

Plataformas genómicas de carácter pronóstico- predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia

Revisión Sistemática

Prognostic genomic tests in early
breast cancer: up-date of evidence.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia

Revisión Sistemática

Prognostic genomic tests in early breast cancer: up-date of evidence.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Martínez Férrez, Isabel M.

Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia. Revisión Sistemática / Isabel M. Martínez Férrez, Isabel Viguera Guerra, M^a Piedad Rosario Lozano, [et al]. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

151 p.; 24cm (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-17163-04-4

1. Neoplasias de la mama 2. Técnicas y Procedimientos diagnósticos 3. Perfilación de la Expresión Génica / utilización I. Viguera Guerra, Isabel II. Rosario Lozano, María Piedad III. Benot López, Soledad IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Autores: Isabel M. Martínez-Férrez, Isabel Viguera-Guerra, María Piedad Rosario-Lozano y Soledad Benot-López.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 8 de noviembre de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017)

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla. España – Spain

Mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Web: www.aetsa.org

ISBN: 978-84-17163-04-4

NIPO: 731-18-020-X

Para citar este informe:

Martínez-Férrez IM, Viguera-Guerra I, Rosario-Lozano MP y Benot-López S. Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia. Revisión Sistemática. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2018.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Plataformas genómicas de carácter pronóstico- predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia

Revisión Sistemática

Prognostic genomic tests in early
breast cancer: up-date of evidence.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Implicaciones éticas

No se consideraron relevantes los aspectos éticos y legales relacionados con la tecnología evaluada en este informe.

Índice de autoras

Isabel M. Martínez-Férez. Doctora en Biología. Técnico de Investigación en Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

Isabel Viguera-Guerra. Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnico de Investigación en AETSA.

María Piedad Rosario-Lozano. Licenciada en Biblioteconomía y Documentación.

Soledad Benot-López. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Bioquímica clínica. Coordinadora de proyectos en AETSA.

Revisión del informe

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes profesionales:

Dr. Aleix Prat. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic de Barcelona.

Dra. Begoña Vieites Pérez-Quintela. Jefa de Sección-U.G.C. Anatomía Patológica H.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Dr. Emilio Alba. Director UGC Oncología Médica H. Regional Universitario de Málaga y V. de la Victoria. Málaga.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Contribución de las autoras

Planificación del proyecto: Isabel M. Martínez-Férez y Soledad Benot-López.

Desarrollo del proyecto.

- Selección de estudios y lectura crítica: Isabel M. Martínez-Férez e Isabel Viguera-Guerra.
- Elaboración del documento: Isabel M. Martínez-Férez.
- Revisión interna del informe: Soledad Benot-López.
- Documentación: María Piedad Rosario-Lozano.

Todas las autoras realizaron la revisión del informe final.

Índice

Listado de abreviaturas	15
Glosario	17
Resumen ejecutivo	19
Executive summary	23
Justificación.....	27
1. Introducción	29
Objetivo	35
2. Material y Métodos	37
3. Resultados.....	43
4. Discusión.....	115
5. Conclusiones.....	121
6. Referencias.....	123
7. Anexos.....	135

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer invasivo de mama (Schnitt, 2010; Goldhirsch <i>et al.</i> , 2013)	30
Tabla 2. Características de las cuatros pruebas genómicas incluidas en la revisión....	33
Tabla 3. Estudios de EndoPredict seleccionados como potencialmente relevantes ...	44
Tabla 4. Características del estudio de validez clínica de EndoPredict® incluidos en el informe	46
Tabla 5. Resultados de supervivencia libre de recurrencia local a 10 años.....	47
Tabla 6. Estudios de Prosigna seleccionados como potencialmente relevantes	49
Tabla 7: Estudios primarios incluidos en la actualización sobre Prosigna™	50
Tabla 8. Características del estudio de validez clínica de Prosigna™ incluidos en el informe	54
Tabla 9. Características de los estudios de impacto en la decisión terapéutica de Prosigna™ incluidos en el informe	55
Tabla 10. Puntos de corte del índice ROR para cada grupo de afectación ganglionar	57
Tabla 11. Riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes 1 N+ por grupo de riesgo ROR	57
Tabla 12. Riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes 2-3 N+ por grupo de riesgo ROR	58
Tabla 13. Riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes con 1 N+ por subtipos moleculares	58
Tabla 14. Riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes con 2-3 N+ por subtipos moleculares	58
Tabla 15. Información pronóstica adicional aportada por el índice ROR, los grupos de riesgo de ROR y el subtipo molecular frente a los factores clinicopatológicos (CTS) ..	59
Tabla 16. Concordancia entre factores clinicopatológicos (Pre-prosigna) y el índice ROR (Prosigna) del riesgo de recurrencia a distancia.....	60
Tabla 17. Concordancia entre Inmunohistoquímica (IHQ) y Prosigna de los subtipos moleculares	60
Tabla18. Concordancia del riesgo y de subtipo molecular entre factores clinicopatológicos y Prosigna.....	60
Tabla 19. Resultados del impacto de Prosigna en los profesionales.....	61
Tabla 20. Resultados del impacto de Prosigna en las pacientes	62
Tabla 21. Estudios de MammaPrint seleccionados como potencialmente relevantes.	64
Tabla 22. Características de los estudios de utilidad clínica de MammaPrint® incluidos en el informe	71
Tabla 23. Número de eventos observados a los 5 años en los grupos de riesgo discordante	77

Tabla 24. Resultados de las variables DMFS, DFS y OS a los 5 años en los grupos de riesgo discordante (% e IC 95 %)	77
Tabla 25. <i>Hazard ratios</i> a los 5 años entre grupos con y sin QT en los grupos de riesgo discordante	78
Tabla 26. Impacto de MammaPrint en la recomendación de quimioterapia y en la decisión	80
Tabla 27. Cambios en la estimación del riesgo	81
Tabla 28. Cambios en la terapia adyuvante recomendada	81
Tabla 29. Cambios en la terapia adyuvante recomendada en el global de las pacientes	81
Tabla 30. Cambios en la terapia adyuvante recomendada en las pacientes de las que se disponía de recomendación previa	82
Tabla 31. Estudios de Oncotype seleccionados como potencialmente relevantes	85
Tabla 32. Características de los estudios de validez clínica de Oncotype incluidos en el informe	91
Tabla 33. Características clinicopatológicas de las pacientes incluidas en los estudios de impacto de Oncotype en la decisión terapéutica	95
Tabla 34: Características de la RS incluida en el informe sobre las experiencias e impacto de Oncotype en las pacientes	97
Tabla 35. Resultados de validez clínica en pacientes de bajo riesgo con N0 y HT	98
Tabla 36. Resultados de validez clínica procedentes del registro Clalit en todas las pacientes N0	99
Tabla 37. Resultados de validez clínica procedentes del registro Clalit en todas las pacientes N+ (1 a 3)	99
Tabla 38. Resultados de validez clínica procedentes del registro Clalit en pacientes N+ (1 a 3) sin QT	99
Tabla 39. Resultados de validez clínica procedentes del registro Clalit en pacientes N+ (1-3 ganglios) con y sin QT	100
Tabla 40. Resultados del impacto global en la decisión clínica mostrados en los diferentes estudios	101
Tabla 41. Resultados del impacto en la decisión clínica en pacientes con y sin afectación ganglionar	103
Tabla 42. Resultados del impacto global en la recomendación de quimioterapia mostrados en los diferentes estudios	105
Tabla 43. Resultados del impacto neto en la recomendación de quimioterapia en pacientes con y sin afectación ganglionar	107
Tabla 44. Pacientes por grupos de riesgo de recurrencia según Oncotype en cada estudio	108
Tabla 45. Resumen de las estimaciones realizadas con todos los estudios que aportaban datos excepto aquellos con valores “atípicos” (análisis sensibilidad)	113

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de referencias de Endopredict®	43
Figura 2. Valoración de sesgos del estudio Fitzal <i>et al.</i> , 2015	45
Figura 3: Diagrama de flujo de la selección de estudios de Prosigna™	50
Figura 4. Valoración de sesgos del estudio Gnant <i>et al.</i> , 2015	51
Figura 5: Diagrama de flujo de la selección de estudios de MammaPrint®.....	64
Figura 6. Diagrama del MINDACT con los grupos de riesgo analizado en Cardoso <i>et al.</i> , 2016	66
Figura 7. Valoración de sesgos del estudio Cardoso <i>et al.</i> , 2016.....	68
Figura 8. Diagrama de flujo de la selección de estudios de Oncotype.....	84
Figura 9. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la decisión terapéutica.....	102
Figura 10. Resultado de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la decisión terapéutica incluyendo los estudios prospectivos del informe previo .	102
Figura 11. Resultado del análisis de sensibilidad de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la decisión terapéutica	103
Figura 12. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto en la decisión terapéutica de pacientes N0.....	104
Figura 13. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto en la decisión terapéutica de pacientes N+ (1-3).....	104
Figura 14. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto en la decisión terapéutica de pacientes N0 frente a pacientes N+ (1-3).....	104
Figura 15. Resultado de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante con los estudios incluidos en esta actualización	105
Figura 16. Resultado de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global e n la recomendación de quimioterapia adyuvante incluyendo los estudios prospectivos del informe previo	106
Figura 17. Resultado del análisis de sensibilidad de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante (análisis de sensibilidad)	106
Figura 18. Resultado del análisis de sensibilidad de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes N0	107
Figura 19. Resultado del análisis de sensibilidad de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes N+ (1-3)	108
Figura 20. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en el cambio en la decisión terapéutica en pacientes de bajo riesgo RS < 18	109
Figura 21. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en el cambio en la decisión terapéutica en pacientes de riesgo intermedio RS 18 – 30	109

Figura 22. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en el cambio en la decisión terapéutica en pacientes de alto riesgo $RS \geq 31$	109
Figura 23. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes de bajo riesgo $RS < 18$.	110
Figura 24. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes de riesgo intermedio $RS 18 - 30$	110
Figura 25. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo $RS \geq 31$..	110
Figura 26 – 28. Resultado análisis de sensibilidad del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en el cambio en la decisión terapéutica en pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo por Oncotype	111
Figura 29 – 31. Resultado análisis de sensibilidad del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo por Oncotype.....	112

Listado de abreviaturas

AOL: *Adjuvant! OnLine*.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

EA: efecto adverso.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

EP: índice de riesgo basado en expresión génica establecido por la prueba EndoPredict.

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*.

EPclin: índice de riesgo establecido por la prueba EndoPredict basado en un algoritmo que combina expresión génica con parámetros clinicopatológico.

ER: receptor de estrógeno.

70-GS: *70-gene signature* (MammPrint®).

GPC: guía de práctica clínica.

HER2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

HR: *Hazard Ratio*.

HR-positivo ó HR+: receptor hormonal positivo.

HR-negativo ó HR-: receptor hormonal negativo.

HTA: informes de evaluación de tecnologías sanitarias (*Health Technologies Assessment*).

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*.

NIHR: *National Institute for Health Research*.

NL: nódulo o ganglio linfático.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (en inglés: *Polymerase Chain Reaction*).

PR: receptor de progesterona.

QT: quimioterapia.

ROR: índice de riesgo establecido por la prueba Prosigna basado en un algoritmo que combina expresión génica con parámetros clinicopatológico.

RS: índice de riesgo establecido por la prueba Oncotype DX (*Recurrence Score*).

RT: radioterapia.

TH ó HT: terapia hormonal u hormonoterapia.

TR: tasa de recurrencia.

Tto: tratamiento.

Glosario

Expresión génica. Formación de un ARNm a partir de un gen.

Factor predictivo. Parámetro que se evalúa para predecir la respuesta probable a un tratamiento específico, por ejemplo, receptor de estrógeno para predecir la respuesta probable a la terapia endocrina.

Factor pronóstico. Características de la enfermedad que se correlacionan con el curso de la enfermedad y que se utilizan para predecir los resultados probables.

Hormonoterapia. Tratamiento del cáncer mediante la eliminación y/o el bloqueo de los efectos de las hormonas que estimulan el crecimiento de las células cancerosas. El tratamiento hormonal actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos o de la testosterona sobre los órganos diana.

Ki67. Marcador de proliferación celular. La proteína Ki67 está presente en todas las fases del ciclo celular excepto en la fase de reposo (G0).

Nódulos o ganglios linfáticos. Glándulas de pequeño tamaño que forman parte del sistema linfático.

Prognosis. Conocimiento anticipado de un suceso. Es la predicción sobre el resultado probable de la evolución de una enfermedad, la posibilidad de recuperación, la recurrencia o la muerte.

Quimioterapia. Tratamiento con fármacos que son tóxicos para las células cancerosas, y que se administra con el objetivo de destruir las células o de prevenir o retrasar su crecimiento.

Receptor de estrógeno (ER). Molécula (receptor) que se une de forma específica al estrógeno desencadenando cambios dependientes de dicha hormona en el comportamiento de la célula.

Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Molécula situada en la superficie celular y que interactúa con el factor de crecimiento específico ayudando a controlar la velocidad a la que crecen las células.

Receptor de progesterona (PgR). Molécula (receptor) que se une de forma específica a la hormona progesterona. El PgR es activado por la hormona progesterona e interviene en la regulación de varias funciones celulares normales, incluyendo la proliferación celular.

Tratamiento adyuvante. Es el tratamiento que se da además del tratamiento primario (inicial). Está diseñado para ayudar a alcanzar el objetivo principal del tratamiento (la erradicación de la enfermedad). La terapia adyuvante para el cáncer, por lo general, se refiere a la quimioterapia, la terapia hormonal o radioterapia, cuando se administra después de la cirugía primaria para ayudar a disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Utilidad clínica. Muestra el balance entre los beneficios y riesgos asociados a la prueba. Indica si la prueba dará lugar a una mejora en los resultados en salud del paciente y a cambios en la práctica clínica.

Validez clínica. Es la capacidad de una prueba para identificar de forma precisa y fiable a los pacientes o para predecir los resultados clínicos de interés. Normalmente, se presenta en términos de sensibilidad y especificidad clínica.

Resumen ejecutivo

Título: Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia

Autores: Isabel M. Martínez-Férez, Isabel Viguera-Guerra, María Piedad Rosario-Lozano y Soledad Benot-López.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las pruebas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama se están utilizando dentro del sistema sanitario y se están convirtiendo en pruebas con impacto en la decisión terapéutica. Recientemente se han publicado nuevos estudios entre los que se encuentran ensayos clínicos aleatorizados, que podrían aportar evidencia relevante y de calidad sobre la eficacia clínica de estas pruebas y ayudar a determinar su utilidad clínica real.

OBJETIVO

Actualizar la evidencia sobre la validez y utilidad clínica de las pruebas genéticas (MammaPrint®, Oncotype DX™, EndoPredict® y Prosigna™) como pruebas pronóstico y/o predictivas del cáncer de mama en estadios tempranos frente a los índices pronósticos convencionales de carácter clinicopatológico en términos de resultados en salud de las pacientes y/o impacto en la decisión terapéutica

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura, para la que se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito internacional y se han consultado las principales Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias tanto a nivel nacional como internacional. Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en su validez, así como una síntesis cualitativa y cuantitativa (cuando ha sido posible) de los resultados.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica ha permitido identificar 1 referencia de EndoPredict®, 3 de Prosigna™, 6 de MammaPrint y 16 de Oncotype que actualizaban la evidencia de los informes previos.

Los estudios de EndoPredict y Prosigna identificados se centraron en la valoración de las pruebas como factores pronóstico del riesgo de recurrencia local en pacientes posmenopáusicas y de riesgo de recurrencia a distancia en pacientes con afectación ganglionar, respectivamente. No se han identificado estudios sobre la utilidad clínica de estas pruebas en términos de salud. De las 3 referencias de Prosigna, 2 de ellas valoraron su impacto en la decisión terapéutica observando que efectivamente el resultado modificaba la decisión terapéutica, a favor de terapia hormonal en pacientes de bajo riesgo y a favor de quimioterapia en pacientes con alto riesgo.

Solamente se ha encontrado evidencia sobre utilidad clínica en términos de salud en las pruebas MammaPrint y Oncotype. La evidencia sobre la utilidad clínica del Mammprint en términos de salud, se ha limitado a un ECA (MINDACT) en el que el análisis por intención de tratar de los grupos con discordancia entre el riesgo clínico y el riesgo genómico no encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global a los 5 años entre los pacientes con o sin quimioterapia. Además, la prueba Mammprint ha mostrado tener impacto en la decisión terapéutica principalmente en aquellos casos donde existía discordancia con el riesgo clínico aunque tanto los cambios en la decisión terapéutica como su impacto en la recomendación de quimioterapia han variado en los diferentes estudios, no quedando clara la reducción neta de quimioterapia.

En cuanto a Oncotype no se dispone aún de los resultados del estudio TAYLORx correspondientes a los pacientes de riesgo intermedio aleatorizados a QT o no QT. Los resultados de validez clínica recogidos en esta actualización proceden de las cohortes de pacientes con bajo riesgo ($RS \leq 11$) a las que no se les administró quimioterapia. Estas pacientes sin QT han mostrado una supervivencia libre de enfermedad del 93,8 % a los 5 años y del 98,4 % a los 3 años. Los estudios identificados sobre el impacto de Oncotype DX en la decisión terapéutica han permitido la realización de un análisis cuantitativo de sus resultados (metanálisis) para obtener estimadores globales. La prueba ha supuesto un cambio en la decisión terapéutica en el 31 % de los casos, siendo mayor este cambio en pacientes con ganglios positivos (41 %) que en pacientes sin afectación ganglionar (28 %). Por grupo de riesgo según Oncotype DX el cambio en la decisión terapéutica fue mayor en los grupos de bajo riesgo (34 %) y riesgo intermedio (31 %) que en el grupo de alto riesgo (19 %). Además, la prueba redujo la quimioterapia en un 15 %, siendo esta reducción mayor en pacientes con ganglios positivos (36 %) que en pacientes sin afectación ganglionar (11 %). Por grupo de riesgos, la prueba ha supuesto una

reducción de quimioterapia del 35 % en el grupo de bajo riesgo y del 11 % en el grupo de riesgo intermedio; mientras que en el grupo de alto riesgo supuso un aumento de quimioterapia del 20 %.

CONCLUSIONES

Validez clínica

- EndoPredict® en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama ER+, HER2- en estadios tempranos parece ser un factor pronóstico independiente de recurrencia local aunque no permite identificar las pacientes que podrían evitar la radioterapia.
- El índice ROR (Prosigna) parece ser un factor pronóstico independiente de recurrencia a distancia a 10 años en mujeres posmenopáusicas HR+ y con afectación en 1-3 ganglios, aunque en este grupo aporta menos información pronóstica que en pacientes sin afectación ganglionar.

Utilidad clínica

- A 5 años de seguimiento la prueba genómica MammaPrint identificaría a aquellas pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, con y sin afectación ganglionar, que presentan *alto riesgo clínico pero bajo riesgo genético de recurrencia* y que podrían evitar la quimioterapia. Estos resultados son prometedores, pero es necesario un mayor tiempo de seguimiento para su confirmación, no conociendo el posible beneficio de la quimioterapia en estas pacientes a largo plazo.
- Oncotype parece identificar a pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos ER+, HER2- sin afectación ganglionar *con bajo riesgo* que podrían evitar la quimioterapia, aunque no se dispone aún de los resultados definitivos del ensayo clínico sobre su utilidad.
- La realización de las pruebas de expresión génica impacta en la toma de decisión modificando la recomendación terapéutica y reduciendo en general el número de pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante.

Executive summary

Title: Prognostic genomic tests in early breast cancer: up-date of evidence.

Authors: Isabel M. Martínez-Férez, Isabel Viguera-Guerra, María Piedad Rosario-Lozano y Soledad Benot-López.

BACKGROUND AND JUSTIFICATION

Currently, prognostic genomic tests in breast cancer are being incorporated progressively in our health system and apparently, their use has an impact on the therapeutic decision. Recently, new published studies, including randomized clinical trials, could provide relevant evidence on their clinical efficacy and utility in order to determine their real clinical usefulness.

OBJECTIVE

The aim of this report was to update the evidence on the validity and clinical utility of the genetic tests (MammaPrint®, Oncotype DX™, EndoPredict® and Prosigna™) as prognostic tests in early breast cancer.

METHODOLOGY

A systematic review of the literature was performed. A bibliographic search to compile the scientific evidence published with date subsequent to 2013 and 2015 until December 2017 was carried out. In addition, the major national and international agencies and units of Health Technology Assessment were consulted. A critical appraisal of selected studies was performed to identify the methodological problems that could influence their validity, and a qualitative and, when possible, quantitative synthesis (meta-analysis) of the results was done.

RESULTS

The bibliographic search allowed the identification of one reference on EndoPredict®, 3 on Prosigna™, 6 on MammaPrint® and 16 on Oncotype DX™ that updated the evidence of the previous reports.

EndoPredict®: in postmenopausal patients ER+, HER2-the EP index seems to be an independent prognostic factor for local recurrence at 10 years, high-risk patients had higher local recurrence than low-risk group ($p = 0,005$). Adjuvant RT reduced local recurrence rate in both high and low risk patients.

No Prosigna™ clinical utility studies were identified. One of the Prosigna™ studies focused on its clinical validity and it analyzed the prognostic value for the distant recurrence risk in patients with positive nodes. The other two reports evaluated the impact on the therapeutic decision, observing that the result did modify the therapeutic decision, in favor of hormonal therapy in low-risk patients and in favor of chemotherapy in high-risk patients.

The evidence on the clinical utility of MammaPrint has been limited to one RCT (MINDACT) in which the intention-to-treat analysis of the groups with disagreement between clinical and genomic risk found no statistically significant differences in disease-free survival, metastasis-free survival and overall survival at 5 years among patients with or without chemotherapy. In addition, the MammaPrint test has shown to have an impact on the therapeutic decision, mainly in those cases where there was disagreement with the clinical risk, although changes in the therapeutic decision and its impact on the recommendation of chemotherapy varied in the different studies, not being clear the net reduction of chemotherapy.

Regarding Oncotype, the results of the TAYLORx study corresponding to intermediate-risk patients randomized to QT or non-QT are not yet available. The results of clinical validity collected in this update come from the cohorts of patients with low risk ($SR \leq 11$) without chemotherapy. These patients have shown a disease-free survival of 93.8 % at 5 years and 98.4 % at 3 years. The studies about the impact of Oncotype DX on the therapeutic decision have allowed the realization of a quantitative analysis of its results (meta-analysis) to obtain global estimators. The test involved a change in the therapeutic decision in 31 % of the cases, this change in patients with positive lymph nodes was 41 % and in patients without lymph node involvement was 28%. By risk group according to Oncotype DX, the change in the therapeutic decision was greater in the groups of low-risk (34 %) and intermediate-risk (31 %) than in the high-risk group (19 %). In addition, the test involved a 15 % reduction in treatment with chemotherapy. This reduction was more pronounced in patients with positive lymph nodes (36 %) than in patients without lymph node involvement (11 %). By risk group, the test involved a 35 % and 11 % reduction in chemotherapy in the low and intermediate risk groups, respectively; and entailed a 20 % increase in chemotherapy for high-risk group.

CONCLUSIONS

Clinical validity

- EndoPredict® seems to be an independent prognostic factor for 10-year local recurrence in postmenopausal patients with early breast cancer ER+, HER2- although it may be not suitable for tailoring local therapy.

- ROR index (Prosigna) seems to be an independent prognostic factor for 10-year distant recurrence in postmenopausal HR+ patients early breast cancer with 1-3 positive nodes, although it provided less prognostic information in this subgroup than in node-negatives patients.

Clinical utility

- A 5-year follow-up MammaPrint identifies those patients with breast cancer in early stages with and without lymph node involvement who present low risk of recurrence and who could avoid chemotherapy. These results are promising, but a longer follow-up time is necessary for confirmation, the possible long-term chemotherapy benefit in these patients is unknown.
- Oncotype seems to identify early breast cancer patients ER+, HER2- and negative-nodes with low risk that could avoid chemotherapy, although the definitive results of the clinical trial on its usefulness are not yet available.
- Gene expression tests impact on decision making by modifying the therapeutic recommendation and generally reducing the adjuvant chemotherapy.

Justificación

Hasta el momento los índices pronósticos desarrollados y utilizados en cáncer de mama para la toma de decisiones terapéuticas están basados en factores de riesgo clinicopatológicos como: edad de la paciente, menopausia, comorbilidades, tamaño y grado del tumor, afectación de los ganglios linfáticos, receptores hormonales (ER/PG) y receptores HER2. El valor pronóstico de estos métodos clinicopatológicos es limitado.

Las pruebas genómicas MammaPrint®, Oncotype DX®, EndoPredict® y Prosigna™, son pruebas de expresión genética con la finalidad de evaluar o pronosticar el riesgo de recidiva o mortalidad en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama. Estas pruebas genéticas se basan en la expresión diferencial de un determinado número de genes en células sanas y en células tumorales. Además, dos de estas pruebas genómicas, EndoPredict® y Prosigna™, combinan los resultados de expresión génica con parámetros clinicopatológicos en un intento de afinar y mejorar la estimación del riesgo de recaída de las pacientes.

La comercialización de las pruebas genómicas orientadas a una atención sanitaria más personalizada, junto con la incidencia, carga de la enfermedad y consumo de recursos del cáncer de mama, despiertan expectativas y ha generado la demanda de su incorporación o utilización en el sistema sanitario público.

Actualmente se están utilizando estas pruebas dentro del sistema sanitario y se están convirtiendo en pruebas con impacto en la decisión terapéutica. Además, recientemente se han publicado nuevos estudios, entre los que se encuentran ensayos clínicos aleatorizados, que podrían aportar evidencia relevante y de calidad sobre la eficacia clínica de estas pruebas y ayudar a determinar su utilidad clínica real. La actualización y valoración de la evidencia sobre su validez y utilidad clínica es vital para su posible implantación en el SNS.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad.

1. Introducción

En general, los tratamientos quimioterápicos adyuvantes han contribuido a reducir de forma sustancial la recurrencia de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con cáncer de mama, sin embargo, los beneficios absolutos de la quimioterapia en pacientes con un riesgo bajo de recurrencia pueden no ser lo suficientemente importantes frente a los riesgos que este tipo de terapia conlleva. Los riesgos de la quimioterapia incluyen toxicidades agudas, náuseas, vómitos, pérdida de cabello, mielosupresión y amenorrea. La inmunosupresión asociada con la quimioterapia también puede conducir a infecciones graves en algunos casos. Además, los taxanos están asociados con neuropatía, que generalmente se resuelve semanas a meses después del tratamiento, pero puede ser incompleta en casos graves. Las toxicidades a largo plazo incluyen también los riesgos de cardiotoxicidad asociados con las antraciclinas y el raro riesgo de leucemia relacionada con la quimioterapia (Burstein, 2017).

Las actuales guías de práctica clínica sugieren que a las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con receptores hormonales positivos y HER2 negativo y sin afectación ganglionar se les debe ofrecer la posibilidad de recibir quimioterapia adyuvante. Sin embargo, se ha estimado que solo el 15 % de estas pacientes desarrollará recurrencia a distancia de la enfermedad (MacDonal *et al.*, 2016) por lo que la relación beneficio-riesgo es difícil de valorar. En estas circunstancias la decisión va a estar marcada por los factores de riesgo de cada paciente.

La decisión de la terapia adyuvante más adecuada se ha basado tradicionalmente en factores de riesgo de recurrencia de carácter clinicopatológico como el tamaño del tumor, el grado, afectación ganglionar. Las técnicas inmunohistoquímicas han permitido la identificación de otros factores de riesgo como la expresión de receptores hormonales, del HER2 o de Ki67 (Rakha y Green, 2017). La incorporación de estos marcadores a la práctica clínica ha permitido la clasificación de cáncer de mama en varios subtipos moleculares diferentes: luminal A, luminal B, HER2 y basal (Goldhirsch *et al.*, 2013) (Tabla 1).

La clasificación molecular establecida por el consenso internacional de expertos de St. Gallen en 2013, diferencia el subtipo luminal A y B en función del valor de Ki67 considerando que en el subtipo Luminal A los valores de Ki67 son bajos, mientras que en el subtipo luminal B dichos valores son altos. La controversia se plantea en el momento de establecer el punto de corte que discrimine entre alto y bajo. Aunque la mayoría de

los expertos del Panel consideraron que un valor de Ki67 de $\geq 20\%$ era indicativo de “Ki67 alto”, existe controversia entre los expertos y entre diferentes laboratorios en este valor como punto de corte. Además, se diferenciaron dos tipos de Luminal B, un tipo HER2 positivo y otro tipo HER2 negativo (Goldhirsch *et al.*, 2013).

Esta identificación molecular parece ayudar a la hora de conocer el pronóstico de la enfermedad y la respuesta a tratamiento (Zhang, Man, Zhao, Dong y Ma, 2014).

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer invasivo de mama (Schnitt, 2010; Goldhirsch <i>et al.</i>, 2013)				
Subtipos moleculares				
	Luminal A	Luminal B	HER2_neu	Basal
Perfil inmunohistoquímico	ER (+) y/o PR (+) HER2 (-) Ki-67 “bajo”	<i>Tipo HER2 negativo:</i> ER (+), HER2 (-) <i>Al menos uno de:</i> • Ki-67 “alto” • PR negativo o bajo <i>Tipo HER2 positivo:</i> ER (+), HER2 (+) Para cualquier Ki-67 o PR	HER2 (+) ER (-) PR (-)	“triple negativo” HER2 (-) ER (-) PR (-)
Características clínicas	Tipo molecular más frecuente y menos agresivo	Similares al tipo luminal A. Es más frecuente el RE+ / PR-, HER2-	15 % de los cánceres invasivos En muchos casos tumores de grado histológico alto y ganglios afectados	15 % de los cánceres invasivos Se denomina triple negativo Más frecuente en mujeres afroamericanas
Respuesta a tratamiento	Responden a terapia hormonal, que a menudo se utiliza sola sin QT	Responden a terapia hormonal. Tratamiento con citotóxicos en la mayoría de los casos.	Responden a trastuzumab y a quimioterapia basada en antraciclina	No responde a terapia hormonal ni a trastuzumab
Pronóstico	Bueno (mejor que el luminal B)	Bueno	Generalmente malo	Generalmente malo

Al mismo tiempo, el desarrollo de técnicas genéticas que permiten la determinación de expresión simultánea de un gran número de genes ha llevado a la identificación de perfiles de expresión génica que pueden jugar un papel importante en la valoración del pronóstico de la enfermedad o de la predicción de respuesta a un determinado tratamiento, facilitando una atención sanitaria más personalizada y más adecuada a cada paciente.

Varias de estas pruebas pronóstico, basadas en perfiles de expresión génica, están siendo comercializadas e introducidas en la práctica clínica. Las primeras pruebas desarrolladas, Oncotype DX® y MammaPrint®, se basaron

en la expresión diferencial, en células sanas y tumorales, de un determinado número de genes (21 y 70 respectivamente). Actualmente, ya está disponible y en fase de introducción una segunda generación de pruebas genómicas, entre las que se encuentran EndoPredict® y Prosigna™. Estas pruebas se denominan de segunda generación al combinar los resultados de expresión génica con parámetros clinicopatológico en un intento de afinar y mejorar la estimación del riesgo de recaída de las pacientes. Una característica adicional de estas pruebas de segunda generación es la descentralización de su realización. En el caso de las pruebas genómicas Oncotype DX® y MammaPrint® las muestras tumorales son analizadas en los laboratorios de referencia propiedad de las compañías que las han desarrollado y localizados en Estados Unidos y Holanda, respectivamente. Por el contrario, EndoPredict® y Prosigna™ son pruebas diseñadas para poder ser realizadas en laboratorios locales disminuyendo de esta manera el tiempo de espera del resultado y la posibilidad de realizar la repetición de la prueba en caso de duda. Sin embargo, dada la naturaleza de las pruebas, esta descentralización llevaría implícita la formación específica del personal en los laboratorios, así como el mantenimiento de los equipos. Las características de estas cuatro pruebas, así como la población para las que están indicadas se resumen en la Tabla 2.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ha publicado previamente dos informes basados en revisiones sistemáticas de la literatura sobre la validez analítica, validez y utilidad clínica de estas pruebas. Uno de ellos centrado en las pruebas MammaPrint y Oncotype DX que fueron de las primeras pruebas comercializadas (Martínez-Férez, Márquez-Peláez, Isabel-Gómez, Beltrán-Calvo, 2014) y otro centrado en las pruebas Endopredict y Prosigna que aparecieron posteriormente (Martínez-Férez, Isabel-Gómez y Beltrán-Calvo, 2015).

Las cuatro pruebas están diseñadas para estimar el riesgo de recurrencia a distancia a 10 años y la evidencia recogida en las conclusiones de los dos informes previos mostraba que:

- Evaluar la validez analítica de las pruebas de expresión génica era difícil al no existir una prueba patrón de referencia, por lo que en estas pruebas los estudios de validez analítica se centraron en analizar su fiabilidad en cuanto a precisión y reproducibilidad. Las cuatro pruebas mostraron una buena reproducibilidad de los resultados, por lo que se ha aceptado que presentaban validez analítica;
- Las cuatro pruebas mostraron comportarse como factores pronósticos independientes que añaden información a los índices clinicopatológicos. Además, Oncotype DX mostró ser un factor pronóstico y predictivo en cáncer de mama ER-positivo tratado con tamoxifeno;

- En general, la realización de las pruebas modificaba la decisión de tratamiento adyuvante y suponía una reducción del uso de la quimioterapia adyuvante;
- No se disponía de evidencia sobre la utilidad clínica de ninguna de ellas al no haber estudios prospectivos que utilizaran las pruebas para la administración de la terapia adyuvante y valoraran la recurrencia a 10 años.

