen Brustkrebs [online]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4797/2019-06-20\\_G-BA\\_Patientinnenmerkblatt\\_Biomarker\\_bf.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4797/2019-06-20_G-BA_Patientinnenmerkblatt_Biomarker_bf.pdf)
59. BREWER, N.T., A.R. RICHMAN, J.T. DEFRANK, V.F. REYNA und L.A. CAREY. Improving communication of breast cancer recurrence risk [online]. Breast cancer research and treatment, 2012, 133(2), 553-561. ISSN 0167-6806. Verfügbar unter: doi:10.1007/s10549-011-1791-9
60. CURTIT, E., J.-M. VANNETZEL, J.-C. DARMON, S. ROCHE, H. BOURGEOIS, S. DEWAS, S. CATALA, E. MEREB, C.F. FANGET, D. GENET, A.-M. FOREST, C. BERNIER und X. PIVOT. Results of PONDx, a prospective multicenter study of the Oncotype DX® breast cancer assay: Real-life utilization and decision impact in French clinical practice [online]. Breast (Edinburgh, Scotland), 2019, 44, 39-45. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.breast.2018.12.015
61. TSAI, M., S. LO, W. AUDEH, R. QAMAR, R. BUDWAY, E. LEVINE, P. WHITWORTH, B. MAVROMATIS, R. ZON, D. OLDHAM, S. UNTCH, T. TREECE, L. BLUMENCRANZ und H. SOLIMAN. Association of 70-Gene Signature Assay Findings With Physicians' Treatment Guidance for Patients With Early Breast Cancer Classified as Intermediate Risk by the 21-Gene Assay [online]. JAMA oncology, 2018, 4(1), e173470. ISSN 2374-2445. Verfügbar unter: doi:10.1001/jamaoncol.2017.3470
62. DAVIDSON, J.A., I. CROMWELL, S.L. ELLARD, C. LOHRISCH, K.A. GELMON, T. SHENKIER, D. VILLA, H. LIM, S. SUN, S. TAYLOR, M. TAYLOR, B. CZERKAWSKI, M. HAYES, D.N. IONESCU, C. YOSHIZAWA, C. CHAO, S. PEACOCK und S.K. CHIA. 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 [online]. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2013, 49(11), 2469-2475. ISSN 1879-0852. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.ejca.2013.03.009
63. CROLLEY, V.E., H. MARASHI, S. RAWTHER, B. SIROHI, M. PARTON, J. GRAHAM, A. VINAYAN, S. SUTHERLAND, A. RIGG, A. WADHAWAN, C. HARPER-WYNNE, E. SPURRELL, H. BOND, F. RAJA und J. KING. The impact of
-

- Oncotype DX breast cancer assay results on clinical practice: a UK experience [online]. *Breast cancer research and treatment*, 2020, 180(3), 809-817. ISSN 0167-6806. Verfügbar unter: doi:10.1007/s10549-020-05578-6
64. LEVINE, M.N., J.A. JULIAN, P.L. BEDARD, A. EISEN, M.E. TRUDEAU, B. HIGGINS, L. BORDELEAU und K.I. PRITCHARD. Prospective Evaluation of the 21-Gene Recurrence Score Assay for Breast Cancer Decision-Making in Ontario [online]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2016, 34(10), 1065-1071. Verfügbar unter: doi:10.1200/JCO.2015.62.8503
65. SCHLEIDGEN, S., S. THIERSCH, R. WUERSTLEIN und G. MARCKMANN. How Do Patients Experience Individualized Medicine? A Qualitative Interview-based Study of Gene Expression Analyses in the Treatment of Breast Cancer [online]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2017, 77(9), 984-992. ISSN 0016-5751. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0043-115396
66. AMINAIE, N., R.H. LEHTO und R. NEGARANDEH. Iranian Women's Decision Making: Preferred Roles, Experienced Involvement, and Decisional Conflict When Undergoing Surgery for Early-Stage Breast Cancer [online]. *Clinical journal of oncology nursing*, 2019, 23(5), 529-536. ISSN 1538-067X. Verfügbar unter: doi:10.1188/19.CJON.529-536
67. PALMER KELLY, E., J.L. AGNE, A. MEARA und T.M. PAWLIK. Reciprocity within patient-physician and patient-spouse/caregiver dyads: insights into patient-centered care [online]. *Supportive Care in Cancer*, 2019, 27(4), 1237-1244. ISSN 1433-7339. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00520-018-4482-9
68. WRIGHT, E.B., C. HOLCOMBE und P. SALMON. Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study [online]. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2004, 328(7444), 864. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmj.38046.771308.7C
69. SCHAPIRA, M.M., A. FAGHRI, E.A. JACOBS, K.E. FLETCHER, P.S. GANSCHOW, D. GIL, A.J. SMALLWOOD, C.M. WALKER und J.M. NEUNER. Communication and Shared Decision Making in the Breast Cancer Treatment Consultation: A Comparative Analysis of English- and Spanish-Speaking Patients [online]. *MDM policy & practice*, 2019, 4(2), 2381468319881651. ISSN 2381-4683. Verfügbar unter: doi:10.1177/2381468319881651
-