Estas conclusiones estaban basadas principalmente en estudios de carácter retrospectivo; y en el caso de MammaPrint® y Oncotype DX®, se concluyó que era necesario esperar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados MINDACT y TAYLORx, que se estaban llevando a cabo para poder establecer la utilidad clínica de estas dos pruebas genómicas, aunque dichas pruebas se están ya utilizando en la práctica clínica modificando la decisión sobre el tratamiento adyuvante.

Recientemente, se han publicado resultados de estos ensayos clínicos por lo que se ha considerado la actualización de las revisiones sistemáticas con el fin de incorporar la evidencia nueva disponible.

Tabla 2. Características de las cuatros pruebas genómicas incluidas en la revisión			
	MammaPrint®	Oncotype DX®	EndoPredict
Empresa comercializadora	Agendia	Genomic Health TM	NanoString Technologies, Inc.
Genes analizados	70 genes implicados en todos los aspectos de la biología del tumor: proliferación, angiogénesis, invasión, trasvasación, adhesión a la matriz extracelular...	21 genes: 16 oncogenes y 5 genes de referencia	50 genes para la identificación del subtipo molecular y 8 genes control
Técnica analítica	Micromatrices o Microarray	qRT-PCR	Sondas que hibridan directamente con el ARNm en solución (<i>nCounter Analysis System</i>)
Tejido utilizado	Tejido tumoral fresco o congelado con hielo seco o nitrógeno líquido. Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina (Sapino <i>et al.</i> , 2013)	Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina	Pieza postquirúrgica en parafina
Laboratorios de referencia	Centralizado en Holanda	Centralizado en EEUU	laboratorios locales
Medida de resultado	Mujeres menores de 61 años con cáncer de mama en estadios I/II tanto ER-positivo como ER-negativo sin afectación ganglionar y con tumores < 5 cm	Mujeres con cáncer de mama ER-positivo, HER-2-negativo y sin afectación de los ganglios linfáticos tratadas con tamoxifeno	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos, en estadios tempranos con y sin afectación ganglionar
Resultado prueba	Metástasis a 10 años sin tratamiento adyuvante Resultado dicotómico: buen pronóstico mal pronóstico	Metástasis a 10 años tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno Resultado continuo Índice RS: (<i>Recurrence Score</i>)	Metástasis a 10 años con tratamiento hormonal adyuvante. Resultado continuo Subtipos moleculares Índice ROR: algoritmo que combina datos genómicos con clínicos y está basado en el subtipo molecular (PAM50), tamaño del tumor, estado de proliferación del tumor y el estado de afectación ganglionar

Tabla 2. Características de las cuatros pruebas genómicas incluidas en la revisión				
	MammaPrint®	Oncotype DX®	EndoPredict	Prosigna
Clasificación del riesgo de recurrencia de las pacientes según los índices	Riesgo bajo Riesgo alto	Riesgo bajo: RS < 18 Riesgo intermedio: RS = 18 – 31 Riesgo alto: RS > 18	EP: valor de 0 – 15. Clasifica en bajo y alto riesgo de recaída con un valor de corte igual a 5 EPclin: valor de 1 – 6,5. Clasifica en bajo y alto riesgo de recaída con hormonoterapia considerando un valor de corte igual a 3,3	Valor de 0 – 100 clasificado en tres categorías de riesgo: alto, bajo e intermedio Los puntos de corte entre los tres grupos de riesgo son diferentes en función de si hay o no afectación ganglionar
Aplicación clínica	Pronóstico	Pronóstico/Predictivo	Pronóstico	Pronóstico
FDA/CE	Aprobado/con CE	No presentado/con CE	–/con CE	Aprobado/con CE

Objetivo

El objetivo del informe es actualizar la evidencia sobre la validez y utilidad clínica de las pruebas genéticas (MammaPrint®, Oncotype DX™, EndoPredict® y Prosigna™) como pruebas pronóstico y/o predictivas del cáncer de mama en estadios tempranos frente a los índices pronósticos convencionales de carácter clinicopatológico en términos de resultados en salud de las pacientes y/o impacto en la decisión terapéutica.

Este informe trata de dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿En pacientes con cáncer de mama ER+/HER2- en estadios tempranos la realización de las pruebas genéticas de carácter pronóstico-predictivo (MammaPrint®, Oncotype DX™, EndoPredict® o Prosigna™) identifica a aquellas pacientes con mayor riesgo de recurrencia y candidatas a terapias adyuvantes personalizadas reduciendo, por consiguiente, la mortalidad y/o la recurrencia de enfermedad al asignar el tratamiento más adecuado?

2. ¿En pacientes con cáncer de mama ER+/HER2- en estadios tempranos la realización de las pruebas genéticas de carácter pronóstico-predictivo (MammaPrint®, Oncotype DX™, EndoPredict® o Prosigna™) ayudan a la toma de decisión en la terapia adyuvante más adecuada, evitando su administración a las pacientes a las que no aportaría beneficio?

2. Material y Métodos

2.1 Tipo de estudio

Para la elaboración de este informe se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre la validez y utilidad clínica de las pruebas genómicas Mammaprint®, Oncotype DX®, EndoPredict® y Prosigna™ para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama ER+/HER2- en estadios tempranos.

Esta revisión ha recogido la evidencia científica publicada con fecha posterior a la de las búsquedas realizadas en dos informes previos del ministerio publicados en 2013 y 2015 (Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama: MammaPrint® y Oncotype DX® y Plataformas genómicas de segunda generación para el pronóstico del cáncer de mama: EndoPredict® y Prosigna™, respectivamente) con la finalidad de actualizar la evidencia disponible hasta el momento.

Para llevar a cabo dicha elaboración, se han seguido las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis (Urrutia y Bofill, 2010) y las recomendaciones metodológicas descritas en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias, elaborada dentro del marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (Puñal Ruiboo *et al.*, 2016).

2.2 Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Para la actualización de la evidencia científica se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos y las estrategias descritas en los informes previos. En concreto se consultaron la *Cochrane Library*, CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) e INHATA con el fin de identificar estudios de síntesis como revisiones sistemáticas o informes de evaluación de tecnologías (HTA). Además, se realizaron búsquedas tanto de revisiones sistemáticas como de estudios primarios en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), preMedLine (mediante PubMed), EMBASE y *Web of Science*. Las búsquedas se centraron en localizar estudios publicados con fecha posterior a mayo del 2013 (Mammaprint® y Oncotype DX) y octubre del 2014 (EndoPredict® y Prosigna™).

Estas búsquedas se realizaron hasta diciembre de 2016 en la base de datos de Medline y hasta enero de 2017 en el resto de bases. Además, se realizaron consultas en el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y en páginas web de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas. Las estrategias utilizadas para estas búsquedas se muestran en el Anexo 1. Las búsquedas se han realizado de forma independiente para cada prueba genómica.

Finalmente, la búsqueda bibliográfica se completó con una revisión secundaria de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias antes descritas.

Durante el periodo de realización de la actualización se establecieron alertas en MedLine (mediante Pubmed) con el objetivo de identificar documentos publicados desde que se finalizó la búsqueda bibliográfica hasta la terminación del informe (29 septiembre 2017) y que pudieran aportar información relevante.

2.3 Selección de artículos relevantes

Los artículos relevantes que podían dar respuesta a los objetivos de este informe fueron seleccionados siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión.

- Población: pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con receptores hormonales positivos y HER2-negativo.
- Intervención: las pruebas genómicas Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict® y Prosigna™.
- Comparación: con cualquier índice pronóstico clinicopatológico utilizado en la práctica clínica (ej. Índice pronóstico de Nottingham, *St. Gallen Expert Criteria*, *Adjuvant! OnLine*...).
- Resultados:
 - Supervivencia/Mortalidad.
 - Tiempo libre de enfermedad.
 - Tasa de recidiva y de recurrencia a distancia.
 - Impacto en la decisión terapéutica (porcentaje de modificación de tratamiento adyuvante).
 - Calidad de vida y satisfacción de las pacientes.

- Diseño:
 - Estudios de síntesis (revisiones sistemáticas, informes de evaluación o guías de práctica clínica basadas en la evidencia)
 - Ensayos clínicos aleatorizados
 - Ensayos clínicos, registros y estudios de carácter prospectivo que aporten información sobre las pruebas.

Los criterios de exclusión.

- Tipo de estudio: se excluirán todos aquellos que no sean estudios de síntesis o prospectivos.
- Estudios “a propósito de un caso”
- Estudios que no presentasen datos desagregados.
- Estudios que comparasen las pruebas de interés con otros índices genómicos o índices no habituales en la práctica clínica.
- Publicaciones como comunicaciones a congresos, cartas, editoriales, comentarios, revisiones no sistemáticas y todas aquellas que no incluyeran datos originales sobre el tema.

La selección de los artículos ha sido realizada de forma independiente por dos revisores y en caso de dudas o discrepancias, estas se resolvieron por consenso.

2.4 Evaluación de la calidad de los estudios y del riesgo de sesgos

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. Se han utilizado las herramientas de lectura crítica adecuadas a cada tipo de estudio.

- En las revisiones sistemáticas, la evaluación de la calidad se realizó siguiendo los criterios descritos en la guía AMSTAR, una herramienta validada para la valoración de la calidad de las RS y ampliamente utilizada. Este cuestionario consta de 11 preguntas con 4 posibles respuestas: SI, NO, No puedo contestar y No es aplicable (Shea *et al.* 2009). La calidad se ha cuantificado valorando con un 1 las respuestas afirmativas y con un 0 el resto de posibles respuestas. La valoración general de la calidad de cada revisión oscilaría entre un valor máximo de 11 y un valor mínimo de 0. Se ha resumido la calidad mostrando el porcentaje de respuestas positivas y se ha establecido un porcentaje mínimo del 50 % de respuestas afirmativas (6 de 11) para considerar que una RS disponía de una calidad aceptable para su inclusión (Anexo 2).

- En los estudios de validez clínica:
 - la evaluación de la calidad de los estudios de pronóstico se tuvieron en consideración, a la hora de detectar los posibles sesgos, los criterios establecidos para este tipo de estudios por Hayden, Cote & Bombardier, 2006 y adaptados por el NICE (http://www.h-ring.nl/download/literatuur/The_NICEguidelines_manual_2009_-_All_appendices.pdf). Los puntos establecidos en estos criterios se centran en la población, el seguimiento, la medida o determinación del factor pronóstico, la medida de los resultados clínicos y los análisis estadísticos realizados (Anexo 2).
 - los estudios de validez clínica correspondientes a series de casos prospectivas se valoraron con las fichas de lectura crítica de Osteba (<http://www.lecturacritica.com/es/>).
- Los estudios de utilidad clínica en los que se han analizado resultados en salud ha sido ensayos clínicos aleatorizados y en estos casos la valoración de la se evaluó mediante las recomendaciones del grupo SIGN (SIGN 50) (Anexo 2).
- Los estudios de impacto en la decisión terapéutica han sido estudios cuasiexperimentales de *diseño antes-después* sin grupo control. La valoración de la calidad de los mismos se ha llevado a cabo mediante la herramienta “*Quality assessment tool for before-after (Pre-Post) studies with no control group*” del *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)* perteneciente a *National Institutes of Health (NIH)* (disponible: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/befote-after>) (Anexo 2).

Se ha valorado el riesgo de sesgos, de los estudios de prognosis y de ensayos clínicos, mediante los criterios de la Colaboración *Cochrane*. La representación del control de sesgos se ha realizado mediante el programa RevMan versión 5.3 de la *Cochrane*.

Los niveles de evidencia para estudios de utilidad médica de un biomarcador en los que se involucran pacientes, ensayos con muestras biológicas preservadas y análisis estadísticos se han establecido siguiendo los criterios establecidos por Simon, Paik y Hayes, 2009.

2.5 Extracción y síntesis de los resultados

Se ha realizado la extracción de los principales resultados descritos en cada estudio y se han resumido en tablas de evidencia siguiendo un modelo desarrollado y utilizado en los informes previos. Los resultados se han presentado por variables para facilitar su lectura e interpretación. Se ha realizado una síntesis cualitativa

de aquellas variables donde no era posible la estimación de un valor promedio ponderado debido principalmente a la falta de estudios o variabilidad en sus diseños. En el caso concreto de la prueba genómica Oncotype, las variables “impacto en la decisión terapéutica” e “impacto en la recomendación de quimioterapia” fueron recogidas en varios estudios (> 10 estudios) que presentaban el mismo diseño metodológico, lo que ha permitido realizar un análisis cuantitativo de las mismas (metanálisis) con el objetivo de aportar un estimador ponderado de los efectos.

METANÁLISIS

En el metanálisis al tratarse de estudios antes-después, los datos de “antes de la prueba” se han considerado datos del grupo “control” y los de “después de la prueba” se han considerado datos del grupo “intervención”.

Las variables analizadas en el metanálisis han sido:

1. cambio en la decisión terapéutica. Es una variable dicotómica (evento, cambio en la decisión). Se ha considerado que en el grupo “antes” (control) no había cambios y por consiguiente, los eventos en todos los estudios en este grupo eran igual a 0;
2. cambio en quimioterapia. Variable dicotómica (evento, recibir quimioterapia).

Al tratarse de variables dicotómicas, el método utilizado para realizar el metanálisis ha sido el de Mantel-Haenszel. La medida del efecto analizada ha sido la diferencia de riesgos, con la finalidad de estimar el impacto (riesgo atribuible) de la prueba. Cuando ha sido posible se ha realizado el metanálisis tanto por población global de cada estudio como por subgrupos de población según presentaran o no afectación ganglionar y por los subgrupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) establecido por Oncotype. La heterogeneidad estadística entre los estudios se ha valorado mediante el test de la chi-cuadrado y ha sido cuantificada mediante el estadístico I^2 (valores cercanos al 25 % indican baja heterogeneidad, al 50 % moderada y al 75 % alta). Se ha abordado la agregación cuantitativa de datos utilizando tanto un modelo de análisis de efectos fijos como de efectos aleatorios, con el fin de obtener una estimación promedio por ambos métodos y comparar el efecto de la heterogeneidad en dicha estimación.

Con el fin de realizar una estimación lo más ajustada a la evidencia, se han realizado los metanálisis con los estudios incluidos en esta actualización y además, se ha realizado las mismas estimaciones incluyendo los estudios del informe previo siempre que fueran de carácter prospectivo.

En la realización del metanálisis se ha utilizado el programa RevMan© 5.3. Se han considerado valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos y se han presentado también los intervalos de confianza al 95 % de los estimadores.

Adicionalmente, se han realizado análisis de sensibilidad en aquellos casos en los que se han observado valores atípicos (*outliers*) con la finalidad de analizar su efecto en la ponderación.

3. Resultados

3.1. Resultados EndoPredict®

Descripción de la evidencia disponible

Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 91 artículos, 46 de ellos fueron descartados por tratarse de duplicados encontrados en las diferentes bases de datos. Tras la lectura del título y el resumen de las referencias, se excluyeron aquellas que no cumplían los criterios de inclusión establecidos. Se seleccionaron 2 referencias potencialmente relevantes de las que finalmente solo una se incluyó en el informe. Los motivos de la exclusión se describen en la Tabla 3. El esquema con el flujo de selección de referencias se describe en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de referencias de Endopredict®

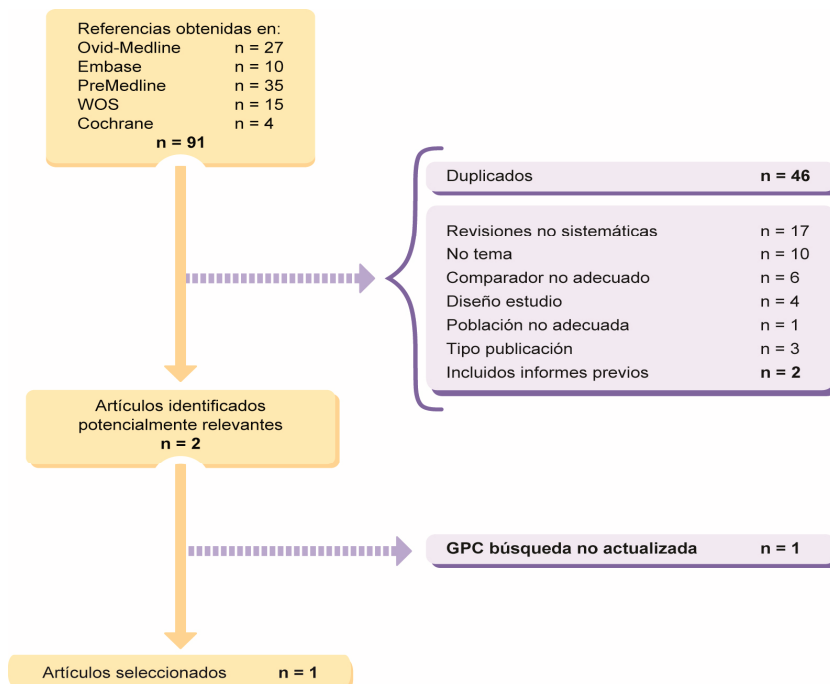


Tabla 3. Estudios de EndoPredict seleccionados como potencialmente relevantes

Estudio	Tipo de estudio	Finalidad estudio	Excluido / incluido Motivo exclusión
Harris <i>et al.</i> , 2016	GPC (ASCO)	Recomendaciones para la práctica clínica	Excluido GPC basada en una revisión sistemática de la literatura (búsqueda hasta 2014) que incluía los estudios ya recogidos en los informes previos
Fitzal <i>et al.</i> , 2015	Prospectivo-retrospectivo	Validez clínica (carácter pronóstico)	Incluido

Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Solo se ha identificado un estudio primario que actualizara la evidencia sobre Endopredict® (Fitzal *et al.*, 2015). Este trabajo se ha centrado en la valoración clínica de EndoPredict® como prueba pronóstico de recurrencia local en pacientes posmenopáusicas ER+, HER2- tratadas con terapia hormonal adyuvante. Previamente, este grupo utilizando un diseño similar había demostrado la capacidad clínica de la prueba de valorar el riesgo de recurrencia a distancia y ayudar a la decisión de administrar o no quimioterapia adyuvante (Filipits *et al.*, 2011; Dubsy *et al.*, 2013a y Dubsy *et al.*, 2013b); en este caso, el estudio ha tenido como objetivo demostrar la capacidad de la prueba para ayudar a identificar a pacientes con bajo riesgo de recurrencia local de la enfermedad que permitiera evitar el tratamiento adyuvante de radioterapia local (RT).

Se trata de un estudio Prospectivo-retrospectivo donde se realiza un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes procedente de un ensayo clínico aleatorizado (ECA), el estudio ABCSG-8. El estudio, ha analizado la prueba EndoPredict® en 1324 muestras tumorales disponibles procedentes de pacientes incluidas en el ECA antes mencionado y que fue diseñado para comparar diferentes tratamientos de terapia hormonal. El ensayo ABCSG-8 (n = 3714) fue realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER+ en estadios tempranos con el objetivo de comparar si dos años de tratamiento con tamoxifeno seguidos de 3 años con anastrozol mejoraba los resultados de supervivencia frente a continuar esos 3 años con tamoxifeno. Además, 869 pacientes del estudio con cirugía conservadora y riesgo bajo de recurrencia (tumor < 3 cm, sin afectación ganglionar y grado 1-2) fueron aleatorizadas y asignadas a dos grupos uno con y otro sin RT adyuvante.

Básicamente, el estudio de validación clínica ha clasificado a las pacientes en dos grupos según el riesgo de recurrencia, grupo de bajo riesgo y de alto riesgo, y mediante análisis estadísticos de Kaplan-Meier y Log-Rank estimaron la supervivencia libre de recurrencia local de la enfermedad a 10 años de cada grupo, considerando la recurrencia local como recurrencia

en la mama o en el tórax excluyendo los ganglios linfáticos regionales. Además, el estudio ha analizado el valor pronóstico de recurrencia local de la prueba mediante modelos de regresión de Cox ajustados por potenciales variables de confusión. La descripción del estudio de validez clínica así como las principales fortalezas y limitaciones detectadas en la lectura crítica se han recogido en la Tabla 4. La valoración del control del riesgo de sesgo del estudio se resume a continuación en la Figura 2.

Figura 2. Valoración de sesgos del estudio Fitzal *et al.*, 2015

	Sesgo de selección	Sesgo de desgaste	Sesgo de realización. Factor pronóstico	Sesgo de realización. Medida de resultado	Sesgo de realización. Factores de Confusión	Sesgo de realización. Análisis estadístico	Sesgo de notificación	Otros sesgos
Fitzal 2015	+	+	+	+	?	+	+	?

En general, el estudio presentaba un control de sesgos moderado, aunque con algunas limitaciones como la falta de información sobre el tipo, dosis y protocolo de administración de RT y que el tamaño de muestra era pequeño para obtener un número suficiente de eventos. El nivel de evidencia que aportaba este estudio, según los niveles de evidencia propuestos por Simon *et al.*, 2009, sería II (categoría B) lo que indicaría la necesidad de realizar más estudios de validación que confirmen estos resultados.

Tabla 4. Características del estudio de validez clínica de EndoPredict® incluidos en el informe		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Fitzal <i>et al.</i>, 2015</p> <p>Conflictos de interés: al menos un autor recibía honorarios de <i>Sivdon Diagnostics</i></p> <p>Riesgo de sesgos: moderado riesgo de sesgo</p> <p>Nivel de evidencia: II B, Requiere uno o más estudios de validación (Simon <i>et al.</i>, 2009)</p>	<p>Población para la validación clínica: 1324 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER+, HER2- en estadios tempranos procedente del ensayo clínico aleatorizado ABCSG-8 y reclutadas en 24 centros diferentes entre enero 1996 – junio 2004</p> <p>n = 1324</p> <p>Edad: mediana de 63 años (41 – 80)</p> <p>70,8 % de pacientes sin afectación ganglionar</p> <p>82,6 % cirugía conservadora</p> <p>17,4 % mastectomía</p> <p>74 % recibió radioterapia (RT) adyuvante</p> <p>Clasificación de las pacientes mediante los índices pronóstico: EP/EPclin</p> <p>Medidas de resultado: recurrencia local de la enfermedad a los 5 y 10 años</p>	<p>Diseño: estudio de una cohorte procedente de un ensayo clínico aleatorizado para la validación de los índices de riesgo EP (estudio Prospectivo-retrospectivo)</p> <p>Objetivo: estudio de validación del carácter pronóstico de recurrencia local de EP en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER+, HER2- en estadios tempranos y su posible ayuda en la decisión de administrar terapia local a estas pacientes</p> <p>Realización: se analizó la expresión génica (EP) de tumores procedentes de 1324 pacientes y se recogió la información correspondiente a los eventos de recurrencia local de enfermedad</p> <p>Las pacientes fueron clasificados según los dos índices en pacientes con alto o bajo riesgo y se analizó la recurrencia mediante análisis Kaplan-Meier y Log-Rank</p> <p>Seguimiento (mediana): 72,3 meses</p> <p>Limitaciones: estudio de cohortes retrospectivo, el mayor riesgo proviene del sesgo de memoria que afectaría a las posibles variables confusoras que pudieran afectar en el estudio actual y no fueron recogidas en su momento. Los autores comentan que entre las limitaciones de su estudio se encontraban el escaso número de eventos ocurridos y la falta de información sobre la RT administrada.</p> <p>Los autores no han aportado los IC 95 % por lo que no es posible conocer la precisión de los datos</p>

Resultados clínicos de EndoPredict

Validez clínica

1. Supervivencia libre de recurrencia local a 10 años

El estudio de Fitzal *et al.*, 2015 ha analizado la capacidad del índice EP como factor pronóstico del riesgo la recurrencia local de la enfermedad a 10 años en mujeres posmenopáusicas. Para ello, las pacientes de estudio han sido clasificadas en dos grupos según el índice EP, grupo de bajo riesgo y de alto riesgo, y mediante análisis estadísticos de Kaplan-Meier se ha estimado la recurrencia local a 10 años en cada grupo. En la población de estudio se registraron 35 pacientes con recurrencia local durante el tiempo de seguimiento, 19 de ellas ocurrieron en los 5 primeros años tras la cirugía (54,3 %).

Los resultados sobre validez clínica se resumen en la Tabla 5. Se muestran las diferencias en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia local entre los dos grupos de riesgo establecidos por el índice EP (sólo información genómica) a 10 años.

EP	n	Eventos (%) [†]	SLRL (%) [‡]
Alto riesgo	683	26 (3,8 %)	96,2
Bajo riesgo	641	9 (1,4 %)	98,6

SLRL: Supervivencia libre de recurrencia local.
*: $p = 0,005$.
†: $p = 0,008$.

El índice EP parece discriminar el riesgo de recurrencia local al encontrar que las pacientes clasificadas como de bajo riesgo presentaron mayor supervivencia libre de recurrencia local que las clasificadas de alto riesgo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el análisis multivariante encontraron que de las variables estudiadas: edad, tamaño tumor, afectación nodular, terapia hormonal (TH), radioterapia (RT) e índice EP; solamente el índice EP y el tratamiento con RT parecían ser factores pronóstico independientes.

Los autores realizaron análisis preliminares con la finalidad de valorar en pacientes clasificados por EP de alto riesgo la recurrencia local según el tipo de cirugía, conservadora frente a mastectomía, y en pacientes con cirugía conservadora clasificados por EP de bajo riesgo la recurrencia local según recibieran o no RT tras la intervención.

En el primer caso, no encontraron que en pacientes de alto riesgo el tipo de cirugía afectara de forma significativa al riesgo de recurrencia aunque este resultado debe interpretarse con prudencia debido al escaso número de eventos en cada grupo. Sin embargo, observaron que en

pacientes de bajo riesgo (EP) la administración de RT tras cirugía conservadora aumentaba la supervivencia libre de recurrencia local de forma significativa (99,8 % vs. 88,9%; $p < 0,001$). Por lo que el índice no parece ayudar a decidir la RT adyuvante.

Por último, observaron que el índice EPclin clasificaba un mayor número de pacientes en bajo riesgo que el EP, aunque no mejoraba su capacidad pronóstica

Utilidad clínica

No se ha identificado ningún estudio con el diseño adecuado para poder valorar la utilidad de la prueba EndoPredict® a nivel de salud de las pacientes, ya que para ello se necesitarían estudios que estimaran de manera prospectiva la recurrencia de la enfermedad teniendo en consideración los índices EP y Epcin en la decisión terapéutica. Tampoco se ha identificado estudios que actualizaran la evidencia sobre el impacto de la prueba en la decisión terapéutica y que modifique la evidencia recogida en el informe previo.

En resumen:

No se dispone de evidencia sobre la utilidad clínica de EndoPredict y el estudio identificado se ha centrado en la validez clínica de la prueba como factor pronóstico de la recurrencia local. A este respecto:

- *El índice EP parece ser un factor pronóstico **de recurrencia local** a 10 años en mujeres posmenopáusicas ER+, HER2-.*
- *En pacientes posmenopáusicas ER+, HER2- de bajo riesgo el índice EP **no parece servir** para identificar a aquellas pacientes que puedan evitar la RT adyuvante.*

3.2 Resultados Prosigna™

Descripción de la evidencia disponible

Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda en las bases de datos referenciales identificaron un total de 88 artículos. Del total de referencias encontradas, 40 se descartaron por tratarse de duplicados encontrados en varias bases de datos. La lectura del título y el resumen de las referencias, permitió la selección de 9 estudios que podrían aportar información relevante sobre el tema; tras la lectura a texto completo de estas referencias 7 fueron excluidas de la revisión. Los motivos de la exclusión se describen en la Tabla 6.

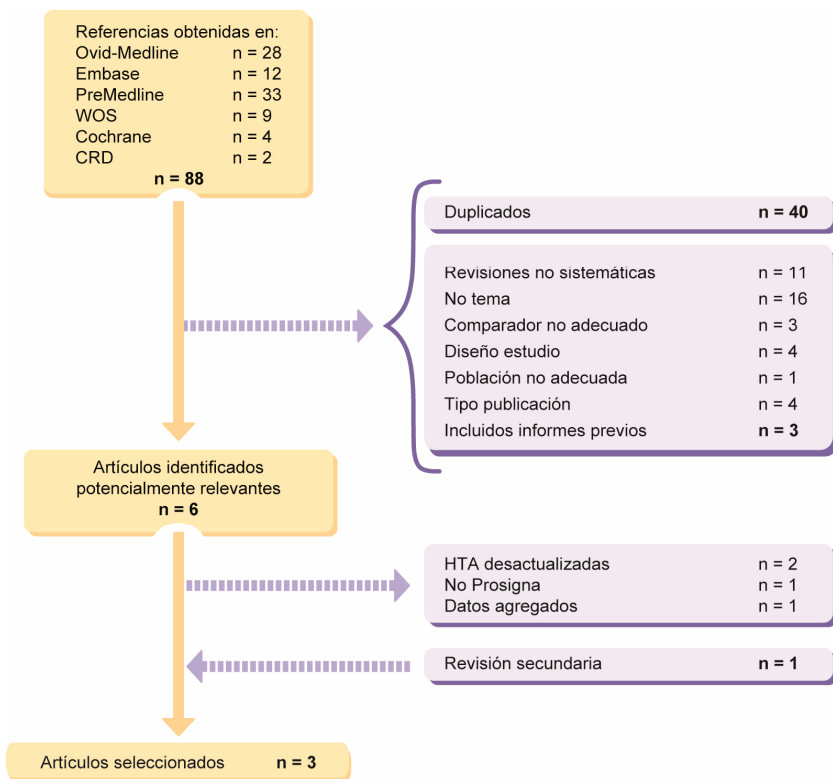
Tabla 6. Estudios de Prosigna seleccionados como potencialmente relevantes

Estudio	Tipo de estudio	Finalidad estudio	Excluido / incluido Motivo exclusión
Gnant et al., 2014	Prospectivo-retrospectivo	Validación clínica (carácter pronóstico)	Excluido Incluido en informe previo
Filipits et al., 2014	Prospectivo-retrospectivo	Validación clínica (carácter pronóstico)	Excluido Incluido en informe previo
Sestak et al., 2014	Prospectivo-retrospectivo	Validación clínica (carácter pronóstico)	Excluido Incluido en informe previo
González et al., 2015	IETS	Evaluar la evidencia	Excluido Basado en búsquedas que estaban desactualizadas
HAYES Ic., 2014	IETS	Evaluar la evidencia	Excluido Basado en búsquedas que estaban desactualizadas
Liu et al., 2015	Prospectivo-retrospectivo	Validez clínica (carácter pronóstico / predictivo)	Excluido Datos agregados de pacientes pre y posmenopáusicas, ≤60 años, con o sin afectación ganglionar, Er+/-, Her2/neu +/-
Caan et al., 2014	Caso-cohorte	Validez clínica (carácter pronóstico)	Excluido PAM50 pero no utiliza Prosigna ni el algoritmo ROR
Gnant et al., 2015	Prospectivo-retrospectivo	Validez clínica (carácter pronóstico)	Incluido
Martin et al., 2015	Prospectivo	Impacto	Incluido

IETS: Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

La revisión secundaria de la literatura permitió identificar un estudio sobre impacto en la decisión terapéutica, por lo que finalmente, se han incluido un total de 3 referencias. El esquema que muestra el flujo de selección de referencias se describe en la Figura 3.

Figura 3: Diagrama de flujo de la selección de estudios de Prosigna™



Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Los estudios incluidos y su finalidad se recogen en la Tabla 7.

Referencia	Tipo de estudio	n	Finalidad
Gnant et al., 2015	Prospectivo-retrospectivo con pacientes procedentes de dos ECA (ABCSG-8 y ATAC)	543	Validación clínica (carácter pronóstico) en pacientes posmenopáusia ER+ con afectación ganglionar
Martin et al., 2015	Prospectivo multicéntrico (España)	217	Impacto en la decisión terapéutica
Wuerstlein et al., 2016	Prospectivo multicéntrico (Alemania)	201	Impacto en la decisión terapéutica

Validez clínica

Se ha identificado un estudio realizado por Gnant *et al.*, 2015 que actualizaba la evidencia sobre la validez clínica de la prueba. Este mismo grupo mostró anteriormente la validez clínica de la prueba en el pronóstico de recurrencia a distancia en mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos ER+ yHER2- sin afectación ganglionar (Sestak *et al.*, 2015). En la nueva publicación han realizado un análisis de subgrupos utilizando el mismo diseño prospectivo-retrospectivo. En este caso, valoraron la capacidad pronóstico de enfermedad a distancia de Prosigna en pacientes con afectación ganglionar (de 1 a 3 ganglios positivos). Las pacientes procedían de los ensayos clínicos ATAC y ABCSG-8.

Analizaron la recurrencia a distancia de la enfermedad a 10 años, clasificando a las pacientes en grupos según el riesgo de recaída (bajo, intermedio y alto riesgo) y estimaron mediante análisis estadísticos de Kaplan-Meier la supervivencia o recurrencia a 10 años de cada uno de los grupos de riesgo. Además, analizaron si el índice ROR de ProsignaTM aportaba información pronóstica adicional al índice pronóstico CTS estimado a partir de factores de riesgo clínico-inmunohistopatológicos (afectación ganglionar, tamaño de tumor, grado histopatológico, edad y tratamiento administrado). Para ello, llevaron a cabo análisis estadísticos de cambios en el “*Likelihood ratio*”. Una descripción detallada del estudio de validez clínica, así como, la valoración del riesgo de sesgo se ha recogido en la Tabla 8 detallando las principales fortalezas y limitaciones detectadas en la lectura crítica del estudio. La valoración del control del riesgo de sesgo del estudio se resume a continuación en la Figura 4.

Figura 4. Valoración de sesgos del estudio Gnant *et al.*, 2015

	Sesgo de selección	Sesgo de desgaste	Sesgo de realización. Factor pronóstico	Sesgo de realización. Medida de resultado	Sesgo de realización. Factores de Confusión	Sesgo de realización. Análisis estadístico	Sesgo de notificación	Otros sesgos
Gnant 2015	+	+	+	+	?	+	+	?

En resumen, la evidencia aportada por el estudio de valoración clínica de la prueba genómica Prosigna™ mostraba un nivel de evidencia IIB (Simon *et al.*, 2009), que requiere más estudios para confirmar estos datos.

En cuanto a los posibles conflictos de interés, señalar que los dos ensayos clínicos originales que han aportado los pacientes estaban financiados por AstraZeneca y que el análisis combinado realizado en el estudio recibió el apoyo de *NanoString Technologies, Inc.* Algunos de los autores de los artículos estaban vinculados a la empresa propietaria de la tecnología de estudio o habían recibido algún tipo de financiación de dicha compañía. Los conflictos de interés han sido mencionados y descritos en la publicación.

Utilidad clínica

No se han identificado estudios que aportaran evidencia sobre la utilidad clínica en términos de mejora de salud de las pacientes. Los dos estudios identificados de utilidad clínica de la prueba se centraron en su impacto en la decisión terapéutica (Martin *et al.*, 2015; Wuerstlein *et al.*, 2016). Se trataban de dos estudios cuasiexperimentales de diseño antes-después, en los que se valoraba de manera prospectiva el cambio en la decisión terapéutica producido por el conocimiento del resultado de la prueba (el índice ROR). Este diseño es relativamente sencillo de realizar y aporta información relevante aunque presenta limitaciones intrínsecas al mismo. En general los dos estudios presentaban puntos fuertes y limitaciones comunes que se describen a continuación.

Puntos fuertes de los estudios:

- Los dos estudios presentaban una pregunta de investigación clara y las variables de resultado eran adecuadas a los objetivos planteados.
- Se trataban de estudios multicéntricos, uno realizado en España en el que participaban 15 hospitales (Martin *et al.*, 2015) y otro realizado en Alemania con la participación de 11 centros hospitalarios (Wuerstlein *et al.*, 2016).
- Eran estudios prospectivos.
- La muestra de estudio consistió en pacientes consecutivas con criterios de inclusión específicos por lo que los participantes pueden ser considerados representativos de la población de interés. Además, describen el periodo de captación de participantes.
- Los autores estimaron el tamaño de muestra necesario, con el suficiente poder estadístico, para detectar diferencias estadísticamente significativas.

- Utilizaron cuestionarios estándar en sus diseños para las medidas de resultado.

Limitaciones:

- Aunque son multicéntricos no se conoce el número de profesionales implicados.
- Los dos estudios están financiados por la industria propietaria de la tecnología de estudio, y la industria participa en la interpretación de los datos, revisión y aprobación del manuscrito final.
- En el estudio de Martín *et al.*, 2015, la medida posintervención, es decir el establecimiento del tratamiento definitivo a la paciente se llevó a cabo en un periodo de 6 meses de seguimiento. Este tiempo podría ser lo suficientemente largo para que otros factores, además de la intervención de estudio, pudieran influir en la decisión del oncólogo.

El diseño de estos estudios no permite de manera concluyente atribuir los resultados observados a la intervención estudiada. Este tipo de diseño tiende a sobreestimar el efecto (Eccles, Grimshaw, Campbell & Ramsay, 2003). Los diseños cuasiexperimentales no permiten descartar todas las explicaciones alternativas, pero pueden tratar de minimizarlas. En resumen, la evidencia aportada era de calidad moderada y los resultados deben de tomarse con precaución. Las características de los dos estudios se han recogido en la Tablas 9.

Tabla 8. Características del estudio de validez clínica de Prosigna™ incluidos en el informe		Diseño del estudio
Estudio	Características del estudio	
<p>Gnant et al., 2015.</p> <p>Financiación: AstraZeneca y NanoString Technologies, Inc.</p> <p>Conflictos de interés: apoyo y financiación de NanoString Technologies, Inc.</p> <p>Riesgo de sesgos: moderado riesgo de sesgo</p> <p>Nivel de evidencia: II B, Requiere uno o más estudios de validación (Simon et al., 2009)</p>	<p>Población para la validación clínica: 543 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (ER y/o PgR) en estadios tempranos procedentes de los ensayos clínicos aleatorizados ABCSG-8 y ATAC</p> <p>Los autores establecen un índice clinicopatológico (CTS) calculado con base en el tamaño y grado del tumor, la afectación o no de ganglios linfáticos, edad y tratamiento administrado</p> <p>Clasificación de las pacientes mediante dos índices pronóstico: ROR y CTS</p> <p>Medidas de resultado: supervivencia libre de enfermedad desde la aleatorización hasta aparición de recurrencia a distancia o muerte</p>	<p>Diseño: estudio de cohortes retrospectivo procedentes de un ensayo clínico aleatorizado para la validación del índice de riesgo ROR (estudio prospectivo-retrospectivo)</p> <p>Objetivo: validación del carácter pronóstico del índice ROR en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos con receptores hormonales positivos y con 1-3 ganglios afectados</p> <p>Realización: se analizó la expresión génica y el índice ROR mediante la prueba Prosigna™ en una muestra de 543 tumores para valorar el subtipo molecular y el índice ROR. También se estimó el índice pronóstico CTS de carácter clinicopatológico</p> <p>Se clasificaron a las pacientes según el índice ROR y el tipo molecular comparándolo con la clasificación por CTS para mujeres con 1N+ y con 2-3 N+ . Se estimó el riesgo de recurrencia a distancia a 10 años para cada grupo mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Mediante modelos estadísticos de cambios en el LR (<i>Likelihood ratio</i>) valoraron si el índice ROR aportaba información pronóstica adicional al CTS en cada grupo</p> <p>Los investigadores que estimaron el índice ROR y los subtipos moleculares estuvieron cegados, no teniendo acceso a los datos clínicos</p> <p>Seguimiento (mediana): 9,6 años</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carácter retrospectivo del análisis. • Recogen una pequeña fracción de la población de los ensayos ATAC y ABCSG – 8. • Se han combinado cohortes procedentes de dos ensayos clínicos independientes. En el subgrupo de 543 pacientes con 1-3 ganglios afectados, la proporción de pacientes afectación ganglionar, subtipo molecular/luminal A y tumores mayores de 3 cm fue mayor en la cohorte del ATAC. Por lo tanto, las características iniciales de las dos poblaciones no fueron las mismas y se han combinado para su análisis estadístico (posibles factores de confusión) • Compararon el índice ROR con un índice clinicopatológico (CTS) que no es utilizado normalmente en la práctica clínica, aunque los factores de riesgo que incluye, si • El número de eventos fue pequeño por lo que combinaron los grupos de bajo riesgo e intermedio

Tabla 9. Características de los estudios de impacto en la decisión terapéutica de Prosigna™ incluidos en el informe		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Martin et al., 2015</p> <p>Financiación: NanoString Technologies, Inc.</p> <p>Conflictos de interés: la mayor parte de los autores han expuesto haber trabajado como asesor en empresas como AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Agendia, Roche, NanoString Technologies, Inc.</p> <p>Riesgo de sesgos: moderado riesgo de sesgo</p>	<p>Población: 217 mujeres consecutivas que se caracterizaron por ser posmenopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, tumores < 5 cm (T1 o T2) y sin afectación ganglionar</p> <p>Estudio multicéntrico con participación de 15 hospitales españoles</p> <p>Periodo de captación de pacientes entre junio 2013 – enero 2014</p> <p>Medidas de resultado: Mediante cuestionarios estandarizados a profesionales y pacientes antes y después de la prueba Prosigna valoraron el impacto de la misma en diferentes aspectos</p> <p>Profesionales: Cambio en la decisión terapéutica Confianza en la decisión terapéutica</p> <p>Pacientes: Conflicto en la toma de decisión, ansiedad, calidad de vida y estado de salud general</p>	<p>Diseño: estudio cuasiexperimental de tipo antes-después de una intervención sin grupo comparador, en este caso la intervención es la realización de la prueba Prosigna</p> <p>Objetivo: valorar el impacto de la prueba Prosigna en la selección del tratamiento adyuvante</p> <p>Realización: Las pacientes fueron clasificadas en grupos de riegos de recurrencia y el subtipo molecular según la prueba Prosigna™. Se analizó la expresión génica y el índice ROR de todas las pacientes, mediante la prueba Prosigna™, en el laboratorio central del Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón siguiendo las instrucciones del fabricante</p> <p>Los profesionales cumplimentaron un cuestionario (pretest) en el que establecían el tratamiento adyuvante recomendado basado en las características clínicopatológicas de la paciente y la confianza en su recomendación; tras la realización de la prueba de expresión génica y la recepción del resultado de la misma el profesional en un período máximo de 6 meses de seguimiento establecía su recomendación de tratamiento final y la confianza en su recomendación</p> <p>De las 217 pacientes consecutivas candidatas se excluyeron 17 por no cumplir las muestras tumorales con los requerimientos mínimos necesarios para la realización de la prueba (7,8 % pérdidas)</p> <p>Los análisis estadísticos incluían el cálculo de tamaño de muestra necesario para detectar diferencias entre las medidas antes y después. Así como los análisis para detectar dichas diferencias</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se indicaba el número total de profesionales que participan en el estudio, aunque son 15 centros no se puede valorar el número total de profesionales participantes No se han realizado análisis multivariantes para valorar si el centro u otros factores podían afectar a la decisión terapéutica

Tabla 9. Características de los estudios de impacto en la decisión terapéutica de Prosigna™ incluidos en el informe (continuación)	
Estudio	Características del estudio
<p>Wuerstein et al., 2016</p> <p>Financiación: NanoString Technologies, Inc.</p> <p>Conflictos de interés: algunos de los autores han expuesto haber trabajado como asesor y recibido financiación de NanoString Technologies, Inc.</p> <p>Riesgo de sesgos: moderado riesgo de sesgo</p>	<p>Población: 201 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos ER+, HER2 negativo y sin afectación ganglionar (pT1 – pT2, pN0, pN0[i+], pN0[mo+])</p> <p>Estudio multicéntrico con participación de 11 centros alemanes</p> <p>Período de captación de pacientes entre octubre 2013 – octubre 2014</p> <p>Medidas de resultado: Mediante cuestionarios estandarizados a profesionales y pacientes antes y después de la prueba Prosigna valoraron el impacto de la misma en diferentes aspectos</p> <p>Primarias: cambio en la decisión terapéutica respecto a la quimioterapia establecida por características clínicopatológicas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.– cambios de HT a QT+ HR 2.– cambios en el tipo de HT o QT <p>Secundarias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Confianza de los profesionales en su decisión antes y después 2. Tasa de efectos adversos estratificada por QT 3. Conflicto en la toma de decisión. 4. Ansiedad, calidad de vida y estado de salud general de los pacientes 5. Tratamientos recibidos a los 6 meses de seguimiento
	<p>Diseño: estudio de impacto con diseño antes-después de una intervención, en este caso la intervención es la realización de la prueba Prosigna™</p> <p>Objetivo: valorar el impacto de la prueba Prosigna™ en la decisión de administrar quimioterapia</p> <p>Realización: se analizó la expresión génica y el índice ROR de todas las pacientes, mediante la prueba Prosigna™, en el laboratorio central de patología de la Universidad de Munich siguiendo las instrucciones del fabricante</p> <p>Los profesionales cumplieron un cuestionario (pretest) en el que establecían el tratamiento adyuvante recomendado basado en las características clínicopatológicas de la paciente y la confianza en su recomendación; tras la realización de la prueba de expresión génica y la recepción del resultado de la misma el profesional establecía su recomendación de tratamiento final y la confianza en su recomendación</p> <p>Los análisis estadísticos incluían el cálculo de tamaño de muestra necesario para detectar diferencias de un 25 % de cambio entre las medidas antes y después. Los cambios en la decisión terapéutica se estimaron mediante las medias e intervalos de confianza al 95 % (antes-después). Se valoró la concordancia entre el riesgo establecido por el oncólogo y el establecido por la prueba mediante el coeficiente Kappa. Analizaron mediante el test de McNemar los cambios netos de nivel de riesgo producido por la prueba</p>

Resultados clínicos de Prosigna™

Validez clínica

La nueva evidencia sobre la validez clínica del índice ROR (Prosigna™) procede del estudio de Gnant *et al.*, 2015. El estudio ha analizado una población de 2197 pacientes procedentes de los ensayos clínicos aleatorizados ABCSG-8 y ATAC, de los cuales 1654 eran pacientes sin afectación ganglionar y 543 presentaban afectación en 1-3 ganglios.

1. Supervivencia libre de recurrencia a distancia a 10 años por ROR

La variable principal del estudio era la supervivencia libre de recurrencia. En el total de los 2197 pacientes se recogieron 234 eventos (recurrencia o muerte). En el grupo de 1654 pacientes sin afectación ganglionar (seguimiento medio 10 años) la tasa de eventos fue del 8,8 % (146/1654) mientras que en el grupo de 543 pacientes con afectación ganglionar (seguimiento medio 9,6 años) la tasa fue de 17,9 % (97/543; 1 N+: 47 eventos y en 2-3 N+: 50 eventos).

El riesgo de recurrencia a distancia de las pacientes de cada grupo de afectación ganglionar (N0, 1 N+ y 2-3 N+) se estableció según el índice ROR y considerando los puntos de corte específicos para cada grupo (Tabla 10).

Tabla 10. Puntos de corte del índice ROR para cada grupo de afectación ganglionar

Grupo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
N0	< 49	49 – 67	>67
1-3 N+	<30	30 – 49	>49
1 N+	<38	38 – 56	>56
2-3 N+	<21	21 – 40	>40

Tabla 11. Riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes 1 N+ por grupo de riesgo ROR

Grupo ROR	n (%)	Nº eventos	Riesgo Recurrencia a distancia % (IC 95 %)	HR (IC 95 %)/p
Bajo riesgo	132 (39,9)	8	6,6 (3,3 – 12,8)	referencia
Riesgo intermedio	106 (32,0)	14	15,5 (9,5 – 25,0)	2,11 (0,92 – 4,85)/ p = 0,078
Alto riesgo	93 (28,1)	22	25,5 (17,5 – 36,1)	3,56 (1,62 – 7,80) p = 0,0016

En el grupo de 1N+ no se observaron diferencias significativas en el riesgo de recurrencia entre los grupos de bajo riesgo y riesgo intermedio establecidos por ROR. Aunque si se observaron diferencias significativas en el riesgo entre los grupos de bajo y alto riesgo (Tabla 11).

Tabla 12. Riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes 2-3 N+ por grupo de riesgo ROR

Grupo ROR	n (%)	Nº eventos	Riesgo Recurrencia a distancia % (IC 95 %)	HR (IC 95 %)/ p
Bajo riesgo/ Riesgo intermedio*	83 (39,1)	9	12,5 (6,6 – 22,8)	referencia
Alto riesgo	129 (60,9)	37	33,7 (25,5 – 43,8)	3,023 (1,462 – 6,249)/ p = 0,0028

*: Se combinaron debido al escaso número de pacientes y eventos en el grupo de bajo riesgo.

En los pacientes afectados con 2-3 N+, el escaso número de eventos registrados en los grupos de bajo riesgo y riesgo intermedio no permitió analizar en detalle estos grupos. Los autores los combinaron y observaron que el grupo de alto riesgo presentaba un riesgo de recurrencia tres veces mayor que el grupo combinado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 12).

2. Supervivencia libre de recurrencia a distancia a 10 años por subtipos moleculares

Del total de los 543 pacientes con afectación ganglionar (1-3 N+) 361 fueron designados por Prosigna™ como subtipo luminal A, 160 como luminal B, 20 como subtipo Her2_neu y 2 como subtipo basal. El riesgo de recurrencia a distancia estimado a 10 años de los subtipos luminal A y B dentro de los grupos con 1N+ y 2-3 N+ se han resumido en las Tablas 13 y 14.

Tabla 13. Riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes con 1 N+ por subtipos moleculares

Subtipo molecular	n (%)	Nº eventos	Riesgo Recurrencia a distancia % (IC 95 %)	HR (IC 95 %)/p
Luminal A	227 (70,9)	17	8,4 (5,3 – 13,3)	referencia
Luminal B	93 (29,1)	22	25,3 (17,4 – 36,0)	3,36 (1,829 – 6,172)/ p < 0,0001

Tabla 14. Riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes con 2-3 N+ por subtipos moleculares

Subtipo molecular	n (%)	Nº eventos	Riesgo Recurrencia a distancia % (IC 95 %)	HR (IC 95 %)/p
Luminal A	134 (66,7)	19	16,5 (10,7 – 24,8)	referencia
Luminal B	67 (33,3)	22	38,8 (27,2 – 53,2)	2,444 (1,361 – 4,386)/ p < 0,0028

3. Información pronóstica adicional aportada por el índice ROR

En general, el índice ROR y la clasificación de grupo de riesgo basada en ROR aportaban información pronóstica adicional a los factores clinicopatológicos, siendo esta información adicional mayor en pacientes sin afectación ganglionar que en pacientes con afectación ganglionar 1-3 N+, aunque esta aportación era estadísticamente significativa en ambos grupos (Tabla 15).

Tabla 15. Información pronóstica adicional aportada por el índice ROR, los grupos de riesgo de ROR y el subtipo molecular frente a los factores clinicopatológicos (CTS)		
Grupo pacientes	LR - $\Delta\chi^2$	p
CTS+ índice ROR vs. CTS		
N0	45,18	< 0,0001
1-3 N+	32,45	< 0,0001
1 N+	17,53	< 0,0001
2-3 N+	14,16	0,0002
CTS+ grupo de riesgo por ROR vs. CTS		
N0	38,19	< 0,0001
1-3 N+	21,05	< 0,0001
1 N+	11,32	0,0035
2-3 N+	13,15	0,0014
CTS+ subtipo molecular vs. CTS		
N0	26,10	< 0,0001
1-3 N+	20,48	< 0,0001
1 N+	12,16	0,0005
2-3 N+	8,58	0,0034

Utilidad clínica

No se ha identificado ningún estudio con el diseño adecuado para poder valorar la utilidad de la prueba Prosigna™ en términos de mejora en los resultados en salud del paciente, pero sí se han localizado estudios del impacto en la decisión terapéutica y que podría implicar cambios en la práctica clínica.

Impacto de la prueba Prosigna en la práctica clínica

1. Concordancia entre el riesgo clínico y el ROR

Los dos estudios son muy similares compartiendo ambas publicaciones uno de los autores, en ellos se han analizado las mismas variables de resultado en dos cohortes similares de pacientes consecutivos. Los estudios han valorado la concordancia entre el riesgo establecido por los profesionales, en función de las características clinicopatológicas de las pacientes, y el riesgo establecido por el índice ROR (Tabla 16). Además, ambos estudios

han comparado la clasificación de los subtipos moleculares obtenidos mediante análisis inmunohistoquímicos (según los criterios de la guía St. Gallen 2013) con los obtenidos por Prosigna (Tabla 17).

Las concordancias encontradas en ambos análisis se han resumido en la Tabla 18.

Tabla 16. Concordancia entre factores clinicopatológicos (Pre-prosigna) y el índice ROR (Prosigna) del riesgo de recurrencia a distancia

Riesgo recurrencia	Martín <i>et al.</i> , 2015		Wuerstlein <i>et al.</i> , 2016	
	Pre-prosigna	Prosigna	Pre-prosigna	Prosigna
Bajo	91 (45,5 %)	101 (50,5 %)	113 (57,1 %)	85 (42,9 %)
Intermedio	67 (33,5 %)	66 (33 %)	76 (38,4 %)	70 (35,4 %)
Alto	8 (4,0 %)	33 (16,5 %)	9 (4,5 %)	43 (21,7 %)
	166 (83 %)*	200 (100 %)	198 (100 %)	198 (100 %)

*: No disponible el riesgo de 17 % pacientes (n = 34).

En el estudio de Wuerstlein *et al.*, 2016 la prueba clasificaba un mayor número de pacientes de alto riesgo que los factores clinicopatológicos. En el estudio de Martín *et al.*, 2015 la falta de datos del riesgo de los pacientes antes de la prueba no permite hacer una valoración al respecto.

Tabla 17. Concordancia entre Inmunohistoquímica (IHQ) y Prosigna de los subtipos moleculares

Riesgo recurrencia	Martín <i>et al.</i> , 2015		Wuerstlein <i>et al.</i> , 2016	
	IHQ	Prosigna	IHQ	Prosigna
Luminal A	79 (41,6 %)	124 (65,3 %)	125 (63,1 %)	114 (57,6 %)
Luminal B	110 (57,9 %)	61 (32,1 %)	71 (35,8 %)	79 (39,9 %)
HER2_neu	1 (0,5 %)	3 (1,6 %)	–	2 (1 %)
Basal	–	2 (1 %)	2 (1 %)	3 (1,5 %)
	190 (100 %)	190 (100 %)	198 (100 %)	198 (100 %)

Pre-prosigna: basado en inmunohistoquímica (IHQ).

Tabla 18. Concordancia del riesgo y de subtipo molecular entre factores clinicopatológicos y Prosigna

Variables	Martín <i>et al.</i> , 2015	Wuerstlein <i>et al.</i> , 2016
Concordancia entre riesgo clinicopatológico y ROR	51,2 %	48,5 %
Concordancia entre subtipo molecular entre IHQ y Prosigna: % de coincidencias e índice kappa	60 % Kappa = 0,23	71,7 % Kappa = 0,41

En ambos estudios la concordancia entre el riesgo de recurrencia establecido por factores clinicopatológicos y por ROR ha sido moderada (entre 41 % – 60 %) y han encontrado una concordancia pobre o moderada entre la clasificación de subtipos por IHQ y ROR.

2. Impacto en el oncólogo: cambios en la recomendación de terapia adyuvante y confianza en la decisión

Entre las variables de impacto de la prueba en los profesionales se han analizado por un lado los cambios en la decisión terapéutica y por otro la confianza en la decisión terapéutica tras la realización de la prueba genética (Tablas 19).

Tabla 19. Resultados del impacto de Prosigna en los profesionales		
Variabales	Martín et al., 2015	Wuerstlein et al., 2016
<i>Cambios en la recomendación de tratamiento adyuvante</i>		
HT a QT+HT	18 (9 %)	22 (11 %)
QT+HT a HT	22 (11 %)	5 (2,5 %)
<i>Cambios en la confianza del profesional en el pronóstico (riesgo, subtipo molecular)</i>		
Sin cambios	101 (54,6 %)	20 (10,1 %)
Aumento de confianza	74 (40,0 %)	174 (87,9 %)
Disminución de confianza	10 (5,4 %)	4 (2 %)
<i>Cambios en la confianza del profesional en su decisión terapéutica</i>		
Sin cambios	96 (51,9 %)	18 (9,1 %)
Aumento de confianza	77 (41,6 %)	177 (84,4 %)
Disminución de confianza	12 (6,5 %)	3 (1,5 %)

En general, la realización de la prueba mostró un cambio en el tratamiento adyuvante. En el estudio de Martín *et al.*, 2015 se registró un cambio de tratamiento en 40 pacientes (20 %) y en el de Wuerstlein *et al.*, 2016 un total de 27 pacientes fueron reasignados a otros tratamientos (13,5 %).

Los cambios en la recomendación de la terapia adyuvante en ambos estudios mostraron resultados similares en los grupos de bajo y alto riesgo según ROR. En el grupo de bajo riesgo todos los cambios terapéuticos implicaban una reducción de la quimioterapia recibiendo las pacientes únicamente tratamiento hormonal; mientras que en el grupo de alto riesgo todos los cambios terapéuticos implicaban un incremento de quimioterapia. Estos cambios en la terapia adyuvante en los grupos de alto y bajo riesgo eran estadísticamente significativos. Aun así, en ambos estudios algunas pacientes clasificadas de bajo riesgo por ROR mantuvieron su tratamiento inicial de QT y algunas clasificadas de alto riesgo mantuvieron su tratamiento inicial de HT.

En el grupo de riesgo intermedio por ROR también se observaron cambios en el tratamiento tras el resultado de la prueba, aunque el balance neto de pacientes a los que se les administraba QT y HT era similar en ambos estudios, en el estudio de Wuerstlein *et al.*, 2016 se observó una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, a incrementar la QT mientras que en de Martín *et al.*, 2015 el número total de pacientes en cada

grupo de tratamiento se mantuvo igual, 9 pacientes fueron reasignados de HT a QT y otros 9 de QT a HT.

En cuanto al incremento en la confianza del oncólogo en el tratamiento recomendado, se ha observado que este aumento de confianza es considerablemente mayor en el estudio de Wuerstlein *et al.*, 2016, con un incremento del 84,4 % frente al 41,6 % encontrado en el estudio de Martín *et al.*, 2015. Similares resultados se han observado en la confianza del profesional en el riesgo de recurrencia en ambos estudios, 87,9 % y 40 %, respectivamente.

3. Impacto en las pacientes

Los dos estudios analizaron el efecto que la prueba tenía en las pacientes valorando variables asociadas a la calidad de vida y a su estado de salud (Tabla 20).

Tabla 20. Resultados del impacto de Prosigna en las pacientes				
	Martín et al., 2015		Wuerstlein et al., 2016	
	Diferencias de media (pre-post)	p	Diferencias de media (pre-post)	p
Ansiedad-rasgo (STAI)	-0,111	0,858	0,7	0,527
Ansiedad-estado (STAI)	2,823	0,003	2,0	0,082
Conflicto de decisión (DCS)	-0,051	0,957	4,2	<0,001
Calidad de vida y estado de salud (FACT-G v.4)	-0,378	0,713	-0,6	>0,05

En ambos estudios al analizar el total de pacientes no encontraron diferencias significativas en las mismas variables. Así Martín *et al.*, 2015 encontraron que la prueba mejoraba la ansiedad-estado de las pacientes, mientras que Wuerstlein *et al.*, 2016 encontraron que ayudaba en la decisión. Sin embargo, cuando analizaron estas variables estratificadas por el grupo riesgo (Prosigna) encontraron que era el grupo de bajo riesgo el único donde mejoraba la ansiedad-estado. Los dos estudios encontraron asociación entre los cambios en la puntuación de la ansiedad-rasgo y el grupo de riesgo ROR ($p < 0,01$).

En resumen

- El índice ROR parece ser un factor pronóstico independiente de recurrencia a distancia a 10 años en mujeres posmenopáusicas HR+ y con afectación en 1 - 3 ganglios, aunque en este grupo aporta menos información pronóstica que en pacientes sin afectación ganglionar.
- El índice ROR parece presentar una buena capacidad discriminativa principalmente entre los grupos de riesgo bajo y alto.
- El riesgo de recurrencia a distancia a 10 años fue mayor en el subtipo molecular Luminal B que en el Luminal A.
- El índice ROR ha impactado en la decisión terapéutica, en los pacientes de bajo riesgo implicaba la reducción de la quimioterapia recibiendo los pacientes únicamente tratamiento hormonal; mientras que en el grupo de alto riesgo todos los cambios terapéuticos implicaban un incremento de quimioterapia.
- En el grupo de riesgo intermedio también se observaron cambios en el tratamiento tras el resultado de la prueba, aunque el balance neto de pacientes a las que se les administraba QT no se veía afectado.

3.3 Resultados MammaPrint®

Descripción de la evidencia disponible

Resultados de la búsqueda

Se identificaron un total de 405 referencias en las bases de datos correspondiéndose 158 a duplicados que fueron descartados. La lectura de título y resumen permitió excluir 236 referencias que no cumplían los criterios de inclusión establecidos. Una referencia correspondiente a un informe de evaluación de tecnologías de Hayes no estaba disponible por lo que no se ha incluido (Hayes, 2016), y finalmente 9 referencias fueron seleccionadas como potencialmente relevantes para su lectura a texto completo.

El esquema con el flujo de selección de referencias se describe en la Figura 4 y los estudios incluidos así como la finalidad de cada uno se han resumido en la Tabla 21.

Figura 5: Diagrama de flujo de la selección de estudios de MammaPrint®

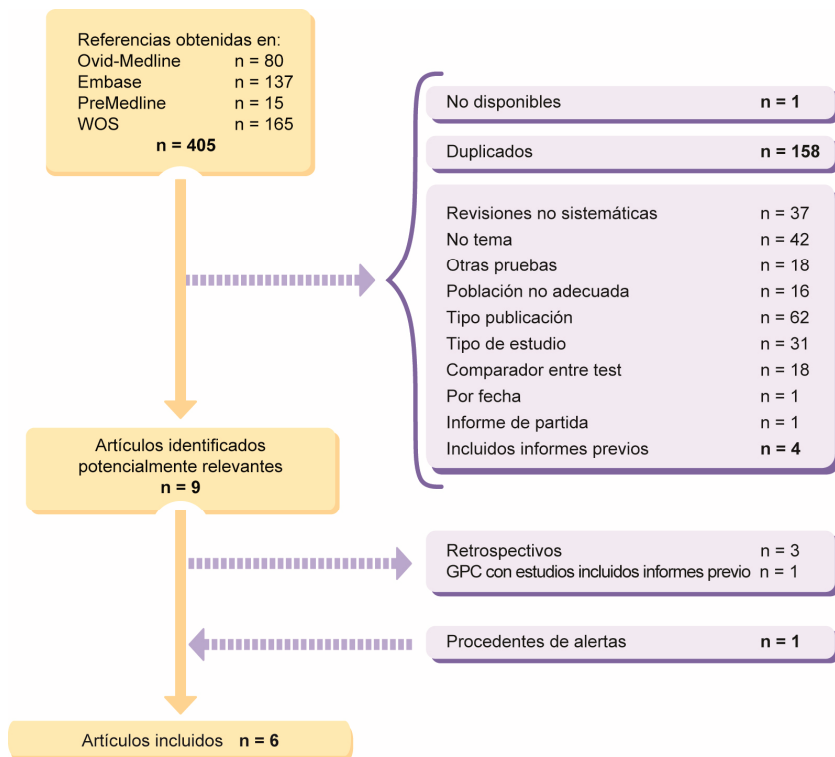


Tabla 21. Estudios de MammaPrint seleccionados como potencialmente relevantes

Estudio	Tipo de estudio	Finalidad estudio	Excluido / incluido
Retel <i>et al.</i> , 2013	Encuesta	Utilidad clínica en términos de salud/satisfacción del paciente	Incluido
Harris <i>et al.</i> , 2016	GPC	Recomendaciones de uso	Excluido
Cusumano <i>et al.</i> , 2014	Cuasiexperimental tipo antes-después	Impacto en la decisión terapéutica	Incluido
Exner <i>et al.</i> , 2014	Cuasiexperimental tipo antes-después	Impacto en la decisión terapéutica	Incluido
Drukker <i>et al.</i> , 2014a	Serie de casos	Validez clínica	Excluido
Drukker <i>et al.</i> , 2014b	Cuasiexperimental tipo antes-después	Impacto en la decisión terapéutica	Incluido
Cardoso <i>et al.</i> , 2016	ECA	Utilidad clínica en términos de salud en pacientes clasificados de alto riesgo clínico pero bajo riesgo genómico.	Incluido
Beumer <i>et al.</i> , 2016	Serie de casos	Validez clínica	Excluido
Kuijjer <i>et al.</i> , 2016	Registro nacional	Impacto en la decisión terapéutica	Excluido
Kuijjer <i>et al.</i> , 2017	Cuasiexperimental tipo antes-después	Impacto en la decisión terapéutica	Incluido

De los 9 estudios seleccionados para su lectura completa por ser potencialmente relevantes, se excluyeron cuatro estudios:

- Los estudios: Drukker *et al.*, 2014a y Kuijer *et al.*, 2016; el primero actualizaba los resultados de supervivencia y tiempo libre de enfermedad de la cohorte de validación de la prueba y el segundo analizaba en un estudio nacional el impacto de MammaPrint® en la administración de la terapia adyuvante. Los dos estudios se han excluido al considerarse de carácter retrospectivo, han utilizado datos procedentes del registro nacional de cáncer de Holanda (*Netherlands Cancer Registry*) y aunque la recogida de datos es prospectiva, los estudios son retrospectivos ya que el registro no estaba diseñado para estos estudios sino que su creación fue previa para su uso como fuente de datos.
- Además se excluyó el estudio de Beumer *et al.*, 2016 al tratarse de un trabajo en el que se analizaban pacientes procedentes de distintos estudios y en su mayoría de carácter retrospectivo.
- La GPC de la ASCO elaborada por Harris *et al.*, 2016, fue excluida ya que las recomendaciones sobre MammaPrint estaban basadas en estudios ya incluidos en el informe previo y por lo tanto no actualizaba su evidencia.

Durante la elaboración del informe el sistema de alertas establecido permitió identificar un estudio (Kuijer *et al.*, 2017) que se incluyó, por cumplir los criterios de inclusión y aportar información relevante sobre el impacto de la prueba.

Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Utilidad clínica

Se han identificado un total de 6 estudios que han valorado la utilidad de la prueba, dos de ellos en términos de salud y/o bienestar del paciente (Retèl *et al.*, 2013; Cardoso *et al.*, 2016) y los otros cuatro en términos de impacto en la decisión terapéutica (Cusumano *et al.*, 2014; Exner *et al.*, 2014; Drukker *et al.*, 2014b; Kuijer *et al.*, 2017).

Los dos estudios que analizaban resultados en salud forman parte del ensayo clínico MINDACT, cuyo diseño se resume en el Anexo 4.

El estudio de Cardoso *et al.*, 2016 presentaba un diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA) que valoraba la utilidad clínica de MammaPrint® en la identificación de las pacientes que podían evitar la quimioterapia adyuvante al no aportarles beneficios en salud.