70. KATIE LEE, S.-Y.C. und M.T. KNOBF. Primary Breast Cancer Decision-making Among Chinese American Women: Satisfaction, Regret [online]. *Nursing research*, 2015, 64(5), 391-401. Verfügbar unter: doi:10.1097/NNR.0000000000000116
71. GEFFEN, D.B., S. ABU-GHANEM, N. SION-VARDY, R. BRAUNSTEIN, M. TOKAR, S. ARIAD, B. DELGADO, M. BAYME und M. KORETZ. 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 [online]. *Annals of Oncology*, 2011, 22(11), 2381-2386. ISSN 0923-7534. Verfügbar unter: doi:10.1093/annonc/mdq769
72. ASAD, J., A.F. JACOBSON, A. ESTABROOK, S.R. SMITH, S.K. BOOLBOL, S.M. FELDMAN, M.P. OSBORNE, K. BOACHIE-ADJEI, W. TWARDZIK und P.I. TARTTER. Does oncotype DX recurrence score affect the management of patients with early-stage breast cancer? [online]. *American journal of surgery*, 2008, 196(4), 527-529. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.amjsurg.2008.06.021
73. HENRY, L.R., A. STOJADINOVIC, S.M. SWAIN, S. PRINDIVILLE, R. CORDES und P.W. SOBALLE. The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions [online]. *Journal of Surgical Oncology*, 2009, 99(6), 319-323. ISSN 1096-9098. Verfügbar unter: doi:10.1002/jso.21244
74. PARTIN, J.F. und E.P. MAMOUNAS. Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clinicopathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer [online]. *Annals of Surgical Oncology*, 2011, 18(12), 3399-3406. ISSN 1534-4681. Verfügbar unter: doi:10.1245/s10434-011-1698-z
75. MARSHALL, D.A., K. DEAL, Y. BOMBARD, N. LEIGHL, K.V. MACDONALD und M. TRUDEAU. How do women trade-off benefits and risks in chemotherapy treatment decisions based on gene expression profiling for early-stage breast cancer? A discrete choice experiment [online]. *BMJ Open*, 2016, 6(6), e010981. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmjopen-2015-010981
76. MACDONALD, K.V., Y. BOMBARD, K. DEAL, M. TRUDEAU, N. LEIGHL und D.A. MARSHALL. The influence of gene expression profiling on decisional conflict in decision making for early-stage breast cancer chemotherapy [online]. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 2016, 61, 85-93. ISSN 1879-0852. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.ejca.2016.03.077
-