El estudio analizaba dos de los cuatro grupos de riesgo establecidos en el MINDACT en concreto, los grupos de pacientes con discordancia entre el riesgo clínico (RC) (*Adjuvant! Online*) y el riesgo genómico (RG) (MammaPrint®) (Figura 6). En el protocolo del MINDACT se realizaron actualizaciones que supusieron la “corrección” del riesgo de algunos pacientes; en concreto en el grupo de alto RC y bajo RG, esta corrección afectó a 26 pacientes aleatorizadas a tratamiento con QT y a 21 pacientes aleatorizadas a tratamiento hormonal; en el grupo de bajo RC y alto RG, se corrigieron 53 pacientes asignadas a HT y 57 asignadas a QT. Estas modificaciones del protocolo se debieron a cambios en la extracción del ARN y a notificaciones incorrectas del riesgo clínico en el momento del reclutamiento de pacientes. Las variables analizadas en el estudio han sido:

- Variable primaria:
 - Supervivencia libre de metástasis (DMFS) a 5 años.
- Variables secundarias:
 - Supervivencia global (OS).
 - Supervivencia libre de enfermedad (DFS).

La proporción de pacientes con QT según riesgo clínico vs. la proporción de pacientes con QT según riesgo genómico.

Figura 6. Diagrama del MINDACT con los grupos de riesgo analizado en Cardoso et al., 2016

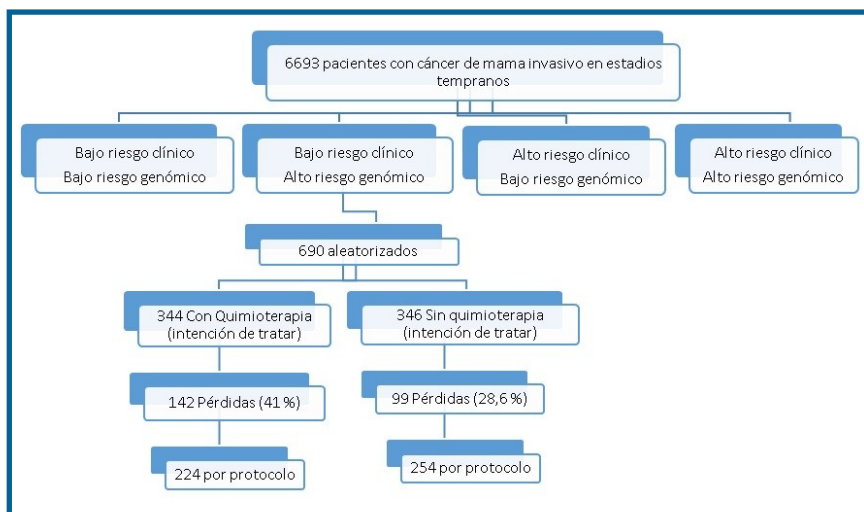
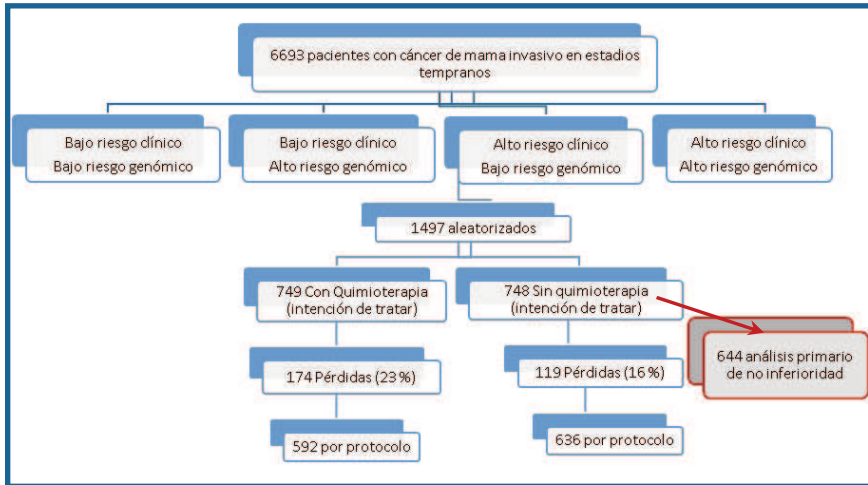


Figura 6. Diagrama del MINDACT con los grupos de riesgo analizado en Cardoso *et al.*, 2016 (continuación)



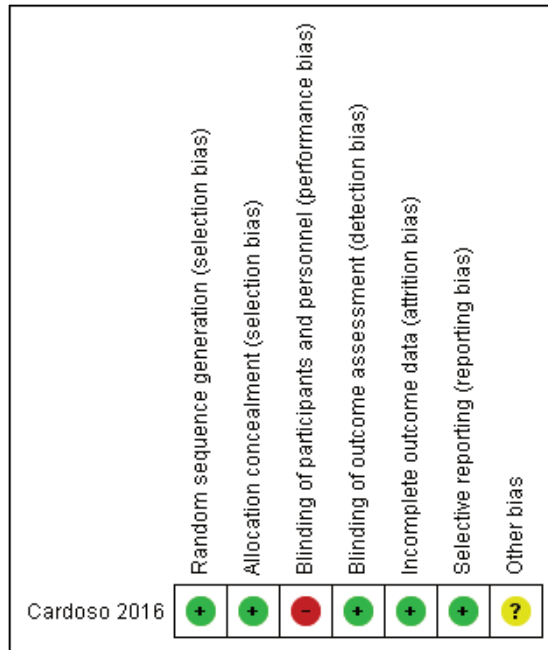
En el estudio de Retel *et al.*, 2013 se analizó la asociación entre la evaluación del riesgo de recurrencia del cáncer de mama por MammaPrint® y el bienestar del paciente, considerando el bienestar del paciente como una combinación de tres variables: distrés, preocupación por la enfermedad y calidad de vida asociada a la salud. Se realizó mediante una encuesta a pacientes reclutados en el MINDACT que aceptaron participar en este estudio.

Los otros cuatro estudios (Cusumano *et al.*, 2014; Exner *et al.*, 2014; Drukker *et al.*, 2014b; Kuijer *et al.*, 2017) tenían como objetivo valorar el impacto de la prueba en la decisión terapéutica y presentaban un diseño de estudio cuasiexperimental del tipo antes-después, en los que se recogía la decisión terapéutica antes y después de conocer los resultados de la prueba genómica cuantificando el cambio en dicha decisión. Exner *et al.*, 2014, Kuijer *et al.*, 2017 y Cusumano *et al.*, 2014 valoraban el impacto de la prueba en las recomendaciones dadas por grupos multidisciplinares en un ámbito tanto nacional como internacional; mientras que Drukker *et al.*, 2014b valoraron el acuerdo entre oncólogos en la valoración del riesgo y la decisión terapéutica. Las características de los estudios se han resumido en la Tabla 22.

Calidad de la evidencia:

El estudio de Cardoso *et al.*, 2016, aportaba evidencia procedente de un ECA en fase III bien realizado, sobre la utilidad de la prueba para asignar el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos. El estudio era multicéntrico e internacional. La valoración del riesgo de sesgos se representa en la Figura 7.

Figura 7. Valoración de sesgos del estudio Cardoso *et al.*, 2016



En el trabajo se realizó la aleatorización de los pacientes de forma centralizada, inicialmente la realizó el *International Drug Development Institute* y a partir del 2010 la asumió la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Para la asignación de QT la aleatorización fue estratificada por institución, grupo de riesgo, HR+/-, afectación ganglionar, edad, HER2+/-, tratamiento axilar y tipo de cirugía. Aunque en el estudio tanto las pacientes como los profesionales conocían el grupo al que eran asignados, los datos y el análisis de los mismos fueron gestionados por la EORTC. El estudio presentó pérdidas en ambos grupos de tratamiento en los dos grupos con discordancia entre RC y RG. Así en el grupo de bajo RC/alto RG, hubo un 41 % pérdidas en el grupo de QT y un 28,6 % de pérdidas en el grupo sin QT; en el grupo de

alto RC/bajo RG las pérdidas fueron de un 21 % en el grupo de QT y un 16 % en el grupo sin QT. La mayor parte de estas pérdidas se debieron al rechazo por parte de la paciente al tratamiento asignado. Los autores presentaron los análisis por intención de tratar con el fin de controlar el sesgo de desgaste, aunque no se especifica el valor asignado a los valores perdidos. Adicionalmente, también analizaron los datos por protocolo. La población utilizada para el análisis primario del estudio (pacientes asignadas al tratamiento hormonal) también sufrió pérdidas del 14 % debida principalmente a falta de adherencia al tratamiento asignado y al cambio en la estimación del riesgo establecido inicialmente, en esta población no se excluyeron las 12 pacientes considerados “inelegibles” de este grupo que sí se excluyeron en el análisis por protocolo de ahí que las pérdidas en este caso fueran menores.

El hecho de que las pacientes con QT hayan recibido diferentes tratamientos, lo mismo que las de HT podría dificultar la interpretación de los resultados. En general, el estudio presentaba un control bueno de sesgos.

A la hora de evaluar la validez externa del estudio, hay que tener en consideración si en nuestro sistema sanitario se utilizan los mismos criterios para estimar el riesgo clínico (*Adyuvant! Online*) y los mismos tratamientos quimioterápicos o las mismas pautas de administración que las utilizadas en este estudio.

Aunque el estudio metodológicamente ha tratado de controlar los sesgos que puedan afectar a la interpretación de los resultados, presenta como mayor limitación el tiempo de seguimiento, los datos aportados son a 5 años lo que afecta a la relevancia clínica de los resultados. En este grupo de pacientes con cáncer en estadios tempranos la supervivencia es alta y los casos de metástasis a distancia a los 5 años son escasos; por lo que el tiempo de seguimiento no es lo suficiente largo para valorar las variables de resultado, pudiendo así sobreestimar el resultado de la prueba.

El estudio de Retèl *et al.*, 2013, aunque presentaba entre sus fortalezas el hecho de ser prospectivo, presentaba serias limitaciones metodológicas que podrían afectar a la interpretación de los resultados. La principal limitación era la falta de validación de los cuestionarios utilizados; los autores diseñaron específicamente un cuestionario utilizando preguntas procedentes de otros cuestionarios estandarizados y validados, pero no valoraron el nuevo cuestionario. Se limitaron a valorar la fiabilidad del mismo estimando la consistencia interna mediante el coeficiente Alfa de Cronbach, pero no la validez. Además, en uno de los apartados del cuestionario, el referente a la calidad de vida, el coeficiente de fiabilidad que obtuvieron era cuestionable al ser menor de 0,7.

Por otra parte, aunque la tasa de respuesta es buena (62 %) (Baxter & Babbie, 2004), la mayoría de las pacientes que respondieron al cuestionario presentaban concordancia en la estimación del riesgo según los criterios clínicos y el perfil genómico, por lo que la interpretación global de los resultados podría estar sesgada y no representar la opinión de los demás grupos de riesgo de la población diana. El estudio presentaba un posible sesgo de notificación ya que aunque presentaban los resultados de todas las variables propuestas, los autores han descrito en primer lugar los resultados de las variables secundarias que eran más favorables dejando en un segundo plano las variables principales que eran el objetivo del estudio, apareciendo las tablas de las variables principales en el apartado de discusión. En resumen, debido a las limitaciones metodológicas los resultados de este estudio deben de tomarse con precaución.

En cuanto a los estudios cuasiexperimentales de impacto en la decisión terapéutica, tal como se ha mencionado anteriormente, presentaban limitaciones intrínsecas al propio diseño: por lo que en general, estos estudios presentaban alto o moderado riesgo de sesgos.

Las limitaciones metodológicas de cada uno de los estudios han sido recogidas en la Tabla 22.

Tabla 22. Características de los estudios de utilidad clínica de MammaPrint® incluidos en el informe		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Retèl et al., 2013</p> <p>Financiación: El estudio ha sido financiado con fondos públicos y privados; procedentes de organismos como la Comisión Europea, The U.S. National Cancer Institute... y farmacéuticas como Novartis Sanofi – Aventis, Lilly...</p> <p>Conflictos de interés: Agencia financió los costes de los análisis genómicos</p> <p>Riesgo de sesgos: Moderado – alto. Se ha detectado sobre todo un alto riesgo de interpretación de los resultados</p>	<p>Población: n = 347 mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos (0 – 3 ganglios positivos) incluidas en el ensayo clínico aleatorizado MINDACT y que fueran capaces de leer holandés o inglés</p> <p>Las pacientes pertenecían a los 4 grupos de riesgo establecidos en el ensayo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo clínico y genómico n = 109 • Bajo riesgo clínico y alto riesgo genómico n = 29 • Alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico n = 50 • Alto riesgo clínico y genómico n = 70 <p>Periodo de reclutamiento: Septiembre 2008 – agosto 2010</p> <p>Medidas de resultado: <i>Variable primaria:</i> el bienestar de paciente que fue definido por la combinación de tres variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distrés (10 ítems del <i>Lynch's distress scale</i>) • Preocupación por la enfermedad (7 ítems del <i>Lerman's Cancer Worry Scale</i>) • Calidad de vida relacionada con la salud (mediante <i>The Breast Subscale del Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast</i>) <p><i>Otras variables:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Comprensión de la información • Conocimientos • Percepción del riesgo • Satisfacción 	<p>Diseño: estudio cualitativo prospectivo multicéntrico realizado mediante cuestionarios</p> <p>Objetivo: valorar la asociación entre los diferentes grupos de riesgo según la prueba genómica y el bienestar de las pacientes</p> <p>Realización: El estudio reclutó a 347 pacientes participantes del MINDACT procedentes de 10 centros sanitarios holandeses</p> <p>Los autores han diseñado un cuestionario para la variable compuesta principal “bienestar”, utilizando preguntas procedentes de cuestionarios estandarizados</p> <p>Las pacientes recibieron el cuestionario a las 6 – 8 semanas de haber sido intervenidas quirúrgicamente para la extirpación del tumor. En el momento de recibir el cuestionario las pacientes ya disponían de toda la información sobre su pronóstico, incluido el resultado de la prueba genómica y se había decidido el tratamiento adyuvante que iban a recibir</p> <p>Análisis estadísticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis univariante, sin ajustar de la varianza (ANOVA) para valorar si existían diferencias en los diferentes grupos de riesgo de las variables primarias (distrés, preocupación y calidad de vida) • análisis de regresión lineal múltiple buscaron asociación de las variables primarias con las variables sociodemográficas y las otras variables del estudio • Consideraron el grupo “bajo RC/ bajo RG” como referencia <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El cuestionario diseñado por los autores a partir de otros cuestionarios estandarizados no estaba validado, mostraban su fiabilidad (α) pero no su validación • La variable Calidad de Vida relacionada con la salud mostró una fiabilidad cuestionable ($\alpha = 0,63$) • La tasa de respuesta fue buena (62 %) aunque la mayoría de los respondedores presentaban concordancia en el riesgo clínico y genómico • Los grupos con discrepancias entre el riesgo clínico y genómico tenían un número pequeño de pacientes, que podría limitar la capacidad de detectar diferencias significativas • Algunas pacientes podrían haber contestado las encuestas una vez iniciada la terapia adyuvante por lo que sus respuestas podían estar sesgadas por el tratamiento recibido • Posible sesgo de notificación al presentar en primer lugar las variables secundarias, más favorables a la prueba, y dejando en segundo lugar las variables principales

Tabla 22. Características de los estudios de utilidad clínica de MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Cardoso et al., 2015</p> <p>Financiación: El estudio ha sido financiado con fondos públicos y privados; procedentes de organismos como la <i>European Commission Sixth Frame work Program</i>, Novartis, Sanofi – Aventis, U.S National Cancer Institute...</p>	<p>Población: n = 6693 mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos ER+HER2- NO o con 1-3 N+ incluidas en el ensayo clínico aleatorizado MINDACT</p> <p>Las pacientes pertenecían a los 2 grupos del ECA donde existían discrepancias entre el riesgo establecido por los criterios clínicos (RC) y el establecido por la prueba genómica (RG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo RC y alto RG n = 592 • Alto RC y bajo RG n = 1550 <p>Periodo de reclutamiento: 2007 – 2011.</p> <p>Medias de resultado:</p> <p>Variable primaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de metástasis (MDFS) a los 5 años <p>Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • supervivencia global (OS) a 5 años • supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 5 años • la proporción de pacientes con QT según riesgo clínico vs. la proporción de pacientes con QT según riesgo genómico 	<p>Diseño: ensayo clínico fase III prospectivo aleatorizado multicéntrico (112 centros de 9 países europeos)</p> <p>Objetivo: utilidad clínica de MammaPrint en la identificación del riesgo de metástasis y la selección de la terapia adyuvante</p> <p>Realización: Se realizó la aleatorización de las pacientes de forma centralizada, inicialmente la realizó el <i>International Drug Development Institute</i> y a partir del 2010 la EORTC. Para la asignación de QT la aleatorización fue estratificada por institución, grupo de riesgo, HR+/-, afectación ganglionar, edad, HER2+/-, tratamiento axilar y tipo de cirugía. Las pacientes y los profesionales no estaban cegados. Los datos y el análisis de los mismos fueron gestionados por la EORTC</p> <p>Seguimiento medio: 5 años</p> <p>Análisis estadísticos: Analizaron en primer lugar la supervivencia libre de metástasis de las pacientes de alto RC y bajo RG sin QT para comprobar que el límite inferior del IC 95 % era del 92 % con un nivel de significancia del 0,025 (análisis de no-inferioridad), de esta manera tendrían un poder del 80 % para rechazar la hipótesis nula de que la verdadera tasa de supervivencia libre de metástasis a 5 años es del 95 %</p> <p>Estimaron las variables de resultados ("time to event") mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, dentro de cada grupo discordante, en los grupos de QT y no QT. Realizaron las estimaciones por intención de tratar y por protocolo</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mayor limitación del estudio es el tiempo de seguimiento, 5 años no es un tiempo de seguimiento clínicamente relevante para cáncer de mama en estadios tempranos

Tabla 22. Características de los estudios de impacto en la decisión terapéutica de MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Exner et al., 2014</p> <p>Financiación: Agencia financiadora las 75 pruebas genómicas</p> <p>Conflictos de interés: No descritos</p> <p>Riesgo de sesgos: Moderado riesgo de sesgo</p>	<p>Población: 75 mujeres con cáncer de mama primario grado 1-2, ER+, sin afectación ganglionar, tumores de 1-3 cm y riesgo bajo o intermedio según los criterios clinicopatológico de St. Gallen 2009</p> <p>Solo una paciente era HER2+</p> <p>Período de captación de pacientes entre abril 2010 – noviembre 2012</p> <p>Medidas de resultado:</p> <p><i>Primaria:</i> cambio en la decisión terapéutica de un grupo multidisciplinar formado por: cirujanos, oncólogos, patólogos, radiólogos y enfermeras especializadas en cuidados oncológicos</p> <p><i>Secundarias:</i> cuantificación de los receptores hormonales, HER2 y proliferación por IHC y por TargetPrint</p>	<p>Diseño: estudio de impacto con diseño antes-después de una intervención, en este caso la intervención es la realización de la prueba MammaPrint®</p> <p>Objetivo: valorar el impacto de la prueba en la decisión de la terapia adyuvante</p> <p>Realización: Las características de las pacientes incluidas en el estudio fueron recogidas en formatos estrictamente estandarizados. El equipo multidisciplinar estableció el riesgo de recurrencia de cada paciente (riesgo clínico alto o bajo) las características patológicas de: tamaño de tumor, afectación ganglionar grado, receptores de hormonas por IHC y Ki67; y las recomendaciones de administrar o no quimioterapia se hicieron siguiendo lo más estrictamente posible los criterios de St. Gallen 2009. Una vez disponibles los resultados de la prueba, el grupo estableció de nuevo el riesgo de cada paciente y las recomendaciones con la información aportada por MammaPrint</p> <p>Los autores también compararon las medidas de los receptores hormonales, HER2 y factores proliferación obtenidas por IHC y por TargetPrint</p> <p>Los análisis estadísticos incluían análisis descriptivos de media y rango para variables continuas así como frecuencias absolutas y relativas en variables categóricas.</p> <p>Las diferencias entre grupos se analizaron mediante t-student o Wilcoxon según fueran las distribuciones normales o no. La asociación entre variables se valoró mediante el coeficiente de correlación de Spearman's. Se estableció significancia estadística para $p \leq 0,05$</p> <p>Limitaciones: No indican cómo seleccionaron las pacientes Pocas pacientes en los grupo de riesgo</p>

Tabla 22. Características de los estudios de impacto en la decisión terapéutica de MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Cusumano et al., 2014</p> <p>Financiación: Agenda/ia</p> <p>Conflictos de interés: Tres de los doce autores son empleados de Agencia</p> <p>Riesgo de sesgos: Alto riesgo de sesgo</p>	<p>Población: mujeres entre 18 – 70 años con cáncer de mama invasivo histológicamente comprobado, operable, T 1-3, N0 – 1, M0 y con prueba MammaPrint disponible</p> <p>Establecieron un umbral del 1 % para considerar positivo ER y Pr 7 y del 10 % para el HER2</p> <p>Las pacientes fueron reclutadas de forma prospectiva en tres hospitales de tres países europeos:</p> <p>Holanda: n = 66 Bélgica: n = 92 Italia: n = 36</p> <p>Medidas de resultado:</p> <p><i>Primaria:</i> cambio en la decisión terapéutica al conocer el resultado de la prueba en diferentes países</p>	<p>Diseño: estudio prospectivo multicéntrico de impacto con diseño antes-después de una intervención, en este caso la intervención es la realización de la prueba MammaPrint®</p> <p>Objetivo: valorar el impacto de la prueba en la decisión de la terapia adyuvante recomendada por un equipo multidisciplinar de cuatro hospitales europeos y valorar el grado de acuerdo entre los hospitales</p> <p>Realización: Una cohorte de 194 pacientes consecutivos fue reclutada en tres hospitales europeos (Holanda, Bélgica e Italia) y valorada la recomendación terapéutica en cuatro, a los tres anteriores se incorporó un hospital de España. Las características clínicas de las pacientes de cada hospital fueron enviadas a los otros tres hospitales y se recogió la recomendación de terapia adyuvante en cada centro para cada una de las pacientes, posteriormente se volvió a mandar las características clínicas junto el resultado de la prueba MammaPrint y se recogió la recomendación definitiva de terapia adyuvante</p> <p>Los análisis estadísticos no han sido descritos y se han limitado a estimar los porcentajes de terapias antes y después en cada hospital y en global</p> <p>Limitaciones: Se trata de un estudio puramente descriptivo. No han realizado análisis estadísticos de los datos, no aportan datos de precisión ni valorado mediante inferencia estadística si los resultados son representativos de la población de interés o se deben al azar. Los hospitales no valoraron la misma población en conjunto sino que cada uno valoró una parte de las 194 pacientes del estudio, en los cuatro países se utilizan diferentes criterios para la recomendación de QT, todo esto dificulta la interpretación de los resultados</p>

Tabla 22. Características de los estudios de impacto en la decisión terapéutica de MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)	
Estudio	Características del estudio
<p>Drukker et al., 2014</p> <p>Financiación: BBMRI – NL (Biobanking and Biomolecular resources Research Infrastructure The Netherlands), Top Institute Pharma, Dutch Cancer Society y Dutch Health Care Insurance Board</p> <p>Conflictos de interés: No declarados</p> <p>Riesgo de sesgos: moderado Riesgo de sesgo</p>	<p>Diseño: estudio de impacto con diseño antes-después de una intervención, en este caso la intervención es la realización de la prueba MammaPrint®</p> <p>Objetivo: valorar el impacto en el profesional de la prueba genómica a la hora de tomar la decisión de la terapia adyuvante</p> <p>Realización: Se seleccionaron 37 casos de mujeres con cáncer del estudio RASTER que tenían resultado de MammaPrint®. Todas las pacientes eran < 61 años, con cáncer de mama unilateral confirmado por histología, operable, grado 1-3, tamaño entre 6 – 35 mm Se elaboraron dos cuestionarios en los que se presentaban los casos y que debían de ser completados por los oncólogos con la terapia adyuvante recomendada indicando en su caso la guía que habían utilizado para establecer el "riesgo clínico". En el primer cuestionario no se incluía el resultado de MammaPrint® y en el segundo sí. El segundo cuestionario se envió varias semanas después del primero y con el orden de los casos cambiados al azar. Los oncólogos eran de distintos países europeos elegidos por país y área de especialización</p> <p>Los autores también valoraron el "riesgo clínico" de cada caso según <i>Adjuvant! Online</i>, St. Gallen 2003, <i>Nottingham Prognostic Index</i> y la guía holandesa CBO 2004</p> <p>Los análisis estadísticos: el grado de acuerdo entre los oncólogos y entre cada oncólogo y la prueba MammaPrint® se estimó mediante el índice Kappa. Utilizaron t – test para muestras pareadas para comparar las medias de los índices kappa entre el riesgo establecido en el primer y segundo cuestionario. También realizaron modelos de regresión logística para valorar la probabilidad de que el resultado de la prueba lleve a cambios en la estimación del riesgo y en la recomendación terapéutica Utilizaron como co – variantes en el modelo: edad, tamaño tumor, grado, tipo histológico, estado ER y HER2. Consideraron que había significancia estadística para valores $p < 0,05$</p> <p>Limitaciones: Participación muy baja (41 %), sólo contestaron los dos cuestionarios 12 oncólogos En los casos presentados faltaban características que podrían cambiar los resultados como por ejemplo el marcador Ki67, el estado menopausico y las comorbilidades</p>

Tabla 22. Características de los estudios de impacto en la decisión terapéutica de MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Kuijer et al., 2017</p> <p>Financiación: Agendia NV</p> <p>Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés; excepto uno (S.C. Linn) que declara recibir financiación para investigación de Roche/Genentech, AstraZeneca, Bristol – Myers así como ser poseedor de una patente</p> <p>Riesgo de sesgos: Moderado riesgo de sesgo</p>	<p>Población: 698 pacientes ER+ , HER2- con cáncer en estadios tempranos, con tumores de bajo grado > 2cm o con grado intermedio de 1 a 2 cm sin afectación ganglionar pN0 o pN1mi) y tratadas quirúrgicamente</p> <p>Según las características clinicopatológicas la supervivencia global media a 10 años de los pacientes (PREDICT) era del 86,1 % y el beneficio esperado de la QT era del 1,6 %</p> <p>Periodo de reclutamiento: Enero 2013 – diciembre 2015</p> <p>Centros participantes: 33 centros de los Países bajos</p> <p>Medidas de resultado:</p> <p><i>Primaria:</i> porcentaje de pacientes con cambio en la decisión terapéutica tras conocer los resultados de MammaPrint</p> <p><i>Secundaria:</i> porcentaje de pacientes con recomendación de QT antes y después de la prueba</p>	<p>Diseño: estudio prospectivo multicéntrico de impacto con diseño antes-después de una intervención, en este caso la intervención es la realización de la prueba MammaPrint®</p> <p>Objetivo: valorar el impacto en el profesional de la prueba genómica a la hora de tomar la decisión de la terapia adyuvante</p> <p>Realización: Las pacientes candidatas al estudio fueron identificadas en reuniones multidisciplinarias tras a cirugía, y en las cuales se realizó un primer informe clínico en el que se recogía de manera preliminar la recomendación de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si administrar QT adyuvante • NO administrar QT adyuvante • No realizar ninguna recomendación <p>Posteriormente, tras el análisis genómico (MammaPrint) de las muestras y obtención de los resultados dentro de los siguientes 10 días de trabajo; en un segundo informe clínico se establecía la recomendación posttest y la QT administrada. Se analizó el grado de acuerdo entre el algoritmo clinicopatológico PREDICT (utilizado generalmente en sus centros para la recomendación de QT) y los resultados de MammaPrint. El algoritmo PREDICT hace una estimación de la supervivencia global a 10 años del paciente usando como punto de corte un 85 % de supervivencia, de manera que una supervivencia global inferior al 85 % supone recomendación de QT</p> <p>Los análisis estadísticos: fueron realizados con el programa R. El porcentaje de cambios en la recomendación de QT se valoró con la prueba de McNemar y el grado de acuerdo entre la recomendación inicial de QT (PREDICT) y el resultado de la prueba MammaPrint® se estimó mediante el índice κ de Cohen considerando los siguientes valores para establecer el acuerdo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores < 0 o de 0,01 a 0,20: sin acuerdo o sin ligero acuerdo • Valores 0,21 a 0,40: acuerdo débil • Valores de 0,41 a 0,60: acuerdo moderado • Valores de 0,61 a 0,80 y de 0,81 a 1,0: acuerdo sustancial o casi total <p>Limitaciones: En 283 casos del total de 660 analizados (43 %) los profesionales no indicaron en el informe clínico preliminar ninguna recomendación siendo clasificados como "inciertos", lo que reduce el número de pacientes en los que se pudo valorar el impacto de la prueba. Esto junto con el hecho de ser un estudio observacional (sin aleatorización) podría magnificar los resultados de impacto</p>

Resultados clínicos de MammaPrint

Utilidad clínica en salud

Cardoso *et al.*, 2016

Los autores comprobaron que las dos premisas necesarias para el análisis primario de no inferioridad se cumplían:

- 60 % de pacientes con vida tras 5 años de seguimiento (> 33 %)
- el error estándar de la tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a los 5 años era 0,0094 (< 0,01)

El análisis primario mostró que, en las pacientes con alto RC y bajo RG sin tratamiento QT (n = 644), la tasa de supervivencia sin metástasis a 5 años era del 94,7 % (IC 95 %, 92,5 – 96,2 %) siendo el límite inferior del intervalo de confianza $\geq 92\%$. Los números de eventos observados en cada uno de los brazos de tratamiento de los grupos con riesgo discordante se han resumido en la siguiente tabla (Tabla 23).

Tabla 23. Número de eventos observados a los 5 años en los grupos de riesgo discordante

Variable	Alto RC/Bajo RG n = 1497		Bajo RC/ Alto RG n = 690	
	QT n = 749	HT n = 748	QT n = 344	HT n = 346
DMSF	34	46	18	17
DFS	54	78	28	34
OS	14	22	11	10

Poblaciones en el análisis por intención de tratar.

En los análisis por intención de tratar a 5 años de seguimiento, aunque se observaron diferencias en las variables de DMSF, DFS y OS entre los grupos de QT y HT en los dos grupos de riesgo discordante, estas diferencias no eran estadísticamente significativas (Tabla 24).

Tabla 24. Resultados de las variables DMFS, DFS y OS a los 5 años en los grupos de riesgo discordante (% e IC 95 %)

	Alto RC/Bajo RG n = 1497			Bajo RC/Alto RG n = 690		
	QT n = 749	HT n = 748	Diferencia	QT n = 344	HT n = 346	Diferencia
DMSF	95,9% (94,0 – 97,2)	94,4% (92,3 – 97,2)	1,5 %	95,8% (92,9 – 97,6)	95% (91,8 – 97,0)	0,8 %
DFS	92,9% (90,5 – 94,7)	90,1% (87,5 – 92,1)	2,8 %	92,1% (88,3 – 94,6)	90,1% (86,1 – 93,0)	2,0 %
OS	98,4% (97,0 – 99,1)	97,0% (95,4 – 98,1)	1,4%	97,1% (94,5 – 98,5)	97,8% (95,5 – 99,0)	-0,7 %

Análisis por intención de tratar.

La estimación de las razones de riesgo (*hazard ratio*, *HR*) ajustadas de las variables DMSF, DFS y OS entre las pacientes con QT y sin QT también mostró que no había diferencias significativas entre ellos en ninguno de los dos grupos de riesgo discordante (Tabla 25).

Tabla 25. Hazard ratios a los 5 años entre grupos con y sin QT en los grupos de riesgo discordante

Variables	Alto RC/Bajo RG	Bajo RC/ Alto RG
	HR (IC 95 %) QT vs. HT	HR (IC 95 %) QT vs. HT
DMSF	0,78 (0,50 – 1,21) $p = 0,27$	1,17 (0,59 – 2,28) $p = 0,66$
DFS	0,71 (0,50 – 1,01) $p = 0,055$	0,87 (0,53 – 1,45) $p = 0,603$
OS	0,69 (0,35 – 1,35) $p = 0,278$	1,28 (0,54 – 3,02) $p = 0,578$

Análisis por intención de tratar.

Los análisis por protocolo de los grupos discordantes, es decir los análisis realizados a cada grupo discordante con las pacientes que realmente se trataron con o sin QT independientemente de que fueran asignadas a dichos grupos, tampoco mostraron diferencias significativas en la mayoría de las variables de resultado; excepto en el grupo de alto riesgo clínico y bajo genómico donde se observó que la DFS en el grupo de QT era 93,3 % y en el de HR era 90,3 % ($p = 0,03$).

Retèl et al., 2013

El estudio obtuvo una tasa de respuesta del 62 %, contestaron los cuestionarios 347 pacientes de los 566 que fueron invitados a participar. El 74 % de las pacientes que contestaron tenían una edad comprendida entre 46 – 65 años. La mayor parte de las pacientes que respondieron (51 %) presentaban concordancia en el riesgo clínico y genómico; así, el 31 % correspondía a pacientes con bajo riesgo clínico y genómico y un 20 % correspondía a alto riesgo clínico y genómico. Solo respondió un 23 % de pacientes con discordancia entre el riesgo clínico y genómico, y un 26 % de las pacientes no disponían de resultado del riesgo genómico.

Los análisis univariante no ajustados, mostraron que habían diferencias significativas en los diferentes grupos de riesgo en cuanto a distrés y calidad de vida relacionada con la salud ($p = 0,017$ y $p = 0,024$, respectivamente) no encontrando diferencias en cuanto a la preocupación por la enfermedad entre los grupos ($p = 0,234$). Cuando ajustaron los análisis por variables demográfico-sociales:

- el distrés se asoció con todos los grupos de riesgo excepto con el grupo bajo RC/alto RG sin QT (n = 12) y el grupo alto RC/bajo RG asignado a QT (n = 25);
- no se encontró asociación significativa entre los grupos de riesgo y la preocupación por la enfermedad, y
- solo mostró asociación con la calidad de vida el grupo con alto RC sin prueba genómica.

Con respecto a las variables secundarias, el 97 % de las pacientes encuestadas estaban satisfechas con su experiencia desde el diagnóstico hasta la cumplimentación del cuestionario y el 94 % expresaron su satisfacción general con la información recibida. En general, las pacientes encontraron que la información que recibieron fue comprensible, el conocimiento del riesgo de recurrencia fue alto (75 %) y en promedio, el 26,6 % de las pacientes percibió su riesgo de recurrencia.

Impacto de la prueba Mammaprint en la práctica clínica

Exner *et al.*, 2014

En las 75 pacientes estudiadas (ER+, HER2-), la mayoría (76 %) presentó bajo riesgo genómico y en 29 casos (38,6 %) hubo desacuerdo entre el riesgo clínico y el riesgo genómico. De los 29 casos 21 mostraban bajo RC/alto RG y 8 alto RC/bajo RG.

El resultado de MammaPrint solo tuvo impacto en los 29 casos de desacuerdo, observándose un cambio la decisión terapéutica en 14 pacientes de estas pacientes (48,3 %) y un cambio global del 18,7 % en el total de la población. En 10 de ellas el cambio supuso la recomendación final de terapia endocrina (alto RC/bajo RG) y en 4 una recomendación de quimioterapia (bajo RC/alto RG). En general, la prueba supuso una reducción neta global de QT del 8 % (6 casos de los 75 analizados) y una reducción neta de QT del 20,6 % en los casos discordantes entre el RC y RG. Esta reducción de QT se concentró en las pacientes de alto RC y bajo RG.

Cusumano *et al.*, 2014

El estudio mostró que la incorporación del resultado de MammaPrint impactaba en la decisión terapéutica produciendo en general un cambio en la decisión en el 22 – 33 % de los casos. En cuanto al impacto en la recomendación de QT, los resultados son contradictorios. En dos centros Holanda y España la prueba mostraba una reducción neta de la QT, aunque dicha reducción variaba de un 14 % en Holanda frente a un 2 % en España. En Italia, por el contrario, la incorporación de los resultados de la prueba incrementaba en un 13 % la recomendación de QT y en Bélgica no

se alteraba la QT ya que el cambio en la decisión implicó el mismo número de pacientes de QT a HT que de HT a QT por lo que no hubo reducción neta de QT (Tabla 26).

Tabla 26. Impacto de MammaPrint en la recomendación de quimioterapia y en la decisión

Equipo(n)	QT Antes MammaPrint n(%)	QT Después MammaPrint n (%)	Reducción neta QT n (%)	Aumento neto QT n (%)	Cambio global en la decisión terapéutica n (%)
Holanda (n = 128)	97 (76 %)	79 (62 %)	18 (14 %)	–	42 (33 %)
Bélgica (n = 102)	44 (43 %)	44 (43 %)	0*	–	22 (22 %)
Italia (n = 158)	94 (59 %)	115 (73 %)	–	21 (13 %)	41 (26 %)
España (n = 194)	117 (60 %)	114 (59 %)	3 (2 %)	–	53 (27 %)

* en el caso de Bélgica hubo un cambio de terapia en 22 pacientes pero cambió el mismo número de pacientes de QT a HT que de HT a QT por lo que no hubo reducción neta de QT.

En general, se recomendó QT a la mayoría de las pacientes con riesgo genómico alto, por el contrario se recomendó QT a menos del 20 % las pacientes con riesgo bajo.

El estudio mostró que la incorporación del MammaPrint aumentaba el nivel de acuerdo entre los centros de los diferentes países en el tratamiento recomendado pasando este acuerdo del 57 % al 79 %.

Drukker *et al.*, 2014

El estudio obtuvo una baja tasa de respuesta (41 %). De los 29 profesionales contactados, 19 respondieron el primer cuestionario y 12 completaron ambos cuestionarios que fueron los finalmente analizados, aunque en algunos casos no todas las preguntas del cuestionario fueron respondidas (9 % de datos perdidos). La mitad de los profesionales que respondieron eran de Holanda (n = 6) y la otra mitad procedían de Alemania, Francia, Italia y Portugal.

Los resultados mostraron que la incorporación de MammaPrint a los datos clínicos modificaba el riesgo atribuido por el oncólogo a la paciente aumentando el número de casos de bajo riesgo en comparación al riesgo atribuido con los datos clínicos únicamente (60,8 % vs. 53,4 %) y modificando la recomendación del tratamiento adyuvante en el 24 % de los casos (Tabla 27). El incremento en el número de casos de bajo riesgo iba acompañado de un descenso de recomendación de QT, estimaron que la reducción global de quimioterapia fue del 12 % (Tabla 28).

Tabla 27. Cambios en la estimación del riesgo

Riesgo Clínico	MammaPrint		
	Alto riesgo	Bajo riesgo	Total Riesgo Clínico
Alto riesgo	149 (35,8 %)	45 (10,8 %)	194 (46,6 %)
Bajo riesgo	14 (3,4 %)	208 (50 %)	222 (53,4 %)
Total MammaPrint	163 (39,2)	253 (60,8 %)	416 (100 %)*

* No se han incluido los valores perdidos. Los valores totales serían 444 (12 oncólogos x 37 casos).

Tabla 28. Cambios en la terapia adyuvante recomendada

Riesgo Clínico	MammaPrint			Total Riesgo Clínico
	Sin terapia adyuvante	QT	HT	
Sin terapia adyuvante	16 (3,9 %)	1 (0,2 %)	5 (1,2 %)	22 (5,3 %)
QT	2 (0,5 %)	144 (34,8 %)	57 (13,8 %)	203 (49 %)
HT	10 (2,4 %)	8 (1,9 %)	171 (41,3 %)	189 (45,7 %)
Total MammaPrint	28 (6,8 %)	153 (37 %)	233 (56,3 %)	414 (100 %)

* No se han incluido los valores perdidos. Los valores totales serían 444 (12 oncólogos x 37 casos).

En los 12 casos en los que todas las guías y MammaPrint coincidieron en la estimación del riesgo se observaron menos cambios en la decisión terapéutica (4,2 %) que en los restantes 25 casos donde hubo discordancia entre una o más de las guías y MammaPrint (20,7 %) ($p < 0,0001$).

El grado de acuerdo de los oncólogos en la estimación del riesgo en función de las características clinicopatológicas y en la recomendación de terapia adyuvante fue moderado ($\kappa = 0,57$ para ambos casos). La incorporación del resultado de MammaPrint aumentó ligeramente el grado de acuerdo de los oncólogos en la estimación del riesgo ($\kappa = 0,61$, $p = 0,35$) pasando de moderado a sustancial, sin embargo, el grado de acuerdo en la recomendación de la terapia permaneció moderado ($\kappa = 0,56$, $p = 0,59$).

Kuijjer et al., 2017

En este estudio la realización de la prueba MammaPrint modificó la decisión del tratamiento adyuvante en el 51 % (IC 95 %, 46 % – 56 %; $p < 0,01$) de las pacientes que habían recibido una recomendación preliminar ($n = 377$).

Tabla 29. Cambios en la terapia adyuvante recomendada en el global de las pacientes

Recomendación pre-prueba	Recomendación pos-prueba			
	No CT, n (%)	CT, n (%)	Total	Adherencia a la prueba %
No QT	69 (65)	38 (35)	107 (16 %)	94
QT	156 (58)	114 (42)	270 (41 %)	97
Sin recomendación previa	173 (61)	110 (39)	283 (43 %)	95
Total	398 (60 %)	262 (40 %)	660	-

Si consideramos el total de pacientes analizadas (n = 660) el cambio en la decisión terapéutica no se traduce en una reducción neta de la QT (41 % antes de la prueba y 40 % tras la prueba) (Tabla 29). Sin embargo, en el estudio hay 43 % de casos sin recomendación previa por lo que estos casos diluyen el efecto en el impacto de la decisión. Si solo consideramos las pacientes con una recomendación previa (n = 377) la QT se recomendó antes de la prueba a 270 pacientes (71,6 %) y tras MammaPrint se recomendó QT solamente a 152 pacientes (40,3 %). Estos datos indicarían una reducción aproximada del 32 % de QT (Tabla 30).

Tabla 30. Cambios en la terapia adyuvante recomendada en las pacientes de las que se disponía de recomendación previa

Recomendación pre-prueba	Recomendación pos-prueba			Adherencia a la prueba %
	No CT, n (%)	CT, n (%)	Total pre	
No QT	69 (30,6)	38 (35)	107(16 %)	94
QT	156 (69,4)	114 (42)	270 (72 %)	97
Total pos	225 (60 %)	152 (40 %)	377	-

No se encontró acuerdo entre el algoritmo clinicopatológico PREDICT (utilizado generalmente en sus centros para la recomendación de QT) y los resultados de MammaPrint ($\kappa = 0,08$; IC 95 % de 0,01-0,16), sin embargo, los profesionales a la hora de su recomendación terapéutica final mostraron una adherencia a los resultados de la prueba en el 96 % de los casos independientemente de que la supervivencia global a 10 años estimada por PREDICT fuera mayor o menor de 85 %. Finalmente, también se encontró que la QT administrada realmente mostraba una adherencia al resultado de la prueba en el 94 % de los casos.

En resumen

- *La evidencia sobre la utilidad clínica del Mammaprint en términos de salud, se limita a un ECA (MINDACT) en el que el análisis por intención de tratar de los grupos con discordancia entre el riesgo clínico y el genómico no encontró **diferencias estadísticamente significativas** en DMFS, DFS y OS a los 5 años entre los pacientes con o sin QT.*
- *No se ha encontrado asociación entre el riesgo estimado por MammaPrint y la preocupación por la enfermedad o la calidad de vida asociada a la salud; observándose asociación del distrés con algunos grupos con discordancia en los riesgos clínicos y genómicos.*
- *Mammaprint ha mostrado tener impacto en la decisión terapéutica principalmente en aquellos casos donde existía discordancia con el riesgo clínico. Generalmente, en los casos donde el riesgo clínico era alto y MammaPrint indicaba un riesgo genómico bajo, la prueba ha modificado la decisión terapéutica reduciendo la quimioterapia.*
- *Tanto los cambios en la decisión terapéutica como su impacto en la recomendación de quimioterapia han variado en los diferentes estudios, no quedando clara la reducción neta de quimioterapia.*

Estudio	Cambio en decisión	Reducción QT
<i>Exner et al., 2014</i>	18,7 %	8 %
<i>Cusumano et al., 2014</i>		
<i>Holanda</i>	33 %	14 %
<i>Bélgica</i>	22 %	0 %
<i>Italia</i>	28 %	Aumentó 13 %
<i>España</i>	27 %	2 %
<i>Drukker et al., 2014</i>	24 %	12 %
<i>Kuijer et al., 2017</i>	51 %	32 %

- *La adherencia de los oncólogos al resultado de la prueba ha sido muy alta (96 % de los casos), aunque esta evidencia procede de un único estudio.*

3.4 Resultados Oncotype

Descripción de la evidencia disponible

Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 1584 artículos de los cuales 511 fueron descartados por tratarse de duplicados. Tras descartar, por título y resumen, las que no cumplían los criterios de inclusión se seleccionaron 25 referencias potencialmente relevantes. Posteriormente se añadieron 2 referencias más identificadas a través del sistema de alertas. Los estudios seleccionados para su lectura a texto completo y los motivos para su exclusión/inclusión se resumen en la Tabla 31. El esquema con el flujo de selección de referencias se describe en la Figura 8.

Figura 8. Diagrama de flujo de la selección de estudios de Oncotype

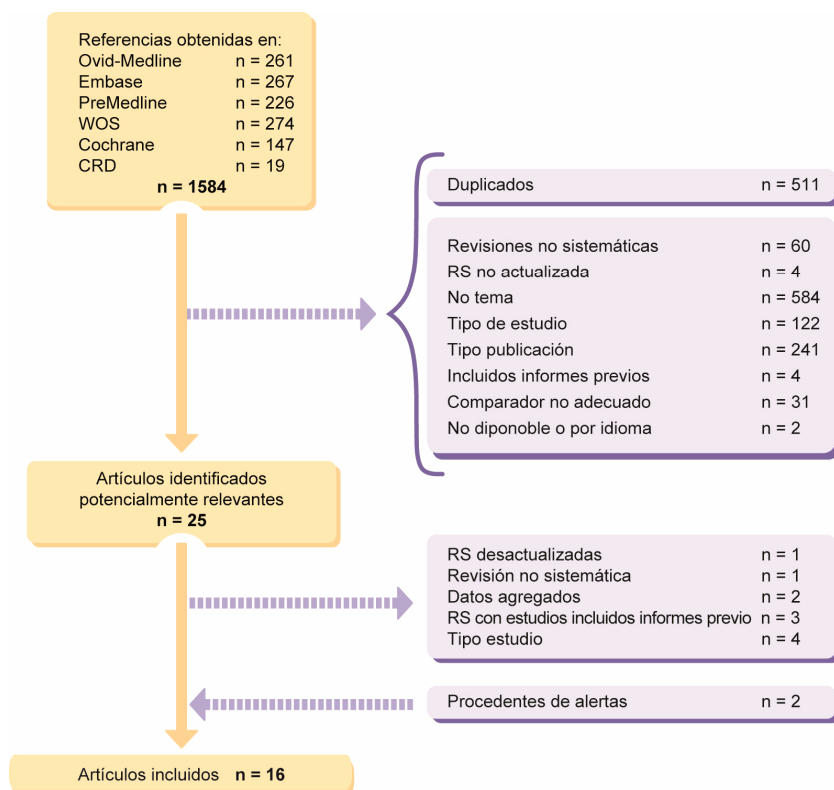


Tabla 31. Estudios de Oncotype seleccionados como potencialmente relevantes			
Estudio	Tipo de estudio	Finalidad estudio	Excluido / incluido Motivo exclusión
EGAPP, 2016	Guía clínica	Recomendaciones	Excluido Por tipo de estudio
Albanell <i>et al.</i> , 2016	Revisión	Impacto decisión	Excluido Revisión no sistemática
Augustovski <i>et al.</i> , 2015	Revisión sistemática con metanálisis	Impacto decisión	Excluido Agrega estudios prospectivos y retrospectivos
Bargallo <i>et al.</i> , 2015	Prospectivo Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido
Carlson & Roth, 2013	Revisión sistemática	Impacto en la práctica clínica	Excluido Revisión no actualizada
De Boer <i>et al.</i> , 2013	Prospectivo Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido
Dreyfus <i>et al.</i> , 2015	Prospectivo	Impacto decisión	Incluido
Gligorov <i>et al.</i> , 2015	Prospectivo Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido
Gluz <i>et al.</i> , 2016	Ensayo clínico Prospectivo	Validez clínica	Incluido
Gosselin, 2016	Informe/HTA	Utilidad clínica	Excluido Recoge estudios incluidos en informe previo y en esta actualización. Se excluyó para evitar duplicación de resultados y análisis.
Harris <i>et al.</i> , 2016	GPC	Recomendaciones	Excluido Basadas en estudios incluidos en el informe previo
Holt <i>et al.</i> , 2013	Prospectivo Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido
Issa <i>et al.</i> , 2015	Revisión	Validez clínica	Excluido Recoge estudios incluidos en informe previo
Jegadeesh <i>et al.</i> , 2015	Retrospectivo	Validez clínica	Excluido No prospectivo
Kuchel <i>et al.</i> , 2016	Prospectivo multicéntrico Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido
Lee <i>et al.</i> , 2015	Retrospectivo	Impacto decisión	Excluido No prospectivo
Legget <i>et al.</i> , 2014	Revisión sistemática	Impacto en las pacientes	Incluido
Leung <i>et al.</i> , 2016	Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido
Levine <i>et al.</i> , 2016	Prospectivo Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido

Author (Year)	Study Design	Impact	Status
Loncaster <i>et al.</i> , 2017	Mayormente retrospectivo	Impacto decisión	Excluido Datos agregados (prospectivos y retrospectivos)
McVeigh <i>et al.</i> , 2014	Retrospectivo	Impacto decisión	Excluido No prospectivo
Ozmen <i>et al.</i> , 2016	Prospectivo Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido
Sparano <i>et al.</i> , 2015	Ensayo clínico Prospectivo	Validez clínica	Incluido
Stemmer <i>et al.</i> , 2017a	Registro Prospectivo	Validez clínica	Incluido
Stemmer <i>et al.</i> , 2017b	Registro Prospectivo	Validez clínica	Incluido
Yamauchi <i>et al.</i> , 2014	Prospectivo Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido
Zhang <i>et al.</i> , 2015	Prospectivo Cuasiexperimental antes-después	Impacto decisión	Incluido

HTA: Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (*Health Technologies Assessment*).

Durante la elaboración del informe, el sistema de alertas establecido permitió identificar dos estudios (Stemmer *et al.*, 2017 a, b) que han sido incluidos por cumplir los criterios de inclusión y aportar información relevante sobre la validez clínica de Oncotype.

Finalmente, se han recogido en esta actualización un total de 16 referencias correspondientes a 4 estudios de validez clínica, 1 estudio del impacto de la prueba en las pacientes y 11 estudios de utilidad clínica en términos de impacto en la decisión terapéutica.

Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Validez clínica

Los dos estudios de validación clínica prospectiva de Oncotype (Sparano *et al.*, 2015 y Gluz *et al.*, 2016) han consistido en el seguimiento a 5 y 3 años, respectivamente, de pacientes pertenecientes a ensayos clínicos a las que se les administró la terapia adyuvante teniendo en consideración el resultado de la prueba genómica Oncotype. Los dos estudios valoraron la omisión de quimioterapia en pacientes que aunque fueran candidatas a ella por sus características clinicopatológicas según Oncotype eran de bajo riesgo de recurrencia. El punto de corte de valor de RS utilizado en los estudios fue un $RS \leq 11$. En concreto, Sparano *et al.*, 2015 analiza una cohorte de 1626 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios tempranos con un resultado de bajo riesgo de recurrencia por Oncotype

(RS < 10) y que por consiguiente recibieron tratamiento hormonal adyuvante, estas pacientes pertenecían a un brazo del ensayo clínico TAILORx. En el estudio de Gluz *et al.*, 2016 se realizó el seguimiento de 348 pacientes de cáncer de mama que pertenecían al estudio PlanB a las que no se administró quimioterapia adyuvante por presentar un RS ≤ 11. Las otras dos publicaciones de validez clínica correspondientes al registro prospectivo *Clalit Health Service* analizaron los datos procedentes de pacientes incluidas en el registro desde 2006, fecha en la que se inició la financiación de Oncotype en su asistencia sanitaria, hasta 2010 y 2011 analizando la supervivencia libre de enfermedad y la mortalidad por cáncer en pacientes sin afectación ganglionar (N0) y con afectación ganglionar (N+1 a 3) (Stemmer *et al.*, 2017a, b, respectivamente). Las características de los estudios se han resumido en la Tabla 32.

Las cuatro publicaciones realizaron análisis estadísticos mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar las variables de interés. Así como análisis multivariante para valorar la asociación de diferentes variables independientes con la variable de resultado.

El objetivo general de estas publicaciones era valorar la validez de la prueba en la identificación de aquellas pacientes que pudieran beneficiarse de la quimioterapia, evitando administrarla en las pacientes donde no aportara beneficios. Por ello, Sparano *et al.*, 2015 y Gluz *et al.*, 2016 analizaron concretamente los resultados clínicos de la omisión de quimioterapia en las pacientes con bajo riesgo según la prueba y en el registro analizaron los resultados clínicos de las pacientes tratadas según los resultados de la prueba.

Utilidad clínica (impacto en la decisión terapéutica/calidad de vida)

Los 11 estudios que han valorado el impacto de la prueba en la decisión terapéutica, eran estudios cuasiexperimentales del tipo antes-después, en los que se recogió la recomendación de terapia adyuvante inicial (en función de las características clinicopatológicas de las pacientes) y una vez realizada la prueba genómica se volvió a recoger la recomendación de terapia considerando el resultado de la misma. En ocho de los estudios las recomendaciones “antes y después” de la prueba se llevaron a cabo por equipos multidisciplinares y en tres las recomendaciones las realizó el oncólogo con ayuda de los criterios *Adjuvant! Online* o de *St. Gallen* (Levine *et al.*, 2016) y con discusión con la paciente (Holt *et al.*, 2013 y Zhang *et al.*, 2015).

Todos los estudios reclutaron a las pacientes de forma prospectiva y la mayoría de ellos de forma consecutiva, solamente cuatro estudios: Dreyfus *et al.*, 2015; Holt *et al.*, 2013; Kuchel *et al.*, 2016 y Levine *et al.*, 2016; no especificaban si el reclutamiento de las pacientes se hizo o no de forma consecutiva. En general los estudios incluían pacientes con características clínicas similares. Todas las pacientes estaban diagnosticadas de cáncer de mama en estados tempranos, eran ER+, en todos los estudios la población incluía pacientes pre y postmenopáusicas y en su mayoría eran HER2-negativo, en el total de las 2229 pacientes incluidas en los 11 estudios solo 3 eran HER2+ y 22 no mostraban un resultado concluyente en la determinación del estado HER2. Las características clinicopatológicas de las poblaciones de los estudios se han resumido en la tabla 33.

Por último, se ha identificado una revisión sistemática (Leggert *et al.*, 2014) que ha recogido la evidencia disponible hasta 2012 del impacto de la prueba en las pacientes, valorando el impacto en variables de calidad de vida como distrés y ansiedad, así como en comprensión de la prueba por parte de la paciente y el impacto en su participación en la decisión terapéutica. Las características de la revisión se han resumido en la Tabla 34.

Calidad de la evidencia:

En cuanto a la calidad de la evidencia aportada por los dos estudios de validación clínica prospectiva de Oncotype procedentes de ECA (Sparano *et al.*, 2015 y Gluz *et al.*, 2016), hay que tener en consideración que a pesar de ser de carácter prospectivo no existía grupo comparador por lo que el diseño de los estudios se correspondería a estudios de una serie de casos. En general, las dos series de casos analizadas serían de una calidad moderada-baja según los criterios de las fichas de lectura crítica de Osteba, este diseño no presenta un buen control de sesgos por lo que sus conclusiones deben tomarse con precaución. Entre las mayores limitaciones que presentaban estos dos estudios se encontraron: los tiempos de seguimiento no fueron lo suficientemente largos como para que los resultados obtenidos puedan considerarse clínicamente relevantes; y que el punto de corte utilizado en ambos estudios para seleccionar las pacientes no son los indicados por la prueba y utilizados en la práctica clínica, lo que podría magnificar los resultados favorables a la prueba, al llevar a cabo una mayor selección de las pacientes de mejor pronóstico. Asimismo, al tratarse de series de casos donde la presencia de posibles factores de confusión podría afectar a la interpretación de los resultados, los análisis estadísticos multivariantes son necesarios. En el estudio de Sparano *et al.*, 2015 no se ha descrito el modelo de regresión multivariante utilizado y no han analizado todas las variables que podrían afectar los resultados. Así las pacientes recibieron diferentes

tratamientos hormonoterápicos adyuvantes que no han sido considerados en el análisis. Además, en el caso de recurrencia a distancia combinaron el grado alto e intermedio de tumor debido al escaso número de eventos en esos grupos, lo cual implica asumir que ambos grados se comportan igual. Por otra parte, Glutz *et al.*, 2016 realizaron un análisis multivariante mediante regresión de Cox con la población total del estudio, población heterogénea en cuanto a características clínicas y diferentes RS. No realizaron análisis multivariante por grupo de riesgo, sobre todo cuando el objetivo del estudio era la valoración prospectiva del riesgo de recurrencia en las pacientes con $RS \leq 11$ tratadas con hormonoterapia.

Los dos estudios que analizaban los datos del registro Clalit (Israel) uno de ellos correspondiente a pacientes sin afectación ganglionar (Stemmer *et al.*, 2017a) y el otro a pacientes con afectación ganglionar (Stemmer *et al.*, 2017b), eran estudios que por su diseño (registro prospectivo de pacientes) no presentaban un buen control de sesgos; principalmente el del sesgo de selección ya que no se controla la selección de las pacientes a las que se les ha realizado la prueba Oncotype para la toma de decisión terapéutica. Otra limitación del estudio, que podría afectar a la generalización de los resultados, sería las características étnicas de la población, tal y como los propios autores reconocen. Por otra parte, los resultados de estos estudios deben tomarse con precaución, ya que los análisis estadísticos llevados a cabo no son suficientes para obtener conclusiones sobre todo los referentes a los tratamientos adyuvantes (QT vs. HT) ya que comparan pacientes que no han sido aleatorizadas y que por consiguiente podrían verse afectados por factores de confusión no considerados. Además, los análisis multivariantes llevados a cabo en las cohortes completas de los dos estudios, se basaron en las variables que eran significativas en análisis univariantes previos eliminando del multivariante las que no eran significativas. Este abordaje no permite identificar, ni tratar la confusión ni la interacción entre variables si las hubiera, pudiendo por lo tanto perder información que explique los resultados obtenidos. En estos análisis multivariantes no consideraron el tratamiento adyuvante como variable a valorar en la cohorte completa para determinar si había asociación o no con la metástasis y la mortalidad.

Los estudios de impacto en la decisión terapéutica han sido todos ellos estudios cuasiexperimentales del tipo “antes-después”. Este tipo de diseño presenta limitaciones intrínsecas que como se mencionó anteriormente no permite establecer la causalidad entre la intervención y los resultados. Si bien, el diseño se ajusta a la práctica clínica y es adecuado para lograr los objetivos de la investigación. El control de sesgos es moderado.

La revisión sistemática de Leggert *et al.*, 2014 presentaba una calidad moderada según los criterios de AMSTAR, siendo la mayor de sus limitaciones la calidad de los estudios incluidos en la revisión. Por otra parte, todos los estudios valorados procedían de EEUU lo que podría limitar la extrapolación de los resultados.

Tabla 32. Características de los estudios de validez clínica de Oncotype incluidos en el informe		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Sparano et al., 2015</p> <p>Financiación: El estudio ha sido financiado con fondos públicos procedentes de organismos como: <i>The National Cancer Institute, Public Health Service, Canadian Cancer Society, Research Institute and the National Institutes of Health...</i></p> <p>Conflictos de interés: Algunos de los autores han recibido honorarios de diversas empresas farmacéuticas como <i>Agendia, NanoString, Genomic Health...</i></p> <p>Riesgo de sesgos: Alto – moderado riesgo de sesgo por tipo de estudio</p>	<p>Población: n = 1626 mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos, HR+/HER2-, sin afectación ganglionar, tamaño tumor 1,1 – 5,0 cm que cumplan los criterios clinicopatológicos de las guías de NCCCN para QT. Estas pacientes formaban parte de uno de los 3 grupos de riesgo establecidos por Oncotype del ensayo clínico TAILORx; en concreto se trataba de las pacientes de bajo riesgo genómico con un RS ≤ 10</p> <p>Periodo de reclutamiento: De abril a octubre de 2006</p> <p>Medidas de resultado:</p> <p><i>Variable principal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Supervivencia libre de enfermedad (DFS) analizada como variable "time-to event" <p><i>Variabes secundarias:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Tasa de pacientes libres de recurrencia a distancia Tasa de pacientes libres de cualquier tipo de recurrencia Supervivencia global (OS) analizada como variable "time-to event" 	<p>Diseño: serie prospectiva de pacientes (RS < 10 y tratamiento hormonal) correspondientes a un brazo del ensayo clínico TAILORx</p> <p>Objetivo: el objetivo del estudio TAILORx era aportar evidencia de la utilidad clínica del Oncotype en la decisión de la terapia adyuvante. La cohorte analizada concretamente en este artículo tenía como objetivo la validación clínica de la prueba en mujeres con receptores hormonales positivos, HER2-negativo y sin afectación ganglionar con RS < 10 (bajo riesgo)</p> <p>Realización: Las pacientes analizadas fueron reclutadas en el ECA siguiendo unos criterios de inclusión/ exclusión preestablecidos que sirvieron para establecer el riesgo clínico y a las que se realizó Oncotype para establecer el riesgo genético. Todas las pacientes tenían un riesgo de recurrencia ≤ 10 (bajo) y por consiguiente recibieron solamente terapia hormonal, se les hizo un seguimiento durante 5 años y se analizaron las medidas de resultado de interés</p> <p>Análisis estadísticos: en un primer análisis, compararon las características basales de las pacientes con aquellas que tenían un RS entre 11 y 25, mediante los test de chi-cuadrado (variables categóricas) y el de Wilcoxon y <i>t-student</i> (variables continuas)</p> <p>Las variables de resultado ("time to event") fueron valoradas mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. También llevaron a cabo análisis multivariantes para identificar si factores como: el grado, la edad, el tamaño del tumor y el tipo de cirugía estaban asociados a las variables de resultado</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> La mayor limitación del estudio es el tiempo de seguimiento, 5 años no es un tiempo de seguimiento clínicamente relevante para cáncer de mama en estadios tempranos El estudio utiliza como punto de corte el valor de 10 en la prueba para establecer un bajo riesgo, este valor no es el utilizado en la práctica clínica donde el valor establecido por la prueba comercial es < 18 Solo aporta información de un brazo del estudio que incluía el 15,9 % del total de pacientes incluidas en el estudio y no estaba aleatorizado; todas las pacientes reciben HT, aportan datos preliminares del ensayo clínico. No describen en metodología el análisis multivariante realizado En el análisis multivariante no consideran factores como los diferentes tratamientos hormonales utilizados

Tabla 32. Características de los estudios de validez clínica de Oncotype incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Gluz et al., 2016</p> <p>Financiación: El estudio ha sido financiado por <i>Genomic Health, Sanofi Aventis y Amgen</i></p> <p>Conflictos de interés: Dos de los autores estaban afiliados a <i>Genomic Health</i></p> <p>Riesgo de sesgos: Alto riesgo de sesgo por tipo de estudio</p>	<p>Población: n = 348 mujeres del ensayo clínico PlanB; en concreto se trataba de las pacientes de bajo riesgo genómico con un RS \leq 11 tratadas únicamente con HT.</p> <p>Las pacientes incluidas en el ECA PlanB eran pacientes con ganglios positivos o con alto riesgo clínico (T2, grado 2 y 3, alto uPA/PAI-1 o <35 años) todas ellas HER2 negativo, con tratamiento quirúrgico y sin evidencia de metástasis</p> <p>Periodo de reclutamiento: Abril de 2009 a diciembre 2011</p> <p>Medidas de resultado: <i>Variable principal:</i> Supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 3 años</p>	<p>Diseño: serie prospectiva de pacientes (RS \leq 11 y tratamiento hormonal) correspondientes a un brazo de ensayo clínico aleatorizado PlanB que se inició en 2009 como un ECA de comparación entre dos tratamientos de quimioterapia, en el que participaron 93 centros alemanes</p> <p>Objetivo: valorar de manera prospectiva el riesgo de recurrencia en pacientes de alto riesgo clínico con un RS \leq 11; así como valorar la asociación entre RS con marcadores como ER, PR y Ki-67 medidos mediante técnicas inmunohistoquímicas. Además, el estudio pretendía investigar la utilidad pronóstica de estos marcadores en pacientes tratadas únicamente con HT</p> <p>Realización: las pacientes analizadas fueron reclutadas en el ECA siguiendo unos criterios de inclusión/ exclusión preestablecidos que sirvieron para seleccionar una población de alto riesgo clínico y a las que se realizó Oncotype para establecer el riesgo genético. Todas las pacientes valoradas tenían un riesgo de recurrencia RS \leq 11 (bajo) y recibieron solamente terapia hormonal. A las pacientes se les hizo un seguimiento durante 3 años siguiendo un protocolo establecido y descrito en el artículo.</p> <p>Análisis estadísticos: La variable de resultado DFS fue valorada mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Los autores también realizaron análisis univariantes y multivariantes por modelos de Cox para identificar si factores como: RS, el grado, el tamaño del tumor, el número de ganglios afectados, el % de Ki-67, el tratamiento (HT vs. QT) y el % de ER y PR estaban asociados a la variable de resultado. Las asociaciones de los marcadores con RS se valoraron mediante análisis de correlación de Spearman</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mayor limitación del estudio es el tiempo de seguimiento, 3 años no es un tiempo de seguimiento clínicamente relevante para cáncer de mama en estadios tempranos • El estudio utiliza como punto de corte el valor de \leq 11 en la prueba para establecer en bajo riesgo, este valor no es el utilizado en la práctica clínica donde el valor establecido por la prueba comercial es < 18 • Solo aporta información de un brazo del estudio que incluía el 15,3 % del total de pacientes incluidas en el estudio. Los autores aportan las características basales de las 2 642 del ECA y no especifican las de las 348 analizadas