77. BOMBARD, Y., L. ROZMOVITS, M.E. TRUDEAU, N.B. LEIGHL, K. DEAL und D.A. MARSHALL. Patients' perceptions of gene expression profiling in breast cancer treatment decisions [online]. *Current Oncology*, 2014, 21(2), e203-11. ISSN 1198-0052. Verfügbar unter: doi:10.3747/co.21.1524
78. HARRIS, L.N., N. ISMAILA, L.M. MCSHANE, F. ANDRE, D.E. COLLYAR, A.M. GONZALEZ-ANGULO, E.H. HAMMOND, N.M. KUDERER, M.C. LIU, R.G. MENNEL, C. VAN POZNAK, R.C. BAST und D.F. HAYES. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [online]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2016, 34(10), 1134-1150. Verfügbar unter: doi:10.1200/JCO.2015.65.2289
79. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). Meldung [online]. 11. Dezember 2020 [Zugriff am: 11. Dezember 2020]. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/html/1150\\_41015.php](https://www.kbv.de/html/1150_41015.php)
80. SARA PÉREZ RAMÍREZ, M. DEL MONTE MILLÁN, S. LOPEZ TARRUELLA, N. MARTÍNEZ JÁÑEZ, IVÁN MÁRQUEZ RODAS, FRANCISCO LOBO SAMPER, YANN IZARZUGAZA, CARLOS RUBIO TERRÉS, D. RUBIO RODRÍGUEZ, JOSÉ ÁNGEL GARCÍA SÁENZ, FERNANDO MORENO ANTÓN, P. ZAMORA AUÑON, MÓNICA ARROYO YUSTOS, MIGUEL ÁNGEL LARA ÁLVAREZ, EVA CIRUELOS, LUIS MANSO SÁNCHEZ, M<sup>a</sup> JOSÉ ECHARRI, JUAN ANTONIO GUERRA MARTÍNEZ, CARLOS JARA SÁNCHEZ, CORALIA BUENO MUIÑO, SILVIA GARCÍA ADRIÁN, JOSÉ RAFAEL CARRIÓN GALINDO und A. MAGANTO SANCHO. Prospective, multicenter study on the economic and clinical impact of gene-expression assays in early-stage breast cancer from a single region:: the PREGECAM registry experience [online]. *Clinical & translational oncology*, 2020, 22(5), 717-724. ISSN 1699-048X. Verfügbar unter: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7327602>
81. ZHANG, Q.-H., W.-W. ZHANG, J. WANG, C.-L. LIAN, J.-Y. SUN, Z.-Y. HE und S.-G. WU. Impact of the 21-gene recurrence score assay on chemotherapy decision making and outcomes for breast cancer patients with four or more positive lymph nodes [online]. *Annals of Translational Medicine*, 2019, 7(18), 446. ISSN 2305-5839. Verfügbar unter: doi:10.21037/atm.2019.08.82
-

82. NUNES, A.T., D.E. COLLYAR und L.N. HARRIS. Gene Expression Assays for Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Understanding the Differences [online]. JNCI cancer spectrum, 2017, 1(1), pkx008. Verfügbar unter: doi:10.1093/jncics/pkx008
83. HOCHHEISER, L., J. HORNBERGER, M. TURNER und G.H. LYMAN. Multi-gene assays: effect on chemotherapy use, toxicity and cost in estrogen receptor-positive early stage breast cancer [online]. Journal of comparative effectiveness research, 2019, 8(5), 289-304. ISSN 2042-6313. Verfügbar unter: doi:10.2217/ce-2018-0137
84. BLOHMER, J.U., M. REZAI, S. KÜMMEL, T. KÜHN, M. WARM, K. FRIEDRICHS, A. BENKOW, W.J. VALENTINE und W. EIERMANN. Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting [online]. Journal of Medical Economics, 2013, 16(1), 30-40. ISSN 1369-6998. Verfügbar unter: doi:10.3111/13696998.2012.722572

## 9 Anhang

### Anhang 1: Decision-Conflict-Skala: Prä-Oncotype DX® Patientin

#### Decision-Conflict-Skala: Prä-Oncotype DX® Fragebogen für die Patientin

Zentrum [Nr.]      Prüfarzt [Nr].           Patienten-ID

Datum:      .   .     [TT.MM.JJJJ]

Wenn Sie nun an die Entscheidung denken, die Sie gerade treffen, schauen Sie sich bitte die folgenden Aussagen an. Diese wurden von Frauen gemacht, wenn sie diese Entscheidung treffen.

Bitte zeigen Sie, wie sehr Sie den Aussagen zustimmen oder diese ablehnen. Markieren Sie dazu jene Zahl zwischen 1 (stimme völlig zu) und 5 (stimme überhaupt nicht zu), die Ihre Empfindung über die Entscheidung am besten ausdrückt, die Sie gerade treffen.