Tabla 32. Características de los estudios de validez clínica de Oncotype incluidos en el informe (continuación)	
Estudio	Diseño del estudio
<p>Registro prospectivo <i>Cleliff Health Service</i></p> <p>Stemmer et al., 2017a</p> <p>Financiación: El estudio ha sido financiado por <i>Teva Pharmaceuticals Ltd</i></p> <p>Conflictos de interés: Los autores han recibido financiación para viajes y conferencias de <i>Teva Pharmaceuticals Ltd</i> y <i>Genomic Health Inc</i>; algunos autores eran empleados de <i>Genomic Health Inc</i> y tenían patentes de Oncotype</p> <p>Riesgo de sesgos: Alto riesgo de sesgo por tipo de estudio</p>	<p>Características del estudio</p> <p>Población: pacientes de cáncer de mama ER+, HER2- incluidas en un registro</p> <ul style="list-style-type: none"> • NO: n = 2061 • Pérdidas: n = 260 (12,6 %) • Pacientes analizadas: n = 1801 <p>Características de la población:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 99 % mujeres • < 1 % hombres • Edad media: 59,4 años • Tamaño medio del tumor en su dimensión mayor 1,7 cm • Grado tumor 1-3 • Grupos riesgo: <ul style="list-style-type: none"> ○ RS < 18: n = 880 (48,9 %) ○ RS 18 – 30: n = 733 (40,7 %) ○ RS ≥ 31: n = 188 (10,4 %) • Quimioterapia por grupos: <ul style="list-style-type: none"> ○ RS < 18: 12/880 (1,4 %) ○ RS 18 – 30: 174/733 (23,7 %) ○ RS ≥ 31: 164/188 (87,2 %) <p>Periodo de reclutamiento: Enero de 2006 a diciembre 2010</p> <p>Medidas de resultado:</p> <p><i>Variable principal:</i> Recurrencia a distancia 5 años en los grupos RS < 18, RS 18 – 30 y RS ≥ 31</p> <p><i>Variable secundaria:</i> Mortalidad por cáncer a 5 años</p>
	<p>Diseño: series prospectivas de pacientes perteneciente a un registro prospectivo elaborado desde enero del 2006 hasta diciembre de 2010</p> <p>Objetivo: valorar en la práctica clínica real los resultados clínicos de Oncotype en pacientes NO de manera prospectiva</p> <p>Realización: se seleccionaron pacientes ER+, HER2- con NO de un registro prospectivo que recogía datos clínicos e información de la prueba (RS). Se realiza una descripción de la población seleccionada y un análisis estadístico de los datos</p> <p>Seguimiento medio: 6,2 años</p> <p>Análisis estadísticos: Se realizaron análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (KM) para valorar la variable principal y la secundaria. Las comparaciones de la aparición de metástasis entre los diferentes grupos de riesgo se realizaron mediante la prueba estadística de Log-Rank. Los autores también realizaron análisis univariantes y multivariante por modelos de Cox para valorar la asociación de los factores: RS, edad, el grado, el tamaño del tumor con la variable de resultado (supervivencia libre de metástasis). Realizaron análisis de sensibilidad de sus modelos para controlar la falta de aleatorización (datos no incluidos pero están disponibles).</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mayor limitación del estudio es el tiempo de seguimiento, 5 años no es un tiempo de seguimiento clínicamente relevante para cáncer de mama en estadíos tempranos • Los datos de las pacientes fueron extraídos de la base de datos de <i>Teva Pharmaceutical Industries Oncotest database</i> • El análisis estadístico descrito no es suficiente para explicar los resultados obtenidos. Y como los propios autores apuntaban son muy importantes para asegurar el control de sesgos por falta de aleatorización. Eliminaron las variables no significativas del modelo final y no explican cómo han manejado la confusión, ni aportan los datos del ajuste del modelo • En el análisis de regresión multivariable para valorar la asociación de las variables se excluyeron 383 pacientes por falta de información de ≥ 1 covariable, lo que pone de manifiesto la dificultad de disponer registros de calidad • En el análisis del uso de QT en subgrupos el número de eventos documentado fue muy bajo. Esto podría implicar la falta de capacidad para detectar diferencias significativas entre grupos

Tabla 32. Características de los estudios de validez clínica de Oncotype incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
<p>Registro prospectivo <i>Clalit Health Service</i></p> <p>Stemmer et al., 2017b</p> <p>Financiación: El estudio ha sido financiado por <i>Teva Pharmaceuticals Ltd</i></p> <p>Conflictos de interés: los autores han recibido financiación para viajes y conferencias de <i>Teva Pharmaceuticals Ltd</i> y <i>Genomic Health Inc.</i>; algunos autores eran empleados de <i>Genomic Health Inc</i> y tenían patentes de Oncotype</p> <p>Riesgo de sesgos: Alto riesgo de sesgo por tipo de estudio</p>	<p>Población: pacientes de cáncer de mama ER+, HER2-incluidas en un registro</p> <ul style="list-style-type: none"> • N1mi o N1-3: n = 755 • Pérdidas: n = 46 (6 %) • Pacientes analizadas: n = 709 <p>Características de la población:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 98 % mujeres y 2 % hombres • Edad mediana: 62 años • Tamaño medio del tumor en su dimensión mayor 1,8 cm • Grado tumor 1-3 • Afectación ganglionar: <ul style="list-style-type: none"> ○ N1mi: n = 298 (42 %) ○ 1 ganglio +: n = 264 (37,2 %) ○ 2 ganglios +: n = 110 (15,5 %) ○ 3 ganglios +: n = 37 (5,2 %) • Grupos riesgo: <ul style="list-style-type: none"> ○ RS < 18: n = 379 (53,4 %) ○ RS 18 - 30: n = 258 (36,4 %) ○ RS ≥ 31: n = 72 (10,2 %) • Quimioterapia por grupos: <ul style="list-style-type: none"> ○ RS < 18: 27/379 (7,1 %) ○ RS 18 - 30: 102/258 (39,5 %) ○ RS ≥ 31: 62/72 (86,1 %) <p>Periodo de reclutamiento: enero 2006 a diciembre 2011</p> <p>Medidas de resultado: <i>Variable principal:</i> recurrencia a distancia 5 años por grupos de riesgo: RS < 18, RS 18 - 30 y RS ≥ 31</p> <p><i>Variable secundaria:</i> mortalidad por cáncer a 5 años</p>	<p>Diseño: serie prospectiva de pacientes perteneciente a un registro prospectivo elaborado desde enero del 2006 hasta diciembre de 2011</p> <p>Objetivo: valorar en la práctica clínica real los resultados clínicos de Oncotype en pacientes con afectación ganglionar (N1mi o N 1-3) de manera prospectiva</p> <p>Realización: se seleccionaron pacientes ER+, HER2- con N1mi o 1 a 3 ganglios positivos de un registro prospectivo que recogía datos clínicos e información de la prueba (RS); así como los tratamientos adyuvantes recibidos. Se realiza una descripción de la población seleccionada y un análisis estadístico de los datos</p> <p>Seguimiento medio: > 5 años</p> <p>Análisis estadísticos: Se realizaron análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (KM) para valorar la variable principal y la secundaria. Las comparaciones de la aparición de metástasis entre los diferentes grupos de riesgo se realizaron mediante la prueba estadística de Log-Rank. Los autores también realizaron análisis univariante y multivariante por modelos de Cox para valorar la asociación de los factores: RS, edad, el grado, el tamaño del tumor y la afectación ganglionar con la variable de resultado (riesgo de metástasis). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mayor limitación del estudio es el tiempo de seguimiento, 5 años no es un tiempo de seguimiento clínicamente relevante para cáncer de mama en estadios tempranos • Los datos de las pacientes fueron extraídos de la base de datos de <i>Teva Pharmaceutical Industries Oncotest database</i> • El análisis estadístico no es suficiente para explicar los resultados obtenidos. Y como los propios autores apuntaban son muy importantes para asegurar el control de sesgos por falta de aleatorización. Eliminaron las variables no significativas del modelo final y no explican cómo han manejado la confusión. El modelo multivariante solo incluía tres variables y no aportan los datos del ajuste del modelo

Tabla 33. Características clinicopatológicas de las pacientes incluidas en los estudios de impacto de Oncotype en la decisión terapéutica

Estudio/Pais	n	Edad (años) n (%) media (rango)	Tamaño tumor (cm)	Estadio T n (%)	Grado histológico n (%)	Ganglios afectados n (%)
Bargallo et al., 2015 (Méjico)	96	32 – 39: 6 (6 %) 40 – 49: 23 (24 %) 50 – 59: 26 (27 %) 60 – 69: 28 (29 %) 70 – 79: 11 (11 %) 80 – 89: 2 (2 %)	≤1: 12 (13 %) >1 – 2: 41 (43 %) >2 – 4: 36 (38 %) >4: 7 (7 %)	T1: 54 (56 %) T2: 39 (41 %) T3: 3 (3 %)	G1: 24 (25 %) G2: 47 (49 %) G3: 25 (26 %)	N0: 62 (65 %) N+: 34 (35 %) N1mic: 1 (1 %) 1-3 ganglios: 33 (34 %)
De Boer et al., 2013 (Australia)	151	56.2 media	<2:103 (68 %) ≥2: 48 (32 %)	n. d.	G1: 22 (19 %) G2: 51 (56 %) G3: 28 (25 %)	N0: 101 (67 %) N+ (1-3): 50 (33 %)
Dreyfus et al., 2015 (Francia)	39	58.2 (33 – 74)	n. d.	T1: 23 (59 %) T2: 16 (41 %)	G1: 7 (17.9 %) G2: 29 (74.4 %) G3: 3 (7.7 %) Escala SBR: G2: 30 (76.9 %)	N0: 19 (48.7 %) N1: 20 (51.3 %) Macro: 11 (28.2 %) Micro: 4 (10.3 %) ITC: 5 (12.8 %)
Gligorov et al., 2015 (Francia)	95	30 – 39: 2 (2 %) 40 – 49: 24 (25 %) 50 – 59: 30 (32 %) 60 – 69: 28 (29 %) 70 – 79: 11 (12 %)	≤2: 76 (80 %) >2: 18 (19 %) n. d.: 1 (1 %)	n.d.	G1: 9 (9 %) G2: 76 (79 %) G3: 11 (12 %)	0: 83 (87 %) 1: 9 (9 %) 2: 2 (2 %) 3: 1 (1 %)
Holt et al., 2013 (Reino Unido)	142	< 55: 67 (47.2 %) ≥ 55: 75 (52.8 %) 55 (34 – 72)	n. d.	pT1: 92 (64.8 %) pT2 – 3: 50 (35.2 %)	G1: 26 (18.3 %) G2: 93 (65.5 %) G3: 23 (16.2 %)	pN0: 121 (85.2 %) pN0 (ITC): 10 (7.0 %) pN1 (mic): 11 (7.7 %)
Kuchel et al., 2016 (Reino Unido))	137	55 (31 – 80)	n. d.	T1: 78 (56.9 %) T2: 55 (40.1 %) T3: 4 (2.9 %)	G1: 8 (5.8 %) G2: 90 (65.7 %) G3: 39 (28.5 %)	N0: 98 (71.5 %) N1mic: 11 (8.0 %) N1: 26 (19.0 %) n. d.: 2 (1.5 %)

Tabla 33. Características clinicopatológicas de las pacientes incluidas en los estudios de impacto de Oncotype en la decisión terapéutica (continuación)

Estudio/País	n	Edad (años) n (%) media (rango)	Tamaño tumor (cm)	Estadio T n (%)	Grado histológico n (%)	Ganglios afectados n (%)
Leung et al., 2016 (Hong Kong)	146	< 40: 11 (7.5 %) 40 – 49: 47 (32.2) 50 – 59: 51 (34.9) ≥60: 37 (25.3)	≤1: 23 (15.8 %) >1 – 2: 77 (52.7 %) >2 – 4: 44 (30.1 %) >4: 2 (1.4 %)	T1: 30 (20.5 %) T1a: 1 (0.7 %) T1b: 19 (13.0 %) T1c: 50 (34.2 %) T2: 45 (30.8 %) T3: 1 (0.7 %)	G1: 37 (25.3 %) G2: 69 (47.3 %) G3: 36 (24.7 %) n. d.: 4 (2.7 %)	NO: 123 (84.2 %) ITC: 10 (6.8 %) N1 (mi): 13 (8.9 %)
Levine et al., 2016 (Canadá)	1000	< 40: 24 (2 %) 40 – 49: 189 (19 %) 50 – 59: 325 (33 %) 60 – 69: 336 (34 %) ≥ 70: 126 (13 %) 59 (26 – 88)	<1: 80 (8 %) 1 – <2: 537 (54 %) 2 – <3: 254 (25 %) ≥3: 128 (13 %) 1.7 (0.2 – 9.0)	T1: 661 (66 %) T2: 325 (33 %) T3: 11 (1 %) T4: 3 (<1 %)	G1: 242 (24 %) G2: 578 (58 %) G3: 180 (18 %)	NO: 921 (92 %) N1mi: 72 (7 %) N1: 1 (< 1 %) n. d.: 6 (1 %)
Ozmen et al., 2016 (Turquía)	165	< 40: 23 (14 %) 40 – 49: 70 (42.4 %) ≥: 72 (43.6 %) 49 (26 – 76)	≤1: 19 (11.5 %) 1 – 2: 89 (53.9 %) >2: 57 (34.5 %)	pT1: 108 (65.5 %) el resto: n. d.	Escala SBR: G1: 28 (17.0 %) G2: 108 (65.5 %) G3: 26 (15.8 %)	pNO: 154 (93.3 %) pN1mic: 11 (6.7 %)
Yamauchi et al., 2014 (Japón)	124	51.4 media	≤2: 76 (61.3 %) >2: 48 (38.7 %)	n. d.	G1: 44 (35.5 %) G2: 35 (28.2 %) G3: 45 (36.3 %)	NO: 104 N+ (1–3) (incluye mic): 20*
Zhang et al., 2015 (China)	134	≤ 50: 80 (59.7 %) > 50: 54 (40.3 %) 48 (29 – 69)	≤2: 114 (85 %) >2: 17 (12.7 %) n. a.: 3 (2.2 %)	n. d.	G1: 30 (22.4 %) G2: 78 (58.2 %) G3: 17 (12.7 %) n. a.: 9 (6.7 %)	NO: 100%

* solo pacientes posmenopáusicas.
n. d.: no descrito.

Tabla 34: Características de la RS incluida en el informe sobre las experiencias e impacto de Oncotype en las pacientes			
Revisión sistemática	Nº de estudios incluidos	Criterios de selección de estudios (PICO)	Metodología
<p>Leggert et al., 2014</p> <p>Objetivo: Recoger las experiencias y actitudes frente a la prueba Oncotype desde la perspectiva de las pacientes</p> <p>Financiación: Alberta Health</p> <p>Conflicto de intereses: No</p>	<p>n = 10.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brewer et al., 2009a • Brewer et al., 2009b • Brewer et al., 2012 • Lillie et al., 2007 • Lipkus et al., 2010 • Lipkus et al., 2011 • Lo et al., 2010 • Liu et al., 2010 • O'Neill et al., 2007 • Tzeng et al., 2010 <p>Todos los estudios fueron realizados de Estados Unidos. Tres de los estudios incluyeron la misma población aunque valoraron variables diferentes</p>	<p>Criterios inclusión:</p> <p>Población: adultos con cáncer de mama</p> <p>Tipo de estudios incluidos: estudios cualitativos originales disponibles a texto completo. Cualquier tipo de diseño</p> <p>Intervenciones incluidas: Oncotype DX, Adjuvant! Online</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experiencia con la prueba • Comprensión del resultado de la prueba • Influencia en la decisión terapéutica • Discusión de aspectos éticos <p>Criterios exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos no diagnosticados de cáncer de mama o sin experiencia en la prueba genómica • Estudios de un caso, revisiones, metanálisis • Resúmenes sin texto completo disponible • Pruebas realizadas en estudios familiares • Perspectiva de los médicos 	<p>Fecha de la búsqueda: hasta diciembre 2012</p> <p>Bases de datos consultadas: En total 8 bases de datos. Medline, EMBASE, CINHAL, the Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, PsycINFO, ERIC, EBSCO's Education Complete, EBSCO's Psychological and Behavioral Collection database</p> <p>Selección de estudios y extracción de datos: Realizada por dos revisores</p> <p>Calidad de los estudios: No se ha valorado la calidad de los estudios</p> <p>Análisis de los datos: Síntesis narrativa</p> <p>Conclusiones: Apoyadas por los resultados</p> <p>Calidad de la revisión: aceptable (6 ítems de 11)</p> <p>Limitaciones: la mayor limitación es la calidad de los estudios incluidos</p> <p>Todos son estudios cualitativos y realizados en EE.UU. lo que puede afectar a la validez externa y a la extrapolación de los resultados</p>

Resultados clínicos de Oncotype

Validez clínica

Los datos publicados pertenecientes a los estudios prospectivos TAILORx y PlanB (Sparano *et al.*, 2015 y Glutz *et al.*, 2016, respectivamente) se han limitado a pacientes candidatas a QT que presentaron un bajo riesgo de recurrencia según Oncotype (RS < 11) y a las que se les omitió la QT recibiendo únicamente hormonoterapia adyuvante. Los dos estudios consideraron como variable principal, la supervivencia libre de enfermedad (DFS). Aunque ambos estudios analizaron las mismas variables de resultado ni el tiempo de seguimiento (5 y 3 años, respectivamente) ni las poblaciones que incluían eran iguales. En el estudio de Sparano *et al.*, 2015 todas las pacientes eran N0 (ganglios negativos) mientras que en el estudio de Glutz *et al.*, 2016 un 31,4 % de pacientes tenían ganglios positivos. Los resultados de estos estudios se recogen en la Tabla 35.

Variables	Sparano <i>et al.</i> , 2015	Glutz <i>et al.</i> , 2016
<i>n</i>	1626	348
Tiempo seguimiento	5 años	3 años
RS	RS ≤ 10	RS ≤ 11
Supervivencia libre de enfermedad	93,8 % (IC 95 %, 92,4 a 94,9)	98,4 % (IC 95 %, 97,0 a 99,8)
Supervivencia libre de metástasis	99,3 % (IC 95 %, 98,7 a 99,6)	–
Supervivencia libre de cualquier recurrencia	98,7 % (IC 95 %, 97,9 a 99,2)	–
Supervivencia global	98,0 % (IC 95 %, 97,1 a 98,6)	–

El estudio de Glutz *et al.*, 2016 además, comparó la supervivencia libre de enfermedad a 3 años según Oncotype, RS alto (RS > 25), intermedio (RS 12 – 25) y bajo (RS 0 – 11) encontrando que las pacientes con RS > 25 tenían una supervivencia significativamente inferior a la de las pacientes con RS intermedio y bajo (91,2 %, 97,8 % y 97,4 %, respectivamente).

Mientras se espera la publicación de los resultados del posible beneficio de la QT en las pacientes de riesgo intermedio del estudio clínico TAILORx, el registro prospectivo de *Clalit Health Service* (Israel) ha aportado resultados (procedentes de la práctica clínica real en la que prueba había sido introducida en la toma de decisión) de pacientes con y sin afectación ganglionar a los que se les realizó Oncotype valorando la relación de la prueba con los tratamientos recibidos y los resultados clínicos. Estos resultados clínicos han sido la aparición de metástasis y la mortalidad a los 5 años de seguimiento (Tablas 36 y 37).

Tabla 36. Resultados de validez clínica procedentes del registro Clalit en todas las pacientes N0

Variables	RS < 18	RS 18 – 30	RS ≥ 31
n	880 (48,9 %)	733 (40,7 %)	188 (10,4 %)
Uso QT	12/880 (1,4 %)	174/733 (23,7 %)	164/188 (87,2 %)
Seguimiento medio	6,2 años	6,2 años	6,2 años
Metástasis (eventos)	18/880	32/733	21/188
Tasa metástasis a 5 años*	0,8 % (IC 95 % 0,4 – 1,7 %)	3,0 % (IC 95 % 2,0 – 4,5 %)	8,6 % (IC 95 % 5,4 – 13,7 %)
Mortalidad (eventos)	1/880	11/733	17/188
Tasa mortalidad a 5 años*	0,0 %	0,9 % (IC 95 % 0,4 – 1,9 %)	6,2 % (IC 95 % 3,5 – 10,9 %)

* $p < 0,001$ diferencias significativas entre los grupos de riesgo.

Tabla 37. Resultados de validez clínica procedentes del registro Clalit en todas las pacientes N+ (1 a 3)

Variables	RS < 18	RS 18 – 30	RS ≥ 31
n	379 (53,4 %)	258 (36,4 %)	72 (10,2 %)
Uso QT	27/379 (7,1 %)	102/258 (39,5 %)	62/72 (86,1 %)
Seguimiento medio	5,9 años	5,9 años	5,9 años
Metástasis (eventos)	14/379	20/258	13/72
Tasa metástasis a 5 años*	3,2 % (IC 95 % 1,8 – 5,6 %)	6,3 % (IC 95 % 3,9 – 10,1 %)	16,9 % (IC 95 % 10,0 – 27,9 %)
Mortalidad (eventos)	3/379	8/258	7/72
Tasa mortalidad a 5 años*	0,5 % (IC 95 % 0,1 – 2,1 %)	3,4 % (IC 95 % 1,7 – 6,7 %)	5,7 % (IC 95 % 2,2 – 14,4 %)

Log-Rank* $p < 0,001$ diferencias significativas entre los grupos de riesgo.

Dentro del grupo de pacientes con N+, estimaron el riesgo de metástasis y mortalidad a 5 años en aquellas con RS < 18 y con RS entre 18 – 30 que no recibieron QT (Tabla 38), para valorar los resultados en estas pacientes y describir el posible efecto de la omisión de QT.

Tabla 38. Resultados de validez clínica procedentes del registro Clalit en pacientes N+ (1 a 3) sin QT

Variables	RS < 18	RS 18 – 30
n	342/379 (90,2 %)	153/258 (59,3 %)
Metástasis (eventos)	11/342	17/153
Tasa metástasis a 5 años*	2,7 % (IC 95 % 1,4 – 5,1 %)	9,9 % (IC 95 % 6,1 – 15,9 %)
Mortalidad (eventos)	2/342	7/153
Tasa mortalidad a 5 años†	0,6 % (IC 95 % 0,1 – 2,3 %)	5,0 % (IC 95 % 2,4 – 10,2 %)

* Log-Rank $p < 0,001$ diferencias significativas entre los grupos de riesgo.

† Log-Rank $p < 0,002$ diferencias significativas entre los grupos de riesgo.

En pacientes sin tratamiento quimioterápico observaron diferencias significativas en el riesgo de metástasis y de mortalidad entre los grupos de bajo riesgo (RS < 18) y de riesgo intermedio (RS 18 – 30). También, se observó que en pacientes con RS < 18 y sin QT la tasa de metástasis y de mortalidad era similar a la del grupo global de RS < 18 con N+, esto era de esperar ya que el 90, 2 % del grupo no recibe QT. Sin embargo, en el grupo de riesgo intermedio RS 18 – 30, donde las pacientes que no reciben QT representan el 59 % del total la tasa de recurrencia es inferior a la global de grupo (9,9 % vs. 16,6 %), aunque la mortalidad era similar (5,0 % vs. 5,7 %).

Los autores analizaron el riesgo de metástasis y de mortalidad dentro de cada grupo de riesgo según el tratamiento adyuvante (quimioterapia vs. hormonoterapia) (Tabla 39).

Tabla 39. Resultados de validez clínica procedentes del registro Clalit en pacientes N+ (1-3 ganglios) con y sin QT

Variables	RS < 18			RS 18 – 30		
	Sin QT	Con QT	p	Sin QT	Con QT	p
n	352	27	–	156	102	–
Tasa metástasis a 5 años (% , IC 95 %)	2,9% (1,6 – 5,3 %)	7,7% (2,0 – 27 %)	0,245	9,7% (6,0 – 15,6 %)	1% (0,1 – 6,9 %)	0,019
Tasa mortalidad a 5 años (% , IC 95 %)	0,6 % (0,1 – 2,3 %)	0,0 % (0 – 0 %)	nd	4,9 % (2,3 – 10,0 %)	1,1 % (0,2 – 7,9 %)	nd

nd: no determinado.

Estas comparaciones deben tomarse con cautela ya que las pacientes no estaban aleatorizadas en los grupos de tratamiento y por consiguiente la existencia de posibles factores confusores no ha sido valorada ni considerada, y podrían modificar la interpretación de los resultados.

Impacto de la prueba Oncotype en la práctica clínica

La mayoría de los estudios de impacto incluidos han valorado principalmente el impacto en la decisión terapéutica y recomendación por parte del oncólogo. En los resultados de esta actualización también se han incluido los datos correspondientes a cuatro estudios de carácter prospectivo recogidos en el informe previo al considerarse que podrían añadir valor a la síntesis cuantitativa que se ha llevado a cabo en este informe. Estos estudios eran estudios que presentaban los mismos criterios de selección, cuyas poblaciones de estudio eran similares y presentaban los mismos diseños cuasiexperimentales tipo antes-después, en las tablas se han mostrado sombreados en gris para facilitar su identificación.

1. Cambios en la decisión terapéutica

1.1. Cambios en la decisión terapéutica

Los resultados globales de cambio global en la decisión terapéutica tras la realización de la prueba Oncotype encontrados en los 11 estudios incluidos en esta actualización se han recogido en la Tabla 40. Asimismo, en esta tabla se han incorporado los resultados del cambio en la decisión de los cuatro estudios de carácter prospectivo del informe previo que aportaban información sobre esta variable. De esta forma, se resume toda la información para facilitar la comprensión de los resultados del metanálisis.

Tabla 40. Resultados del impacto global en la decisión clínica mostrados en los diferentes estudios

Estudio (País)	n	Cambio decisión casos/n	Cambio decisión % (IC 95 %)
Bargallo 2015 (Méjico)	96	31/96	32 % (23 – 43 %)
De Boer 2013 (Australia)	151	37/151	24,5 % (nd)
Dreyfus 2015 (Francia)	39	26/39	66,7 % (nd)
Gligorov 2015 (Francia)	95	35/95	37 % (27 – 47 %)
Holt 2013 (Gran Bretaña)	142	38/142	26,8 %
Kuchel 2016 (Gran Bretaña)	135	55/135	40,7 % (32,3 – 49,1)
Leung 2016 (Hong Kong)	146	34/146	23,3 % (16,7 – 31,9)
Levine 2016* (Canadá)	644	180/644	27,9 %
Ozmen 2016 (Turquía)	165	51/165	31 %
Yamauchi 2014 (Japón)	124	47/124	38 % (29 – 47)
Zhang 2015 (China)	134	39/134	29 % (0,18-0,49)
Albanell 2012 (España)	107	34/107	31,8 %
Davidson 2013 (Canadá)	150	45/150	30 %
Eirmann 2013 (Alemania)	366	121/366	33,1 %
Gerson-Cwilich 2012 (Méjico)	36	14/36	38,9 %

* Solo se han incluido los casos en los que se disponía de recomendación de terapia antes y después de Oncotype, excluyendo 328 pacientes considerados como "unsure" que no se les asignó ningún tratamiento antes de la prueba. Las filas en gris se corresponden a los estudios incluidos en el informe previo cuyos datos se han utilizado en el metanálisis

Los resultados de los estudios encontraron un cambio en la decisión terapéutica entre el 24,5 % y el 66,7 % de las pacientes. El resultado del metanálisis realizado con estos estudios estimó que la probabilidad (el riesgo) de que Oncotype cambiase la decisión terapéutica era del 33 %, con un IC 95 % de 0,28–0,37 (Figura 9). Cuando se incorporaron los estudios prospectivos de impacto en la decisión que habían sido incluidos en el informe previo la probabilidad de cambio en la decisión fue de 32 % (IC 95 % 0,29–0,36) y el coeficiente de heterogeneidad I^2 pasó de 77 % a 69 % (Figura 10).

Se realizaron también las estimaciones con el modelo de efectos fijos no observándose diferencias sustanciales con el de efectos aleatorios, solamente se muestran los resultados del metanálisis de efectos aleatorios al presentar los estudios una heterogeneidad moderada-alta ($I^2 = 50 - 75 \%$) y considerarse este modelo el más adecuado para estos casos.

Figura 9. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la decisión terapéutica

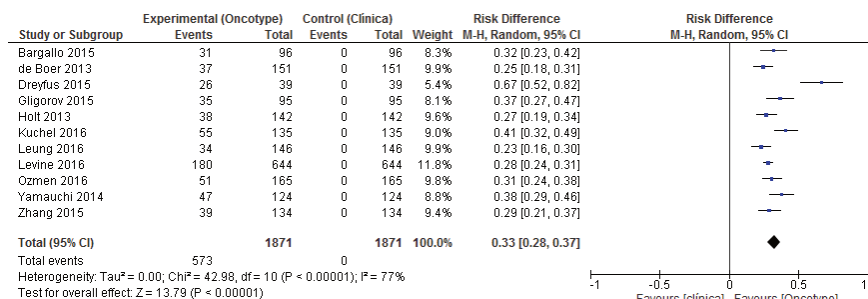
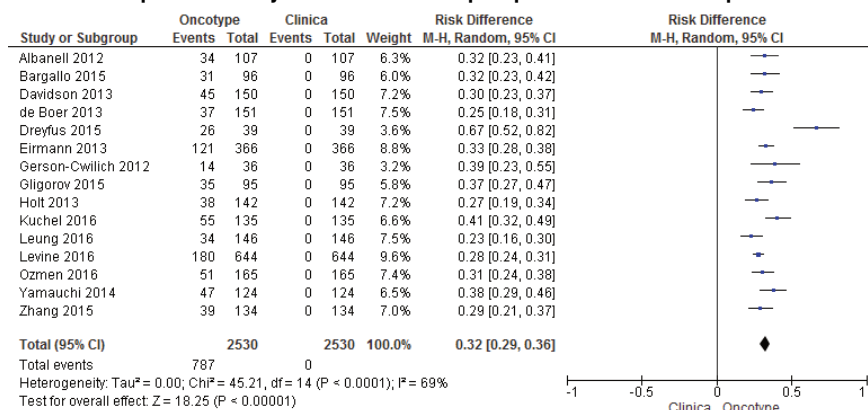


Figura 10. Resultado de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la decisión terapéutica incluyendo los estudios prospectivos del informe previo

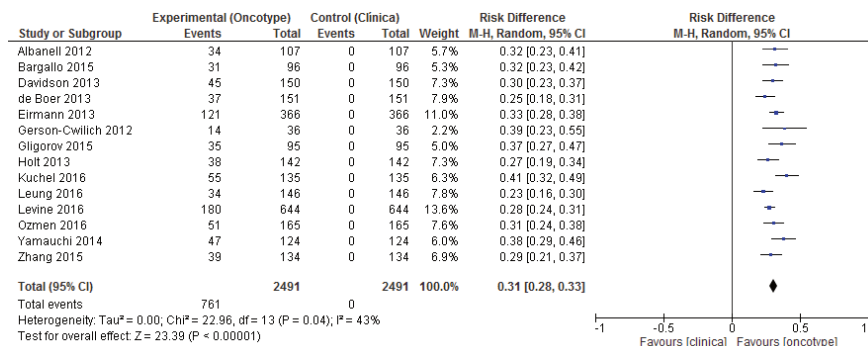


Análisis de sensibilidad

Se observó que el estudio con mayor cambios en la decisión era, el realizado por Dreyfus *et al.*, 2015, presentaba una peculiaridad que le hacía diferente a los demás ya que todas las pacientes seleccionadas eran consideradas según los criterios de los centros pacientes asignadas a quimioterapia adyuvante, es decir pacientes que desde el punto de vista clínicopatológico eran de alto riesgo, el estimador de efecto de este estudio

presentaba un valor atípico (*outliers*). Para valorar el efecto de este estudio en la estimación se realizó un análisis de sensibilidad eliminándolo del metanálisis (Figura 11).

Figura 11. Resultado del análisis de sensibilidad de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la decisión terapéutica



El análisis de sensibilidad ha mostrado que el estudio de Dreyfus *et al.*, 2015 no afectaba al estimador que pasaba de un cambio en la decisión del 33 – 32 % al 31 %, aunque si afectaba a la heterogeneidad de los estudios, que pasaba de moderada-alta (I² = 77 % – 69 %) a baja (I² = 43 %).

1.1. Cambio en la decisión en pacientes con y sin afectación ganglionar

Cinco de los estudios identificados, más otro procedente del informe previo, aportaban información sobre el impacto de la prueba en el cambio de la decisión terapéutica en pacientes sin afectación ganglionar (N0) y en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos (N+ 1-3) (Tabla 41).

Estudio	NO			N+		
	n	Cambios decisión casos/n	Cambio decisión % (IC 95 %)	n	Cambio decisión casos/n	Cambio decisión % (IC 95 %)
Bargallo 2015	62	17/62	27 % (11 – 40)	34	14/34	41 % (25 – 59)
De Boer 2013	101	24/101	24 %	50	13/50	26 %
Gligorov 2015	83	30/83	36 %	12	5/12	41,6 %
Levine 2016†	604	162/604	27 %	40	18/40	45 %
Yamauchi 2014	104	34/104	33 % (24 – 43)	20	13/20	65 % (41 – 85)
Eirmann 2013	244	73/244	30 %	122	48/122	39 %

Figura 12. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto en la decisión terapéutica de pacientes N0

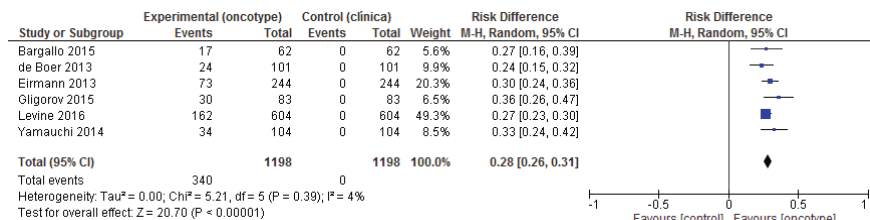


Figura 13. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto en la decisión terapéutica de pacientes N+ (1-3)

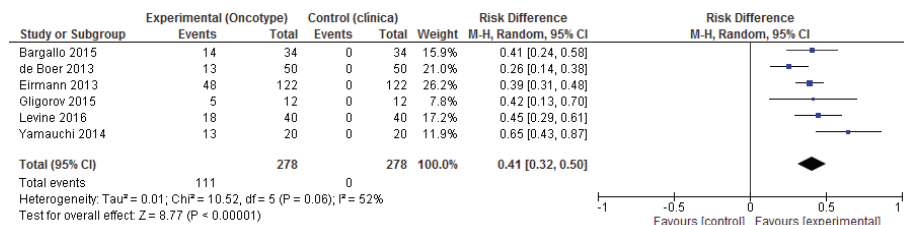
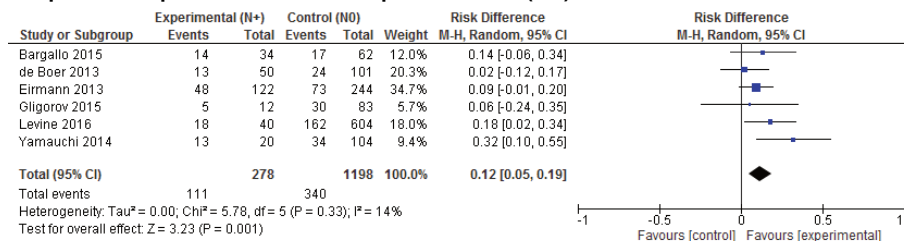


Figura 14. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto en la decisión terapéutica de pacientes N0 frente a pacientes N+ (1-3)



El estimador calculado en el metanálisis ha mostrado un mayor impacto en el cambio de decisión en pacientes con afectación ganglionar, se ha calculado un 12 % más de probabilidad de cambio terapéutico en las pacientes N+ que las pacientes N0.

2. Cambios en la recomendación de quimioterapia adyuvante

2.1. Cambio global en la recomendación

Los cambios globales en la recomendación de quimioterapia adyuvante de los estudios incluidos se han resumido en la Tabla 42.

Tabla 42. Resultados del impacto global en la recomendación de quimioterapia mostrados en los diferentes estudios

Estudio	n	QT antes Oncotype (n)	QT después Oncotype (n)	Cambio neto en QT* %
Bargallo 2015	96	46	33	-14 % (p = 0,024)
De Boer 2013	151	67	56	-7,4 % (nd)
Dreyfus 2015	39	39	13	-66,7 % (nd)
Gligorov 2015	95	49	24	-27 % (p<0,001)
Holt 2013	142	57	43	-10 % (nd)
Kuchel 2016	135	69	38	-23 % (p = 0,0001)
Leung 2016	146	76	55	-14,3 % (p<0,001)
Levine 2016†	644	211	157	-8,3 %
Ozmen 2016	165	92	61	-19 %
Yamauchi 2014	124	63	30	-27 %
Zhang 2015	134	53	30	-18 %
Albanell 2012	107	39	29	-9,4 %
Davidson 2013	150	62	47	-10 %
Eirmann 2013	366	209	169	-10,9 %
Gerson-Cwilich 2012	36	21	9	-33,3 %

* Signo negativo indica reducción y positivo aumento. †solo se han incluido los casos en los que se disponía de recomendación de terapia antes y después de Oncotype, excluyendo 328 pacientes considerados como "unsure" que no se les asignó ningún tratamiento antes de la prueba.

Los resultados del metanálisis de las diferencias en la recomendación de quimioterapia antes y después de Oncotype se muestran en las figuras 15 y 16, la Figura 15 con los 11 estudios identificados en esta actualización y la figura 16 con la incorporación de los datos de los estudios prospectivos del informe previo.

Figura 15. Resultado de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante con los estudios incluidos en esta actualización

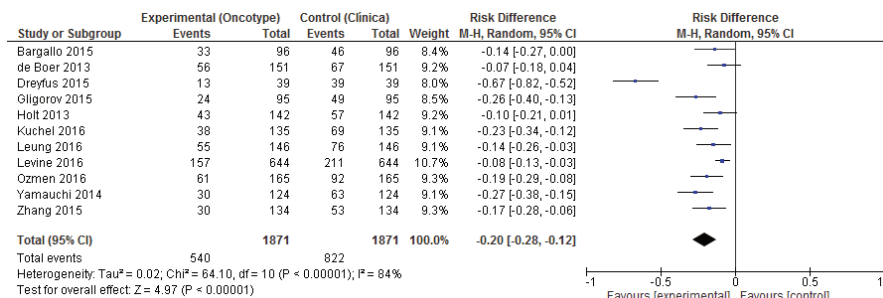
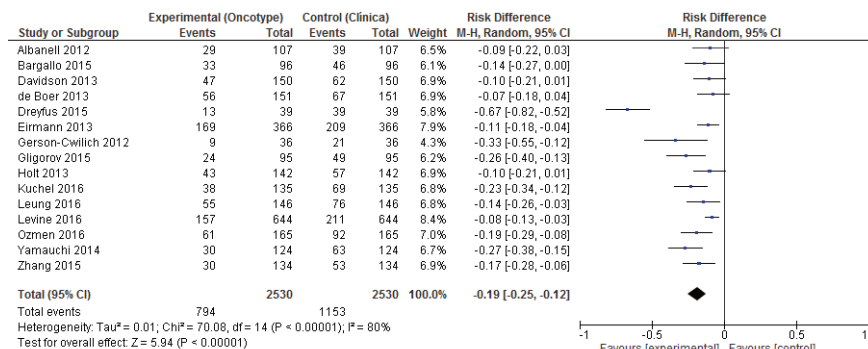


Figura 16. Resultado de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante incluyendo los estudios prospectivos del informe previo

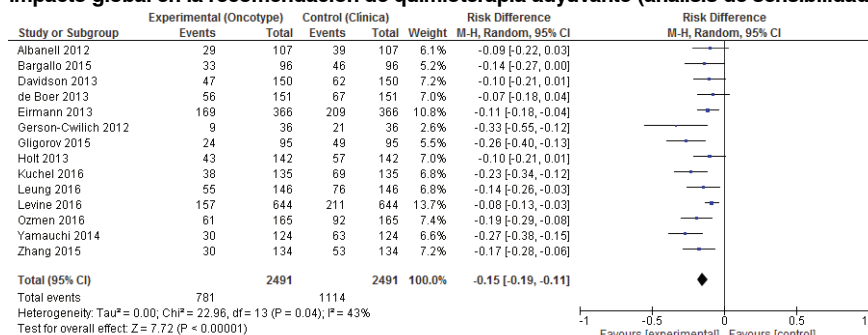


En general, el metanálisis ha mostrado una heterogeneidad alta entre los estudios ($I^2 > 75\%$), y los cálculos han estimado que Oncotype supondría una reducción neta del 19 – 20 % en la recomendación de quimioterapia.

Análisis de sensibilidad

Se observó que el estudio con mayor reducción en QT era el realizado por Dreyfus *et al.*, 2015, y como se ha mencionado antes este estudio presentaba la peculiaridad de incluir solamente pacientes de alto riesgo clínicopatológico, por lo que solo valoraron cambios que impliquen reducción de quimioterapia y no cambios de quimioterapia a terapia hormonal. Por el contrario, en los otros estudios la población no estaba tan seleccionada. Para valorar el efecto de este estudio en la estimación se realizó un análisis de sensibilidad eliminándolo del metanálisis (Figura 17).

Figura 17. Resultado del análisis de sensibilidad de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante (análisis de sensibilidad)



El análisis de sensibilidad ha mostrado que Oncotype supondría una reducción neta de quimioterapia del 15 %, aunque es menor que la estimada previamente la heterogeneidad entre los estudios del análisis se ha reducido considerablemente pasando de alta (> 80 %) a baja (43 %).

2.2. Cambio en la recomendación de quimioterapia en pacientes con y sin afectación ganglionar

Solamente cinco estudios aportaban información sobre el impacto de la prueba en la recomendación de quimioterapia en pacientes sin afectación ganglionar (N0) y en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos (N+ 1-3) (Tabla 43).

Tabla 43. Resultados del impacto neto en la recomendación de quimioterapia en pacientes con y sin afectación ganglionar

Estudio	NO			N+		
	n	Cambio QT	Cambio en QT* % (p)	n	Cambio QT	Cambio en QT* % (p)
Bargallo 2015	62	26 a 22	- 7 % (p =0,45)	34	20 a 11	- 27 % (p=0,023)
De Boer 2013	101	30 a 30	0 %	50	37 a 26	- 22 %
Gligorov 2015	83	41 a 21	- 24 %	12	8 a 3	41,7 %
Levine 2016†	604	184 a 142	- 7 %	40	27 a 15	- 30 %
Yamauchi 2014	104	48 a 28	- 19 %	20	15 a 2	- 65 %

* Signo negativo indica reducción y positivo aumento. †solo se han incluido los casos en los que se disponía de recomendación de terapia antes y después de Oncotype, excluyendo 328 pacientes considerados como "unsure" que no se les asignó ningún tratamiento antes de la prueba.

Figura 18. Resultado del análisis de sensibilidad de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes N0

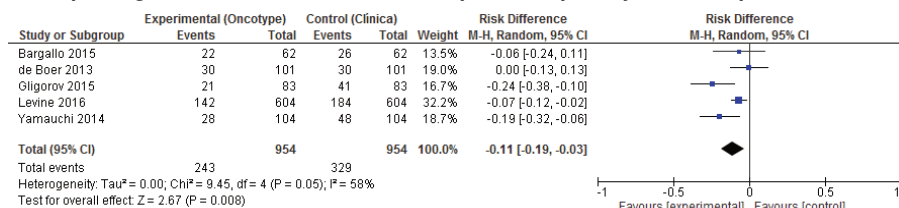
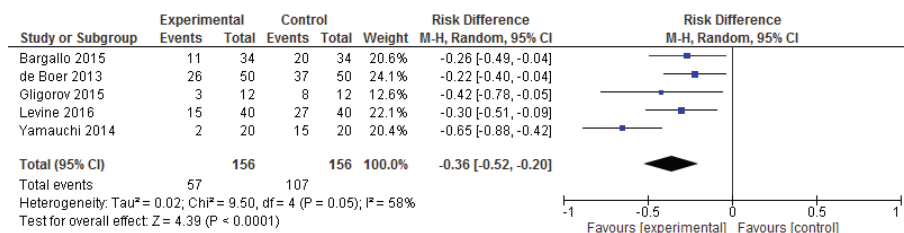


Figura 19. Resultado del análisis de sensibilidad de metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes N+ (1-3)



Los estudios disponibles han mostrado que Oncotype parece reducir más el riesgo de recibir QT adyuvante en pacientes con afectación ganglionar (1 a 3 ganglios positivos) que en pacientes N0 (reducción del 36 % vs. 11 %, respectivamente).

2.3. Cambio en la recomendación de quimioterapia por grupos de riesgo

La distribución de las pacientes de los estudios incluidos por grupos de riesgo de recurrencia según el índice RS de Oncotype se ha recogido en la Tabla 44.

Tabla 44. Pacientes por grupos de riesgo de recurrencia según Oncotype en cada estudio

Estudio (País)	n	Bajo riesgo RS < 18	Riesgo intermedio RS 18 – 30	Alto riesgo RS ≥ 31
Bargallo 2015 (Méjico)	96	46	30	20
De Boer 2013 (Australia)	151	72	59	20
Dreyfus 2015 (Francia)*	39	19	18	2
Gligorov 2015 (Francia)*	95	52	38	5
Holt 2013 (Gran Bretaña)*	142	79	39	24
Kuchel 2016 (Gran Bretaña)*	135	71	58	8
Leung 2016 (Hong Kong)	146	74	51	21
Levine 2016† (Canadá)	979	565	322	92
Ozmen 2016 (Turquía)*	165	93	58	14
Yamauchi 2014 (Japón)*	124	62	44	18
Zhang 2015 (China)*	134	97	29	8
Albanell 2012 (España)*	107	62	35	10
Davidson 2013 (Canadá)*	150	69	51	30
Eirmann 2013 (Alemania)	366	198	139	29
Gerson-Cwilich 2012 (Méjico)*	36	23	8	5
Total	2865	1582 (55,2 %)	979 (34,2 %)	306 (10,7 %)

* Estudios que han aportado datos al metanálisis.

El impacto de la prueba en el cambio en la decisión terapéutica y en la recomendación de QT adyuvante por categorías de riesgo de los estudios que aportaban esta información se ha resumido en las figuras 20 a 25 (metanálisis). Solamente se han mostrado los resultados en los que se incluían todos los estudios, tanto los identificados en esta actualización como los incluidos en el informe previo, ya que aportaban mayor información, reducían la heterogeneidad entre los estudios y no se detectaban grandes diferencias en la estimación global.

Figura 20. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en el cambio en la decisión terapéutica en pacientes de bajo riesgo RS < 18

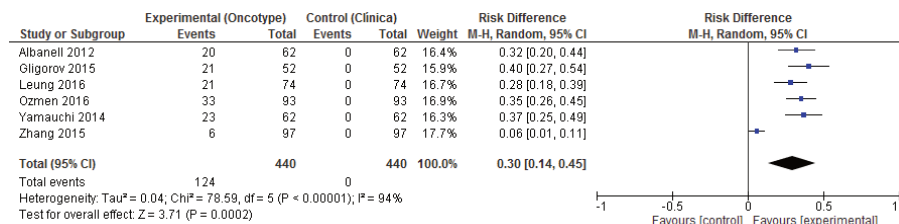


Figura 21. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en el cambio en la decisión terapéutica en pacientes de riesgo intermedio RS 18 – 30

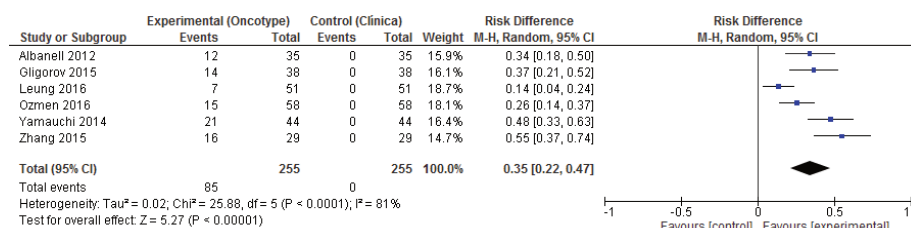


Figura 22. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en el cambio en la decisión terapéutica en pacientes de alto riesgo RS ≥ 31

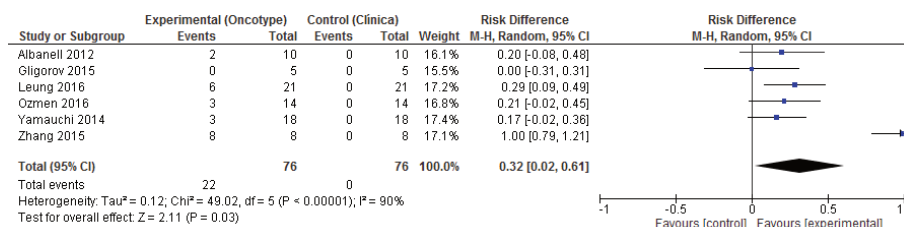


Figura 23. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes de bajo riesgo RS < 18

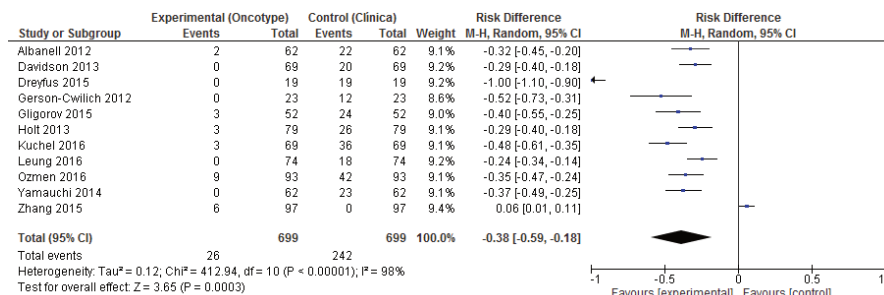


Figura 24. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes de riesgo intermedio RS 18 – 30

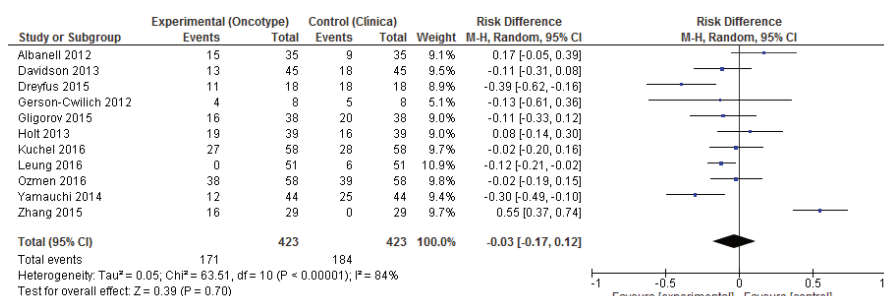
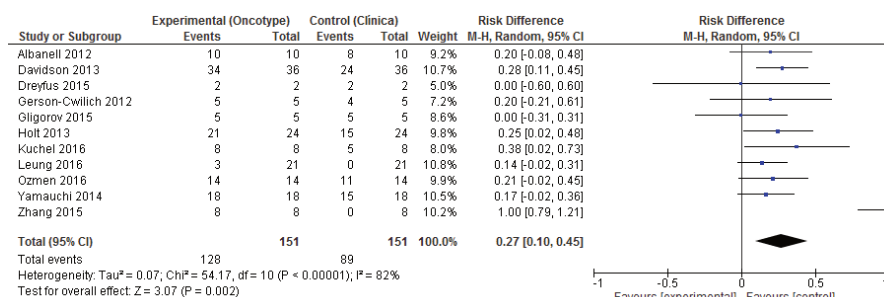


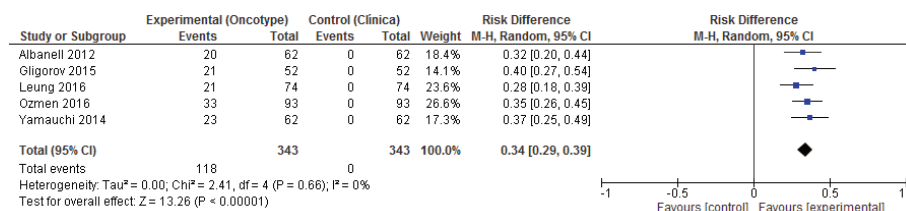
Figura 25. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo RS ≥ 31



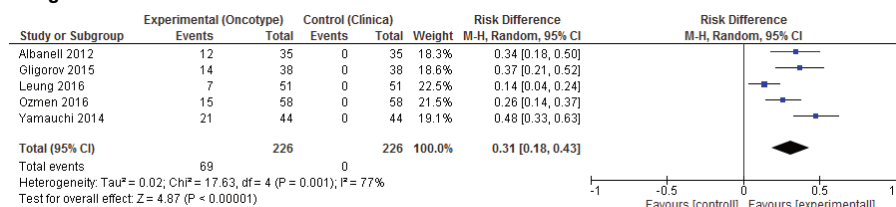
Análisis de sensibilidad

Los estudios Dreyfus *et al.*, 2015, y Zhang *et al.*, 2015 eran estudios en los que las pacientes incluídas recibían todas ellas recomendación, según criterios clinicopatológicos, de quimioterapia u hormonoterapia, respectivamente, por lo que solo valoraron cambios que impliquen reducción o incremento de quimioterapia. En las estimaciones globales se observa que sus datos son “atípicos” muy diferentes al resto e introducen una alta heterogeneidad por lo que para valorar el efecto de estos estudios en la estimación se realizó un análisis de sensibilidad suprimiéndolos del metanálisis (Figuras 26 a 31).

Figura 26 – 28. Resultado análisis de sensibilidad del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en el cambio en la decisión terapéutica en pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo por Oncotype
Bajo riesgo RS < 18



Riesgo intermedio RS 18 – 30



Alto riesgo RS ≥ 31

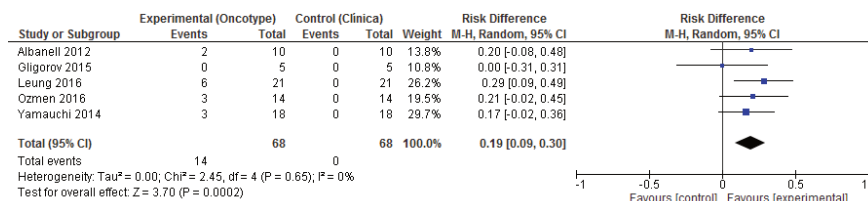
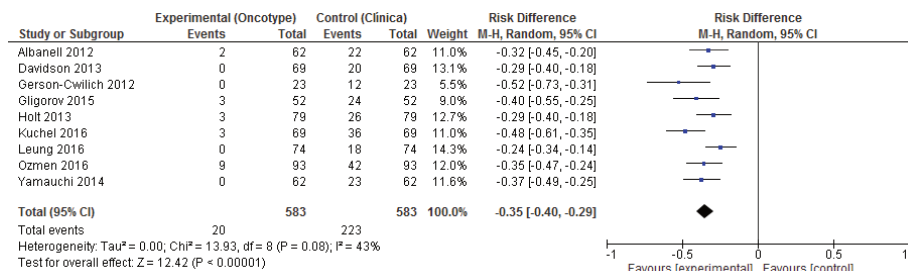
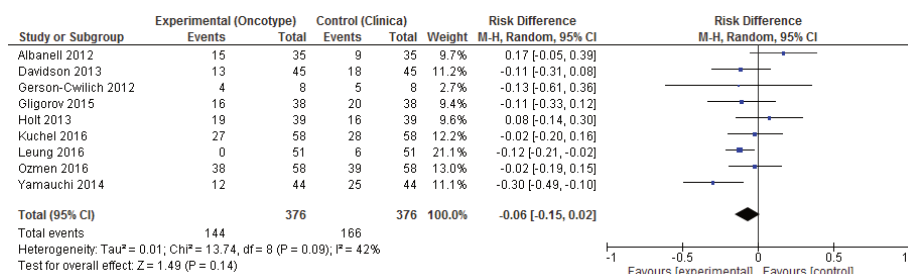


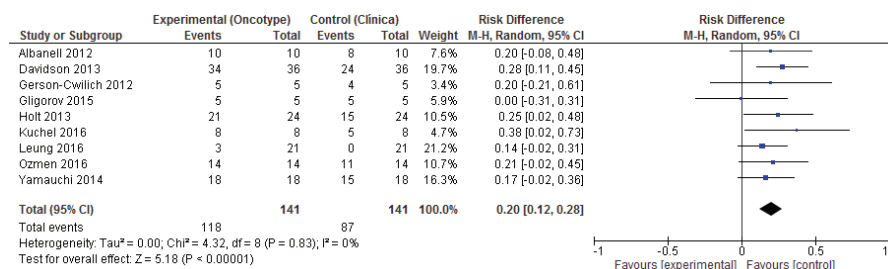
Figura 29 – 31. Resultado análisis de sensibilidad del metanálisis y diagrama de árbol del impacto global en la recomendación de quimioterapia adyuvante en pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo por Oncotype
Bajo riesgo RS < 18



Riesgo intermedio RS 18 – 30



Alto riesgo RS ≥ 31



En la siguiente tabla (Tabla 45) se han resumido los principales resultados de las estimaciones obtenidas de la agregación cuantitativa de los diferentes estudios.

Tabla 45. Resumen de las estimaciones realizadas con todos los estudios que aportaban datos excepto aquellos con valores "atípicos" (análisis sensibilidad)

Variable/grupo	N estudios	Pacientes (n)	Diferencia de riesgo (IC 95 %)	p	I ² (%)
Impacto en la decisión terapéutica (Cambio en la decisión)					
Global	14	2491	0,31 (0,28; 0,33)	< 0,0001	43
NO	6	1198	0,28 (0,26; 0,31)	< 0,00001	4
N+ (1-3)	6	278	0,41 (0,32; 0,50)	< 0,00001	52
NO vs. N+ (1-3)	6	1476	0,12 (0,05; 0,19)	0,001	14
RS < 18	5	343	0,34 (0,29; 0,39)	< 0,00001	0
RS 18 – 30	5	226	0,31 (0,18; 0,43)	< 0,00001	77
RS ≥ 31	5	68	0,19 (0,09; 0,30)	0,0002	0
Impacto en la QT adyuvante (Cambio en la recomendación de QT)					
Global	14	2491	-0,15 (-0,19; -0,11)	< 0,00001	43
NO	5	954	-0,11 (-0,19; -0,03)	0,008	58
N+ (1-3)	5	156	-0,36 (-0,52; -0,20)	< 0,0001	58
RS < 18	9	583	-0,35 (-0,4; -0,29)	< 0,00001	43
RS 18 – 30	9	376	-0,06 (-0,15; 0,02)	0,14	42
RS ≥ 31	9	141	0,20 (0,12; 0,28)	< 0,00001	0

Los signos negativos indican reducción y los positivos aumento.

3. Impacto de Oncotype en las pacientes

Las variables valoradas en la revisión sistemática de Leggett *et al.*, 2014 con respecto al impacto de prueba genómica en las pacientes fueron principalmente:

- La ansiedad y distrés de la paciente.
- La comprensión de la prueba y su riesgo.
- El impacto en su decisión terapéutica.

Tres estudios de la revisión aportaban datos sobre ansiedad y distrés de las pacientes tras la realización de la prueba. Los resultados encontrados eran contradictorios. En general la revisión concluye que aunque algunos autores había estimado que un 25 % de pacientes experimentaban ansiedad y distrés asociados a la prueba otros estudios mostraban que las pacientes encontraban más ventajas que desventajas en la prueba y mostraban un alto grado de satisfacción.

En cuanto a la comprensión, los estudios incluidos en la revisión mostraban una gran variabilidad en el porcentaje de pacientes que comprendían la prueba y su resultado (entre el 11 % a 83 %); así como una serie de factores socioeconómicos que influían en dicha comprensión como el nivel educativo, económico y el tener un empleo a tiempo completo.

En la revisión sistemática solo un estudio de los incluidos hacía referencia al impacto en la decisión terapéutica tomada por la paciente y el médico. Este estudio mostró que las pacientes de alto riesgo de recurrencia por la

prueba eran más propensas a preferir quimioterapia adyuvante comparada con las pacientes de bajo riesgo (88 % vs. 22 %). La decisión de elegir una terapia más agresiva estaba más influenciada por el riesgo de la prueba que por los resultados clínicos convencionales; así en los casos donde existían discrepancias entre los riesgos clínicos y genéticos la decisión final de la paciente se basaba en el riesgo genético. Aunque la escasa evidencia sobre el tema no permitía establecer conclusiones definitivas.

En resumen:

- *No se dispone aún de los resultados del estudio TAYLORx correspondientes a las pacientes de riesgo intermedio aleatorizadas a QT o no QT. Los resultados de validez clínica recogidos en esta actualización proceden de las cohortes de pacientes con bajo riesgo ($RS < 11$) a las que no se les administró quimioterapia. Estas pacientes sin QT han mostrado una supervivencia libre de enfermedad del 93,8 % a los 5 años y del 98,4 % a los 3 años.*

- *Los estudios identificados sobre el impacto de Oncotype DX en la decisión terapéutica han permitido la realización de un análisis cuantitativo de sus resultados (metanálisis) para obtener estimadores globales. Estos estimadores globales han sido:*

Cambio en la decisión terapéutica:

- *La prueba ha supuesto un cambio en la decisión terapéutica en el 31 % de los casos, siendo mayor este cambio en pacientes con ganglios positivos (41 %) que en pacientes sin afectación ganglionar (28 %).*
- *Por grupo de riesgo según Oncotype DX el cambio en la decisión terapéutica fue mayor en los grupos de bajo riesgo (34 %) y riesgo intermedio (31 %) que en el grupo de alto riesgo (19 %).*

Cambio en la recomendación de QT:

- *La prueba muestra una reducción global de la quimioterapia del 15 %.*
- *La reducción de quimioterapia es mayor en pacientes con ganglios positivos (36 %) que en pacientes sin afectación ganglionar (11 %).*
- *Por grupo de riesgos según Oncotype DX, la prueba ha supuesto una reducción de quimioterapia del 35 % en el grupo de bajo riesgo y del 11 % en el grupo de riesgo intermedio; mientras que en el grupo de alto riesgo supuso un aumento de quimioterapia del 20 %.*
- *Existe escasa evidencia sobre el impacto de Oncotype DX en las pacientes, especialmente en variables como ansiedad, distrés e impacto en su decisión terapéutica.*

4. Discusión

La actualización de la evidencia realizada en este informe ha incorporado un mayor número de estudios correspondientes a las plataformas MammaPrint y Oncotype, que de las plataformas de segunda generación EndoPredict y Prosigna. Esto es en parte esperable ya que las búsquedas de los informes previos se realizaron en tiempos diferentes, 2013 y 2014, respectivamente y por consiguiente el tiempo transcurrido desde la realización del informe de MammaPrint y Oncotype es mayor que el de las otras dos plataformas. Sin embargo, esta diferencia en el número de publicaciones también refleja claramente el tiempo de incorporación en la práctica clínica y el nivel de investigación en el que se encuentra cada una.

Las dos plataformas de expresión génica de segunda generación, EndoPredict y Prosigna, se encuentran aún en una fase más inicial de uso; de ahí que los estudios recogidos en esta actualización se centren principalmente en la validación clínica de la prueba. En el caso de Endopredict, la evidencia identificada se ha centrado en valorar si pronostica del riesgo la recurrencia local de la enfermedad a 10 años en mujeres posmenopáusicas, mientras que el estudio de Prosigna se ha centrado en la validación clínica de la prueba en pacientes con afectación ganglionar. Estas pruebas de segunda generación llevan menos tiempo introducidas en la práctica clínica por lo que al estudio de impacto valorado en el informe previo sobre EndoPredict (Müller *et al.*, 2013), ahora se suma la evidencia aportada por dos estudios de impacto en la decisión terapéutica realizados con Prosigna (Martín *et al.*, 2015 y Wuerstlein *et al.*, 2016). Estos dos estudios de Prosigna muestran resultados en la misma línea que los observados previamente en EndoPredict, es decir han mostrado un impacto en la práctica clínica modificando la terapia adyuvante recomendada en estos casos se ha observado un impacto en el 20 % y en el 13,5 % de los casos, respectivamente. En el caso de EndoPredict el cambio en la recomendación terapéutica afectó al 37 % de los casos. Sin embargo, a pesar del impacto en la decisión estos datos no son concluyentes a la hora de establecer una reducción global de la administración de quimioterapia; así en el caso de Prosigna el estudio de Martín *et al.*, 2015 muestra que la realización de la prueba supone una reducción de 4 casos netos de QT mientras que en Wuerstlein *et al.*, 2016 supone un aumento de 17 casos. En un estudio prospectivo multicéntrico publicado recientemente en el que han participado 8 centros franceses la realización de la prueba Prosigna ha supuesto un cambio de

recomendación terapéutica reduciendo la quimioterapia en el 18 % de las pacientes (Hequet *et al.*, 2017). Estos datos contradictorios sugieren que la importancia de la prueba puede no ser la reducción neta de QT sino la adecuación de dicha QT, es decir la administración a aquellos pacientes que realmente se beneficien del tratamiento, aunque esta información la tiene que aportar los estudios clínicos de utilidad clínica

Por el contrario, las pruebas MammaPrint y Oncotype, pruebas que llevan más tiempo introducidas en la práctica clínica, han publicado ya los primeros resultados de los ensayos clínicos aleatorizados que estudian su utilidad clínica (MINDACT y TAILORx, respectivamente); además de varios estudios de su impacto en la decisión terapéutica, sobretodo de Oncotype que fue la primera en introducirse en la práctica y cuyas publicaciones han permitido realizar un metanálisis y cuantificar un estimador global de su impacto.

Los estudios MINDACT y TAILORx se diseñaron para estudiar si la decisión terapéutica basada en el riesgo de recurrencia establecido por las pruebas mejoraba los resultados en salud de las pacientes o permitía identificar las pacientes a las que la quimioterapia podría aportar mayor beneficio. Los resultados publicados hasta el momento de ambos estudios son a los 5 años de seguimiento. Este seguimiento puede no ser tiempo suficiente en estos pacientes para obtener resultados concluyentes. Se ha estimado que la tasa relativa de supervivencia en cáncer de mama a los 5 años de seguimiento es de un 90,8 % (IC 95 % 90,5 – 91,0 %), es decir las pacientes de cáncer de mama en comparación con las personas sin cáncer tienen, en promedio, un 90,8 % de probabilidades de vivir al menos 5 años después de haber sido diagnosticadas (Jemal *et al.*, 2017). En estos estudios en concreto, estamos hablando no de pacientes con cáncer de mama en general sino de pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, que son las pacientes de mejor pronóstico dentro de la enfermedad, por lo que es necesario un seguimiento más largo para poder obtener resultados con mayor relevancia clínica. De hecho en el estudio de MammaPrint (Cardoso *et al.*, 2016) la supervivencia libre de metástasis a 5 años en el grupo de alto riesgo tanto clínico como genómico era del 90,6 % y la del grupo de bajo riesgo clínico y genómico la supervivencia era del 97,6 % y con Oncotype la supervivencia libre de metástasis a 5 años del grupo de bajo riesgo clínico y genómico era del 99,3 % (Sparano *et al.*, 2015).

Los resultados de utilidad clínica del MammaPrint procedentes del ensayo clínico aleatorizado MINDACT (Cardoso *et al.*, 2016) en el que se analizan los grupos de pacientes con discordancia entre el riesgo establecido por parámetros clínicos y el establecido por la prueba genómica, es decir pacientes con alto riesgo clínico (RC) pero bajo riesgo genómico (RG) o con

bajo riesgo clínico pero alto riesgo genómico, no encontraron diferencias significativas entre las pacientes tratadas con quimioterapia y las tratadas solo con hormonoterapia en variables como supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global o supervivencia libre de metástasis; aunque se observaron diferencias de 1,5 puntos en supervivencia libre de metástasis a distancia estas diferencias no eran estadísticamente significativas. Según estos resultados, los autores concluyen que aproximadamente el 46 % de las pacientes de alto RC y bajo RG podrían no necesitar QT, ya que las tratadas con HT mostraron los mismos resultados que las tratadas con QT. Estos datos deben de analizarse con prudencia ya que los resultados son solo a 5 años de seguimiento desconociéndose los resultados a 10 o 15 años de seguimiento. Por lo que no se puede descartar el posible beneficio de la QT en estas pacientes a más largo plazo. Como los propios autores reconocen en su publicación, aunque el beneficio de la quimioterapia parece tener lugar al principio del curso natural de la enfermedad, el hecho de que la mayoría de las pacientes del estudio fueran del tipo “luminal” (con un riesgo de recaída más allá de los 5 años) hace esencial un seguimiento de las pacientes a más largo plazo, por lo que los autores han considerado continuar la recogida de datos.