	1	2	3	4	5
1. Diese Entscheidung ist einfach für mich zu treffen	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
2. Ich bin mir bei meiner Entscheidung sicher	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
3. Es ist mir klar, welche Entscheidung für mich die beste ist	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
4. Ich bin mir der Wahlmöglichkeiten bewusst, die ich in dieser Entscheidung habe	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
5. Ich habe das Gefühl, dass ich die Vorteile kenne	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
6. Ich habe das Gefühl, dass ich die Nachteile kenne	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
7. Ich bin mir darüber im klaren, wie wichtig die Vorteile in dieser Entscheidung sind	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
8. Ich bin mir darüber im klaren, wie wichtig die Nachteile in dieser Entscheidung sind	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu

**Decision-Conflict-Skala: Prä-Oncotype DX® Fragebogen für die Patientin**

Zentrum [Nr.]      Prüfarzt [Nr].           Patienten-ID

Datum:      .   .     [TT.MM.JJJJ]

		1	2	3	4	5
9.	Ich bin mir darüber im klaren, was für mich wichtiger ist	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
10.	Ich treffe diese Entscheidung ohne Druck von anderen	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
11.	Ich habe das richtige Maß an Unterstützung von anderen beim Treffen dieser Wahl	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
12.	Ich bekomme genügend Beratung über die verschiedenen Wahlmöglichkeiten	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
13.	Ich habe das Gefühl, eine informierte Entscheidung getroffen zu haben	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
14.	Meine Entscheidung zeigt, was mir wichtig ist	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
15.	Ich beabsichtige, bei meiner Entscheidung zu bleiben	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
16.	Ich bin mit meiner Entscheidung zufrieden	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu

Anhang 2: Decision-Conflict- Skala Post- Oncotype DX® Patientin

**Decision-Conflict-Scale: Post-Oncotype DX® Fragebogen für die Patientin**

Zentrum [Nr.]      Prüfarzt [Nr]          Patienten-ID

Datum:   .   .     [TT.MM.JJJJ]

Wenn Sie nun an die Entscheidung denken, die Sie gerade treffen, schauen Sie sich bitte die folgenden Aussagen an. Diese wurden von Frauen gemacht, wenn sie diese Entscheidung treffen. Bitte zeigen Sie, wie sehr Sie den Aussagen zustimmen oder diese ablehnen. Markieren Sie dazu jene Zahl zwischen 1 (stimme völlig zu) und 5 (stimme überhaupt nicht zu), die Ihre Empfindung über die Entscheidung am besten ausdrückt, die Sie gerade treffen.

	1	2	3	4	5
1. Diese Entscheidung ist einfach für mich zu treffen	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
2. Ich bin mir bei meiner Entscheidung sicher	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
3. Es ist mir klar, welche Entscheidung für mich die beste ist	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
4. Ich bin mir der Wahlmöglichkeiten bewusst, die ich in dieser Entscheidung habe	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
5. Ich habe das Gefühl, dass ich die Vorteile kenne	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
6. Ich habe das Gefühl, dass ich die Nachteile kenne	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
7. Ich bin mir darüber im klaren, wie wichtig die Vorteile in dieser Entscheidung sind	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
8. Ich bin mir darüber im klaren, wie wichtig die Nachteile in dieser Entscheidung sind	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu

**Decision-Conflict-Scale: Post-Oncotype DX® Fragebogen für die Patientin**

Zentrum [Nr.]      Prüfarzt [Nr].           Patienten-ID

Datum:      .   .     [TT.MM.JJJJ]

		1	2	3	4	5
9.	Ich bin mir darüber im klaren, was für mich wichtiger ist	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
10.	Ich treffe diese Entscheidung ohne Druck von anderen	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
11.	Ich habe das richtige Maß an Unterstützung von anderen beim Treffen dieser Wahl	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
12.	Ich bekomme genügend Beratung über die verschiedenen Wahlmöglichkeiten	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
13.	Ich habe das Gefühl, eine informierte Entscheidung getroffen zu haben	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
14.	Meine Entscheidung zeigt, was mir wichtig ist	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
15.	Ich beabsichtige, bei meiner Entscheidung zu bleiben	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu
16.	Ich bin mit meiner Entscheidung zufrieden	Stimme völlig zu	Stimme zu	Weder noch	Stimme nicht zu	Stimme überhaupt nicht zu

Copyright O'Connor, Höldke, & Vollans 2000 [22]

Anhang 3: Prä-Oncotype DX® Arzt

**Prä-Oncotype DX-Fragebogen für den behandelnden Arzt**

Zentrum [Nr.]      Prüfarzt [Nr.]          Patienten-ID

Datum:      .   .     [TT.MM.JJJJ]

Sehr geehrter Prüfarzt,

Vielen Dank, dass Sie an dieser Studie teilnehmen. Bitte nehmen Sie sich einige Minuten Zeit, um die folgenden Fragen zu beantworten.

1. Welche Therapieoptionen haben Sie heute mit der Patientin besprochen? (Bitte kreuzen Sie **alle** an, die zutreffen)

- Beobachtung
- Chemotherapie
- Hormontherapie
- Kombinationstherapie (Chemo- und Hormontherapie)
- andere (Bitte führen Sie diese in dem Kästchen darunter näher auf)

2. Welche Therapieoption würden Sie der Patientin heute empfehlen? (Bitte kreuzen Sie **nur eine** Antwort an)

- Beobachtung
- Chemotherapie, wenn ja, spezifizieren Sie auf Seite 2 welches Schema
- Hormontherapie, wenn ja, spezifizieren Sie bitte auf Seite 2 welche
- Kombinationstherapie (Chemo- und Hormontherapie) wenn ja, spezifizieren Sie beides bitte auf Seite 2
- andere (Bitte führen Sie diese in dem Kästchen darunter näher auf)

3. Wie sicher sind Sie sich in Ihrer Empfehlung? Geben Sie Ihren "Level of Confidence" also den Grad an Vertrauen in Ihre Therapieempfehlung an?

- Absolut       Hoch       Mittel       Niedrig       Minimal

Eventuelle Kommentare ergänzen Sie bitte in dem Kästchen darunter

**Prä-Oncotype DX-Fragebogen für den behandelnden Arzt**

Zentrum [Nr.]  Prüfarzt [Nr.]  Patienten-ID

Datum:  .  .  [TT.MM.JJJJ]

**Spezifikation der empfohlenen Chemotherapie**

Medikament 1 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

Medikament 2 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

Medikament 3 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

Medikament 4 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

Medikament 5 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

**Spezifikation der empfohlenen Hormontherapie**

Medikament 1 \_\_\_\_\_

Dosis:  mg/die  Behandlungsdauer  [Jahre]

Medikament 2 \_\_\_\_\_

Dosis:  mg/die  Behandlungsdauer  [Jahre]

Anhang 4: Post-Oncotype DX® Arzt

**Post-Oncotype DX-Fragebogen für den behandelnden Arzt**

Zentrum [Nr.]      Prüfarzt [Nr.]          Patienten-ID

Datum:   .   .     [TT.MM.JJJJ]

Oncotype DX®-Ergebnis:      Recurrence Score

,  ER Score      ,  PR Score      ,  HER-2 Score

Sehr geehrter Prüfarzt,

Vielen Dank, dass Sie an dieser Studie teilnehmen. Bitte nehmen Sie sich heute noch einmal einige Minuten Zeit, um die folgenden Fragen zu beantworten.

1. Haben Sie das Ergebnis des Oncotype DX® Assays mit der Patientin besprochen?  
 Ja     Nein (Bitte erläutern Sie Ihre Gründe hierfür in dem Kästchen darunter)

2. Welche Therapieoption würden Sie der Patientin heute nach Kenntnis des Testergebnisses empfehlen? (Bitte kreuzen Sie **nur eine** Antwort an)

- Beobachtung  
 Chemotherapie, wenn ja, spezifizieren Sie auf Seite 2 welches Schema  
 Hormontherapie, wenn ja, spezifizieren Sie bitte auf Seite 2 welche  
 Kombinationstherapie (Chemo- und Hormontherapie) wenn ja, spezifizieren Sie beides bitte auf Seite 2  
 andere (Bitte führen Sie diese in dem Kästchen darunter näher auf)

3. Wie sicher sind Sie sich in Ihrer Empfehlung? Geben Sie Ihren "Level of Confidence" also den Grad an Vertrauen in Ihre Therapieempfehlung an?

- Absolut     Hoch     Mittel     Niedrig     Minimal

Eventuelle Kommentare ergänzen Sie bitte in dem Kästchen darunter

### Post-Oncotype DX-Fragebogen für den behandelnden Arzt

Zentrum [Nr.]     Prüfarzt [Nr.]     Patienten-ID

Datum:  .  .  [TT.MM.JJJJ]

#### Spezifikation der empfohlenen Chemotherapie

Medikament 1 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

Medikament 2 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

Medikament 3 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

Medikament 4 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

Medikament 5 \_\_\_\_\_ Anzahl Zyklen

Dosis:  mg/m<sup>2</sup>  mg/kg  Applikationen/Zyklus

#### Spezifikation der empfohlenen Hormontherapie

Medikament 1 \_\_\_\_\_

Dosis:  mg/die  Behandlungsdauer  [Jahre]

Medikament 2 \_\_\_\_\_

Dosis:  mg/die  Behandlungsdauer  [Jahre]

## 10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anja Benkow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Studie zur Bestimmung des Einflusses von Oncotype DX® auf die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom in Deutschland/ Study to determine the influence of Oncotype DX® in Germany on the decision for or against adjuvant chemotherapy in patients with hormone receptor positive early breast cancer selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

---

## Eidesstattliche Versicherung

---

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

25.04.2021

Datum

Unterschrift

## **11 Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“





## 12 Publikationsliste

Using the 21-gene breast cancer assay in adjuvant decision-making in ER-positive (ER+) early breast cancer (EBC) ist cost-effective: Result of a large prospective German multicentre study Eiermann W, Rezai M, Kümmel S, Kühn T, Warm M, Friedrich K, Benkow A, Blohmer J-U et al. (84)

## 13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Blohmer für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit über diesen langen Zeitraum.

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt und mich immer wieder motiviert haben, diese Arbeit zu beenden.

Außerdem möchte ich mich bei Clarissa Erchinger bedanken, die mich immer wieder ermutigt hat, weiterzuschreiben und mich mit produktiven Gesprächen begleitete.

Für den Zugang der Daten und Unterstützung bei der Datenanalyse danke ich der Firma ClinAssessGmbH und Genomic Health.

Besonders danke ich meinen Eltern, Familie, Freunden und Kollegen für ihre Geduld und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.

## 14 Consort Diagramm

### Decision Impact Studie

#### Beurteilung der Eignung

n= 379

ausgeschlossen n= 13

- andere Gründe n=11
- Teilnahme abgelehnt n=1
- Einschlusskriterien nicht erfüllt n=1

#### Erfassung

n= 366 (N0 n= 244, N+ n= 122)

Einverständnis der Patientin → Registrierung ← Bestätigung und Vergabe der PatientenID

#### Prä- Oncotype DX<sup>®</sup> Evaluierung (Fragebögen)

#### Arzt

##### Therapieempfehlung

Beobachtung n= 2  
Chemotherapie n= 2  
Hormontherapie n= 155  
Kombinationstherapie n= 207

#### Patientin

##### Decision conflict scale

n= 348 beantwortet

**Level of confidence n= 364 beantwortet**

absolutes Vertrauen n= 6

hohes Vertrauen n= 194

niedriges Vertrauen n= 153

geringes Vertrauen n= 11



**Anwendung Oncotype DX® Recurrence Score**



**Post- Oncotype DX® Evaluierung (Fragebögen)**



**Arzt**

**Therapieempfehlung**

Chemotherapie n= 1

Hormontherapie n= 196

Kombinationstherapie n= 169

**Patientin**

**Decision conflict scale**

n= 330 beantwortet

**Level of confidence n= 366**

absolutes Vertrauen n= 55

hohes Vertrauen n= 245

niedriges Vertrauen n= 54

geringes Vertrauen n= 12



**Tatsächliche Änderung der Therapie nach dem Ergebnis  
des Oncotype DX®**

Empfehlung der Therapieänderung n= 121

Änderung der Therapie n= 76

Keine Änderung der Therapie n= 45