La evidencia aportada por el ensayo MINDACT ha supuesto la actualización de las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (Krop *et al.*, 2017) que recomienda la realización de MammaPrint para la decisión terapéutica en pacientes ER+, HER2- tanto sin afectación ganglionar como con 1-3 ganglios afectados y clasificados con alto riesgo clínico.

En cuanto a Oncotype, la otra plataforma genómica que ha publicado resultados parciales de un ECA para valorar su utilidad clínica, además de aportar datos a 5 años de seguimiento como la prueba anterior, solo ha publicado resultados correspondientes a un brazo del estudio, el correspondiente al grupo de pacientes con bajo riesgo. En este estudio el punto de corte utilizado para establecer el bajo riesgo ha sido un valor de $RS < 11$, sin embargo, esta plataforma en su validación inicial para su comercialización y uso en la práctica clínica consideró para bajo riesgo un valor de $RS < 18$, por lo que no se pueden comparar los resultados aportados por el estudio con los estudios previos con los que se validó la prueba. Además, al reducir el punto de corte se han seleccionado pacientes en teoría con mejor pronóstico y a las que en principio la quimioterapia aportaría menos beneficio lo que favorecería la utilidad de la prueba. Estos resultados previos del TAYLORx ponen de manifiesto la necesidad de disponer de los datos correspondientes al grupo de riesgo alto y sobre todo del grupo de riesgo intermedio donde las pacientes se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento, quimioterapia y hormonoterapia, para poder valorar en conjunto la utilidad de la prueba.

Recientemente, se han publicado resultados procedentes de registros nacionales como el *Clalit Health Service* (Israel) que ha valorado a 5 años la tasa de metástasis y de mortalidad en pacientes a los que se les hizo la prueba Oncotype para decidir la terapia adyuvante. Estos estudios han mostrado que las tasas de metástasis y mortalidad aumentan de menor a mayor riesgo según el índice RS y también son mayores en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos que en pacientes sin afectación ganglionar. El registro también ha mostrado que el uso de quimioterapia era consistente con el índice RS de Oncotype. Estos resultados son congruentes con los obtenidos previamente procedentes del registro SEER, en el los que el análisis de más de 38 000 pacientes mostró que en la tasa mortalidad específica por cáncer de mama a 5 años aumentaba según aumentaba el riesgo establecido por Oncotype. Así, en pacientes sin afectación ganglionar la tasa de mortalidad cruda era del 0,4 %, 1,4 % y 4,4 % en los grupos con RS < 18, RS 18 – 30 y RS ≥ 31 y en pacientes con afectación ganglionar, las tasas crudas encontradas fueron del 1 %, 2,3 % y 14,3 % respectivamente (Petkov *et al.*, 2016). Estos registros aportan información de la práctica clínica real siendo sus resultados orientativos por lo que deben de tomarse con precaución debido a los posibles sesgos que tienen por su diseño y que podrían afectar a la interpretación de los resultados.

En general, hasta la fecha los resultados de la utilidad clínica de MammaPrint y Oncotype sugieren que estas pruebas parecen identificar pacientes con bajo riesgo de recurrencia que podrían evitar la quimioterapia adyuvante y sus efectos adversos, pero la evidencia disponible no es suficiente para extraer conclusiones definitivas. Los estudios prospectivos llevados a cabo han mostrado resultados prometedores pero su limitado tiempo de seguimiento, 5 años, hace que sea necesario disponer de datos a más largo plazo para establecer realmente su validez clínica.

Lo que sí parece clara es la utilidad de las plataformas de expresión génica en la ayuda a la toma de decisión por parte del oncólogo. Los estudios han mostrado un grado bajo o moderado de concordancia entre los riesgos establecidos por los oncólogos basados en los factores clinicopatológicos y los establecidos por las pruebas genómicas, encontrándose índices kappa con valores de 0,29 en el caso de Prosigna (Hequet *et al.*, 2017) o de 0,57 en el caso de MammaPrint (Drukker *et al.*, 2014b). Esta falta de concordancia entre el riesgo clínico y el riesgo genómico pone de manifiesto la incertidumbre existente en este grupo de pacientes con buen pronóstico a la hora de recomendar la terapia adyuvante más adecuada, existiendo una gran controversia en el beneficio de la administración de quimioterapia. Los estudios han mostrado una alta adherencia de los profesionales a los resultados de las plataformas

sugiriendo que los profesionales confían en sus resultados a la hora de establecer el riesgo de recurrencia de las pacientes; así en algunos estudios se han registrado una adherencia de los profesionales a la prueba en más del 95 % de los casos (Hequet *et al.*, 2017; Kuijer *et al.*, 2017); por consiguiente la prueba serviría de ayuda al oncólogo en la toma de decisión de la terapia adyuvante, lo que a su vez favorecería una reducción de la variabilidad en la práctica clínica.

5. Conclusiones

Validez clínica

- EndoPredict® en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama ER+, HER2- en estadios tempranos parece ser un factor pronóstico independiente de recurrencia local aunque no permite identificar las pacientes que podrían evitar la radioterapia.
- El índice ROR (Prosigna) parece ser un factor pronóstico independiente de recurrencia a distancia a 10 años en mujeres posmenopáusicas HR+ y con afectación en 1-3 ganglios, aunque en este grupo aporta menos información pronóstica que en pacientes sin afectación ganglionar.

Utilidad clínica

- A 5 años de seguimiento la prueba genómica MammaPrint identificaría a aquellas pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, con y sin afectación ganglionar, que presentan *alto riesgo clínico pero bajo riesgo genético de recurrencia* y que podrían evitar la quimioterapia. Estos resultados son prometedores, pero es necesario un mayor tiempo de seguimiento para su confirmación, no conociendo el posible beneficio de la quimioterapia en estas pacientes a largo plazo.
- Oncotype parece identificar a pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos ER+, HER2- sin afectación ganglionar *con bajo riesgo* que podrían evitar la quimioterapia, aunque no se dispone aún de los resultados definitivos del ensayo clínico sobre su utilidad.
- La realización de las pruebas de expresión génica impacta en la toma de decisión modificando la recomendación terapéutica y reduciendo en general el número de pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante.

6. Referencias

- Albanell, J., Gozález, A., Ruiz-Borrego, M., Alba, E., García-Saenz, J.A., Corominas, J.M. ... Lluch, A. (2012). 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. *Annals of Oncology*, 23, 625-631. doi: 10.1093/annonc/mdr278.
- Albanell, J., Svedman, C., Gligorov, J., Holt, S.D.H., Bertelli, G., Blohmer, J.-U., ... Eiermann, W. (2016). Pooled analysis of prospective European studies assessing the impact of using the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision making in women with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early-stage breast cancer. *European Journal of Cancer*, 66, 104-113. doi 10.1016/j.ejca.2016.06.027.
- Augustovs.ki, F., Soto, N., Caporale, J., Gonzalez, L., Gibbons, L. & Ciapponi, A. (2015). Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 152, 611-625. doi: 10.1007/s10549-015-3483-3.
- Bargallo, J.E., Lara, F., Shaw-Dulin, R., Perez-Sánchez, V., Villarreal-Garza, C., Maldonado-Martinez, H., ... Chao C. (2015). 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. *Journal of Surgical Oncology*, 111, 203-207. doi: 10.1002/jso.23794.
- Baxter, L.A., & Babbie, E.R. (2004). *The basics of communication research*. Belmont, CA: Thomson Learning.
- Beumer, I.J., Persoon, M., Witteveen, A., Dreezen, C., Chin, S.F., Sammut, S.J., ... Glas, A.M. (2016). Prognostic Value of MammaPrint® in Invasive Lobular Breast Cancer. *Biomarker Insights*, 11, 139-146.
- Brewer, N.T., Edwards, A.S., O'Neill, S.C., Tzeng, J.P., Carey, L.A. & Rimer, B.K. (2009) When genomic and standard test results diverge: implications for breast cancer patients' preference for chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 117, 25-29. doi: 10.1007/s10549-008-0175-2.

- Brewer, N.T., Richman, A.R., DeFrank, J.T., Reyna, V.F., Carey & L.A. (2012). Improving communication of breast cancer recurrence risk. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133, 553-61. doi: 10.1007/s10549-011-1791-9.
- Brewer, N.T., Tzeng, J.P., Lillie, S.E., Edwards, A.S., Peppercorn, J.M. & Rimer, B.K. (2009). Health literacy and cancer risk perception: implications for genomic risk communication. *Medical Decision Making*, 29, 157-166. doi: 10.1177/0272989X08327111.
- Burstein, H. (2017). Adjuvant chemotherapy for HER2- -negative breast cancer. Hayes, D.F., Vora, S.R. Eds. UpToDate [Internet: consultada 10 julio 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-chemotherapy-for-HER2--negative-breast-cancer?source=see_link§ionName=INDICATIONS%20FOR%20TREATMENT&anchor=H11555550#H11555550
- Caan, B.J., Sweeney, C., Habel, L.A., Kwan, M.L., Kroenke, C.H., Weltzien, E.K., ...Bernard, P.S. (2014). Intrinsic subtypes from the PAM50 gene expression assay in a population-based breast cancer survivor cohort: prognostication of short- and long-term outcomes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23, 725-34. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1017.
- Cardoso, F., Van't Veer, L.J., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloe, S., ... Pickart, M. (2016). 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375, 717-729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
- Carlson, J.J. & Roth, J.A. (2013). The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 141, 13-22. doi: 10.1007/s10549-013-2666-z.
- Cusumano, P.G., Generali, D., Ciruelos, E., Manso, L., Ghanem, I., Lifrange, E., ... Lutke Holzik, M. (2014). European inter-institutional impact study of MammaPrint. *Breast*, 23, 423-428. doi:10.1016/j.breast.2014.02.011.
- Davidson, J.A., Cromwell, I., Ellard, S.L., Lohrisch, C., Gelmon, K.A., Shenkier, T., ... Chia, S.K. (2013). A prospective clinical utility and pharmacoeconomic study of the impact of 21-gene Recurrence Score assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. *European Journal of Cancer*, 49, 2469-2475. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.009.

- de Boer, R.H., Baker, C., Speakman, D., Chao, C.Y., Yoshizawa, C. & Mann, G.B. (2013). The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. *Medical Journal of Australia*, *199*,205-208.
- Dreyfus, C., Ballester, M., Gligorov, J., Agranat, P., Antoine, M., Tengher, I. & Bricou, A. (2015). Impact of the 21-gene assay in decision-making during multidisciplinary breast meeting: A French experience. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, *43*, 780-785. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.10.002.
- Drukker, C.A., van Tinteren, H., Schmidt, M.K., Rutgers, E.J.Th., Bernards, R., van de Vijver, M.J. & van't Veer, L.J. (2014a). Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*, *143*, 587-592. doi: 10.1007/s10549-013-2831-4.
- Drukker, C.A., van den Hout, H.C., Sonke, G.S., Brain, E., Bonnefoi, H., Cardoso, F., ... Schmidt, M.K. (2014b). Risk estimations and treatment decisions in early stage breast cancer: agreement among oncologists and the impact of the 70-gene signature. *European Journal of cancer*, *50*, 1045-1054. doi:10.1016/j.ejca.2014.01.016.
- Dubsky, P., Brase, J.C., Jakesz, R., Rudas, M., Singer, C.F., Greil, R., ... Filipits, M. (2013a). The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, *109*, 2959-2964. doi:10.1038/bjc.2013.671.
- Dubsky, P., Filipits, M., Jakesz, R., Rudas, M., Singer, C.F., Greil, R., ... Gnant, M. (2013b). EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2- negative early breast cancer. *Annals of Oncology*, *24*, 640-647. doi:10.1093/annonc/mds334.
- Eccles, M., Grimshaw, J., Campbell, M. & Ramsay, C. (2003). Research designs for studies evaluating the effectiveness of change and improvement strategies. *Quality and Safety in Health Care*, *12*, 47-52.
- Eiermann, W., Rezai, M., Kümmel, S., Kühn, T., Warm, M., Friedrichs, K., ..., Blohmer, J. (2013). The 21-gene Recurrence Score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Annals of oncology*, *24*, 618-624. doi: 10.1093/annonc/mds512.

- Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. (2016). Recommendations from the EGAPP Working Group: does the use of Oncotype DX tumor gene expression profiling to guide treatment decisions improve outcomes in patients with breast cancer? *Genetics in Medicine*, 18, 770-779. doi: 10.1038/gim.2015.173.
- Exner, R., Bago-Horvath, Z., Bartsch, R., Mittlboeck, M., Retel, V.P., Fitzal, F., ...Dubsky, P. (2014).The multigene signature MammaPrint impacts on multidisciplinary team decisions in ER+, HER2- - early breast cancer. *British Journal of Cancer*, 111, 837-842. doi:10.1038/BJC.2014.339.
- Filipits, M., Nielsen, T.O., Rudas, M., Greil, R., Stöger, H., Jakesz, R., ... Gnant, M. (2014). The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 20, 1298-1305. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1845.
- Filipits, M., Rudas, M., Jakesz, R., Dubsky, P., Fitzal, F., Singer, C.F., ... Gnant, M. (2011). A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2- -negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clinical Cancer Research*, 17, 6012-6020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0926
- Fitzal, F., Filipits, M., Rudas, M., Greil, R., Dietze, O., Samonigg, H., ... Gnant, M. (2015). The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, HER2- neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG8 trial. *British Journal of Cancer*, 112, 1405-1410. doi: 10.1038/bjc.2015.98.
- Gerson Cwilich, R., Alban de la Torre, L.F., Villalobos Prieto, A. & Serrano Olvera, J.A. (2012). Características clinicopatológicas, pronóstico e influencia en el tratamiento adyuvante en los grupos de riesgo de recurrencia determinados por el perfil de expresión de 21 genes, Oncotype DX®, en cáncer de mama temprano. *Gaceta Médica de México*, 148, 117-124.
- Gligorov, J., Pivot, X.B., Jacot, W., Naman, H.L., Spaeth, D., Misset ,J.L., ... Penault-Llorca, F.M. (2015). 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. *The Oncologist*, 20, 873-879. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0467.

- Gluz, O., Nitz, U.A., Christgen, M., Kates, R.E., Shak, S., Clemens, M., ... Harbeck, N. (2016). West German Study Group Phase III PlanB Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *Journal of Clinical Oncology*, 34, 2341-2349. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5383.
- Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Panel members. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Annals of Oncology*, 24, 2206-2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
- Gonzalez, L., Bardach, A., Pichon-Riviere, A., Augustovski, F., García Martí, S., Alcaraz, A., ... Rey-Ares, L. (2015). Pruebas de expresión genómica en pacientes con cáncer de mama: MammaPrint®, OncotypeDX® y Prosigna®. [Genomic expression tests in patients with breast cancer: MammaPrint®, Oncotype DX® and Prosigna®] Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rápida No. 423. 2015.
- Gosselin, C. [Use of the Oncotype DX test for therapeutic decision-making in the context of treating invasive breast cancer]. Quebec, Institut National d'excellence en sante et en services sociaux (INESS). Report.
- Gnant, M., Filipits, M., Greil, R., Stoeger, H., Rudas, M., Bago-Horvath, Z., ... Nielsen, T.O. (2014) Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 risk of Recurrence Score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Annals of Oncology*, 25, 339-345. doi: 10.1093/annonc/mdt494.
- Gnant, M., Sestak, I., Filipits, M., Dowsett, M., Balic, M., Lopez-Knowles, E., ... Cuzick, J. (2015). Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Annals of Oncology*, 26, 1685-1691. doi: 10.1093/annonc/mdv215
- Harris, L.N., Ismaila, N., McShane, L.M., Andre, F., Collyar, D.E., Gonzalez-Angulo, A.M. & Hayes, D.F. (2016). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 34, 1134-1150. doi: 10.1200/JCO.2015.65.2289.

- Hayden, J.A., Côté, P. & Bombardier, C. (2006). Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Annals of Internal Medicine*, 144, 427-437.
- HAYES, Inc. (2014). Prosigna breast cancer prognostic gene signature assay. Lansdale: HAYES, Inc.. Genetic Testing Publication. 2014.
- HAYES, Inc. (2016). MammaPrint 70-Gene breast cancer recurrence assay (Agendia) Lansdale: HAYES, Inc.. Genetic Testing Publication. 2016.
- Hequet, D., Callens, C., Gentien, D., Albaud, B., Mouret-Reynier, M-A., Dibot, C., ... Rouzier, R. (2017). Prospective, multicenter French study evaluating the clinical impact of the Breast Cancer Intrinsic Subtype-Prosigna® Test in the management of early-stage breast cancers. *PlosONE*, 12, e0185753. doi: 10.1371/journal.pone.0185753.
- Holt, S., Bertelli, G., Humphreys, I., Valentine, W., Durrani, S., Pudney, D., ...Phillips, C.J. (2013). 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. *British Journal of Cancer* 108, 2250-2258. doi: 10.1038/bjc.2013.207.
- Issa, A.M., Chaudhari, V.S. & Marchant, G.E. (2015). The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15, 277-286. doi: 10.1586/14737159.2015.983476.
- Jegadeesh, N.K., Kim, S., Prabhu, R.S., Oprea, G.M., Yu, D.S., Godette, K.G., ... Torres, M.A. (2015). The 21-gene recurrence score and locoregional recurrence in breast cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*, 22, 1088-1094. doi: 10.1245/s10434-014-4252-y.
- Jemal, A., warde, E.M., Johson, C.J., Cronin, K.A., Ma, J., Ryerson, B., ... Weir, H.K. (2017). *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival*. Journal of the National Cancer Institute, 109. doi: 10.1093/jnci/djx030.
- Krop, I., Ismaila, N., Andre, F., Bast, R.C., Barlow, W., Collyar, D.E., ... Stearns, V. (2017). 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 Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 2838-2847. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0472.

- Kuchel, A., Robinson, T., Comins, C., Shere, M., Varughese, M., Sparrow, G., ... Braybrooke, J.P. (2016). The impact of the 21-gene assay on adjuvant treatment decisions in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective study. *British Journal of Cancer*, *114*, 731-736. doi: 10.1038/bjc.2016.48.
- Kuijter, A., Drukker, C.A., Elias, S.G., Smorenburg, C.H., Rutgers, E.J.Th., Siesling, S. & van Dalen, Th. (2016). Changes over time in the impact of gene-expression profiles on the administration of adjuvant chemotherapy in estrogen receptor positive early stage breast cancer patients: a nationwide study. *International Journal of Cancer*, *139*, 769-775. doi: 10.1002/ijc.30132.
- Kuijter, A., Straver, M., den Dekker, B., van Bommel, A.C.M., Elias, S.G., Smorenburg, C.H., ... van Dalen, T. (2017). Impact of 70-gene signature use on adjuvant chemotherapy decisions in patients with estrogen receptor-positive early breast cancer: results of a prospective cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, *35*, 2814-2819. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3959.
- Lee, M.H., Han, W., Lee, J.E., Kim, K.S., Park, H., Kim, J., ... Lee, E.S. (2015). The clinical impact of 21-gene recurrence score on treatment decisions for patients with hormone receptor-positive early breast cancer in Korea. *Cancer Research and Treatment*, *47*, 208-214. doi: 10.4143/crt.2013.223.
- Leggett, L.E., Lorenzetti, D.L., Noseworthy, T., Tiwana, S., Mackean, G. & Clement, F. (2014). Experiences and attitudes toward risk of recurrence testing in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*, *144*, 457-465. doi: 10.1007/s10549-014-2900-3.
- Leung, R.C., Yau, T.C., Chan, M.C., Chan, S.W., Chan, T.W., Tsang, Y.Y., ... Cheung, P.S. (2016). The Impact of the Oncotype DX Breast Cancer Assay on Treatment Decisions for Women With Estrogen Receptor-Positive, Node-Negative Breast Carcinoma in Hong Kong. *Clinical Breast Cancer*, *16*, 372-378. doi: 10.1016/j.clbc.2016.03.002.
- Levine, M.N., Julian, J.A., Bedard, P.L., Eisen, A., Trudeau, M.E., Higgins, B., ... Pritchard, K.I. (2016). Prospective Evaluation of the 21-Gene Recurrence Score Assay for Breast Cancer Decision-Making in Ontario. *Journal of Clinical Oncology*, *34*, 1065-1071. doi: 10.1200/JCO.2015.62.8503.
- Lillie, S.E., Brewer, N.T., O'Neill, S.C., Morrill, E.F., Dees, E.C., Carey, L.A. & Rimer, B.K. (2007). Retention and use of breast cancer recurrence risk information from genomic tests: the role of health literacy. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *16*, 249-255. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0525.

- Lipkus, I.M., Peters, E., Kimmick, G., Liotcheva, V. & Marcom, P. (2010). Breast cancer patients' treatment expectations after exposure to the decision aid program adjuvant online: the influence of numeracy. *Medical Decision Making*, 30, 464–473. doi: 10.1177/0272989X09360371.
- Lipkus, I.M., Vadaparampil, S.T., Jacobsen, P.B. & Miree, C.A. (2011). Knowledge about genomic recurrence risk testing among breast cancer survivors. *Journal of Cancer Education*, 26, 664–669. doi: 10.1007/s13187-011-0248-5.
- Liu, S., Chapman, J-A.W., Burnell, M.J., Levine, M.N., Pritchard, K.I., Whelan, T.J., ... Gelmon, K.A. (2015). Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 149, 439-448. doi: 10.1007/s10549-014-3259-1.
- Liu, Y., Perez, M., Aft, R.L., Massman, K., Robinson, E., Myles, S., ... Jeffe, D.B. (2010) Accuracy of perceived risk of recurrence among patients with early-stage breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 19, 675–680. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1051.
- Lo, S.S., Mumby, P.B., Norton, J., Rychlik, K., Smerage, J., Kash, J., ... Albain, K.S. (2010). Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *Journal of Clinical Oncology*. 28, 1671–1676. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2119.
- Loncaster, J., Armstrong, A., Howell, S., Wilson, G., Welch, R., Chittalia, A., ... Bundred, N.J. (2017). Impact of Oncotype DX breast Recurrence Score testing on adjuvant chemotherapy use in early breast cancer: Real world experience in Greater Manchester, UK. *European Journal Of Surgical Oncology*, 43, 931-937. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.010.
- MacDonald, K.V., Bombard, Y., Deal, K., Trudeau, M., Leighl, N. & Marshall, D.A. (2016). The influence of gene expression profiling on decisional conflict in decision making for early-stage breast cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer*, 61, 85-93. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.07.
- Martín, M., González-Rivera, M., Morales, S., de la Haba-Rodríguez, J., González-Cortijo, L., Manso, L., ..., Prat, A. (2015). Prospective study of the impact of the Prosigna assay on adjuvant clinical decision-making in unselected patients with estrogen receptor positive, human epidermal growth factor receptor negative, node negative early-stage breast cancer. *Current Medical Research and Opinion*, 31, 1129-1135. doi: 10.1185/03007995.2015.1037730.

- Martínez-Férez, I-M., Isabel-Gómez, R. & Beltrán-Calvo, C. (2015). *Plataformas genómicas de segunda generación para el pronóstico del cáncer de mama: EndoPredict® y Prosigna™*. Red Española de Agencias de Tecnologías sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias de Andalucía (AETSA).
- Martínez-Férez, I-M., Márquez-Peláez, S., Isabel-Gómez & R., Beltrán-Calvo, C. (2014). *Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama: MammaPrint® y Oncotype DX®*. Red Española de Agencias de Tecnologías sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias de Andalucía (AETSA).
- McVeigh, T.P., Hughes, L.M., Miller, N., Sheehan, M., Keane, M., Sweeney, K.J. & Kerin, M.J. (2014). The impact of Oncotype DX testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral centre. *European Journal of Cancer*, 50, 2763-2770. doi: 10.1016/j.ejca.2014.08.002.
- Müller, B.M., Keil, E., Lehmann, A., Winzer, K-J., Ritcher-Ehrenstein, C., Prinzler, J., ... Denkert, C. (2013). The EndoPredict gene-expression assay in clinical practice-performance and impact on clinical decisions. *PloS ONE*, 8, e-68252. doi: 10.1371/journal.pone.0068252.
- O'Neill, S.C., Brewer, N.T., Lillie, S.E., Morrill, E.F., Dees, E.C., Carey, L.A. & Rimer, B.K. (2007). Women's interest in gene expression analysis for breast cancer recurrence risk. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4628-4634. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6255.
- Ozmen, V., Atasoy, A., Gokmen, E., Ozdogan, M., Guler, N., Uras, C., ..., Saip, P. (2016). Impact of Oncotype DX Recurrence Score on Treatment Decisions: Results of a Prospective Multicenter Study in Turkey. *Cureus*, 8, e522. doi: 10.7759/cureus.522.
- Petkov, V.I., Miller, D.P., Howlader, N., Gliner, N., Howe, W., Schussler, N., ... Shak, S. (2016). Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer*, 2, 16017. doi: 10.1038/npjbcancer.2016.17.
- Puñal-Rioboo, J., Baños Álvarez, E., Varela Lema, L., Castillo Muñoz, M.A., Atienza Merino, G., Ubago Pérez, R., ... López García, M. (2016). Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Tecnologías sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del conocimiento en Salud. Unidad de asesoramiento Científico-técnico, avalia-t.

- Rakha, E.A. & Green, A.R. (2017). Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology*, *49*, 111-119. Doi: 10.1016/j.pathol.2016.10.012.
- Retel, V.P., Groothuis-Oudshoorn, C.G.M., Aaronson, N.K., Brewer, N.T., Rutgers, E.J.T. & van Harten, W.H. (2013). Association between genomic recurrence risk and well-being among breast cancer patients. *BioMedCentral Cancer*, *13*, 295. doi: 10.1186/1471-2407-13-295.
- Schnitt, S.J. (2010). Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology*, *23*, S60-S64. doi: 10.1038/modpathol.2010.33.
- Sestak, I., Cuzick, J., Dowsett, M., Lopez-Knowles, E., Filipits, M., Dubsy, P., ... Gnant, M. (2015). Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Randomized Trials Using the PAM50 Risk of Recurrence Score. *Journal of Clinical Oncology*, *32*, doi: 10.1200/JCO.2014.55.6894.
- Shea, B.J., Hamel, C., Wells, G.A., Bouter, L.M., Kristjansson, E., Grimshaw, J., ... Boers, M. (2009). AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, *62*, 1013-1020. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.10.009.
- Simon, R.M., Paik, S. & Hayes, D.F. (2009). Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. *Journal of The National Cancer Institute*, *101*, 1446 – 1452. doi: 10.1093/jnci/djp335.
- Sparano, J.A., Gray, R.J., Makower, D.F., Pritchard, K.I., Albain, K.S., Hayes, D.F., ... Sledge, G.W. (2015). Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, *373*, 2005-2014. doi: 10.1056/NEJMoa1510764.
- Stemmer, S.M., Steiner, M., Rizel, S., Soussan-Gutman, L., Ben-Baruch, N., Bareket-Samish, A., ... Liebermann, N. (2017a). Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer*, *3*, 33. doi: 10.1038/s41523-017-0034-6.
- Stemmer, S.M., Steiner, M., Rizel, S., Geffen, D.B., Nisenbaum, B., Peretz, T., ... Ben-Baruch, N. (2017b). Clinical outcomes in ER+ HER2- node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer*, *3*, 32. doi: 10.1038/s41523-017-0033-7.

- Tzeng, J.P., Mayer, D., Richman, A.R., Lipkus, I., Han, P.K., Valle, C.G., ... Brewer, N.T. (2010) Women's experiences with genomic testing for breast cancer recurrence risk. *Cancer*, *116*, 1992–2000. doi: 10.1002/cncr.24990.
- Urrutia, G. & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Medicina Clínica*, *135*, 507-511.
- Wuerstlein, R., K. Sotlar, K., Gluz, O., Otremba, B., von Schumann, R., Witzel, I., Harbeck, N. (2016) The West German Study Group Breast Cancer Intrinsic Subtype study: a prospective multicenter decision impact study utilizing the Prosigna assay for adjuvant treatment decision-making in estrogen-receptor-positive, HER2- -negative early-stage breast cancer. *Current Medical Research and Opinion*, *32*, 1217-1224. doi: 10.1185/03007995.2016.1166102.
- Yamauchi, H., Nakagawa, C., Takei, H., Chao, C., Yoshizawa, C., Yagata, H., ... Nakamura, S. (2014). 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. *Clinical Breast Cancer*, *14*, 191-197. doi: 10.1016/j.clbc.2013.10.017
- Zhang, Y.N., Zhou, Y.D., Mao, F. & Sun, Q. (2015). Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay in adjuvant chemotherapy selection for node-negative, hormone receptor-positive breast cancer in the Chinese population. *Neoplasma*, *62*, 658-665. doi: 10.4149/neo_2015_079.

7. Anexos

Anexo 1 Estrategias de búsquedas

EndoPredict

Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to December Week 1 2016>, Ovid MEDLINE(R) In – Process & Other Non – Indexed Citations <January 16, 2017>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <December 07, 2016>

1. exp *Breast Neoplasms/
2. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or carcinoma?)).ti,ab.
3. Endopredict*.af.
4. (1 or 2) and 3
5. limit 4 to yr="2014 – Current"

Embase 2014 – 2017

6. exp *Breast Neoplasms/
7. breast*:ab,ti OR mamma*:ab,ti AND (cancer*:ab,ti OR tumor\$:ab,ti OR tumour\$:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR malign*:ab,ti OR carcinoma\$:ab,ti)
1. 1 OR 2
2. endopredict:ab,ti
3. 3 AND 4
4. 5 NOT [medline]/lim
5. 6 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it) AND [2014 – 2017]/py

Pubmed hasta enero 2014

1. (((("prosigna"[Title/Abstract]))) OR (((("endopredict"[Title/Abstract] OR "endopredict assay"[Title/Abstract] OR "endopredict assays"[Title/Abstract]))))

2. (((("prosigna"[Title/Abstract]))) OR (((("endopredict"[Title/Abstract] OR "endopredict assay"[Title/Abstract] OR "endopredict assays"[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2014/10/01 to 2017/01/17

WOS (Período de tiempo=2014 – 2017)

1. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?)) or TI=((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?))
2. =(endopredict*) or TI=(endopredict*)
3. TS=(12 near/1 gene) or TI=(12 near/1 gene)
4. =(recurrence score*) or TI=(recurrence score*)
5. 4 AND 2
6. 5 OR 3 OR 2
7. 6 AND 1
8. 4 OR 3
9. 8 AND 2 AND 1

Cochrane enero 2017

1. [mh "*Breast Neoplasms"]
2. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or carcinoma?)):ti,ab
3. 1 or 2
4. Endopredict*:ti,ab
5. 3 and 4 Publication Year from 2014 to 2017

CRD

1. MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2. (((breast* or mamma*) AND (cancer* OR tumor?r? or neoplas* OR malign* OR carcinoma?)))
3. 1 OR 2
4. (Endopredict*)
5. 3 AND 4

Prosigna

Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to December Week 1 2016>, Ovid MEDLINE(R) In – Process & Other Non – Indexed Citations <january, 2017>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <December 07, 2016>

1. exp *Breast Neoplasms/
2. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor* or neoplas* or malign* or carcinoma?)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. ("ROR" or (risk adj2 recurrence)).ti,ab.
5. (prosigna* or PAM?50).af.
6. 4 and 5
7. 3 and 6
8. limit7 to yr="2014-Current"

Embase hasta enero 2017

1. 'breast tumor'/exp/mj
2. breast*:ab,ti OR mamma*:ab,ti AND (cancer*:ab,ti OR tumor\$:ab,ti OR tumour\$:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR malign*:ab,ti OR carcinoma\$:ab,ti)
3. 1 OR 2
4. 'ror':ab,ti OR (risk NEAR/2 recurrence):ab,ti
5. prosigna*:df,ab,dn,ti OR pam50:df,ab,dn,ti OR 'pam-50':df,ab,dn,ti OR (pam NEAR/2 50):df,ab,dn,ti
6. 4 AND5
7. 3 AND 6
8. 7 NOT [medline]/lim
9. 8 AND 'conference abstract'/it
10. 8 NOT 'conference abstract'/it
11. 8 NOT 'conference abstract'/it AND [2014-2017]/py

Pubmed hasta enero 2017

Search (((("Breast Neoplasms"[Majr]) OR (((((((("carcinoma"[Title/Abstract]) OR "carcinomas"[Title/Abstract]) OR malign*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR "tumor"[Title/Abstract]) OR "tumour"[Title/Abstract]) OR "cancer"[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((breast*[Title/Abstract]) OR mamma*[Title/Abstract]))) AND (((("risk"[Title/Abstract]) AND "recurrence"[Title/Abstract]) OR "ror")) AND (((("prosigna") OR "pam 50") OR "pam50")) Filters: Publication date from 2014/10/01 to 2017/01/1

WOS (Período de tiempo=2014 – 2017)

1. TS=((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?)) or TI=((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?))
2. TS=(("ROR" or (risk NEAR/2 recurrence))) or TI=(("ROR" or (risk NEAR/2 recurrence)))
3. TS=((prosigna* or PAM?50)) or TI=((prosigna* or PAM?50))
4. 3 AND 2
5. 4 AND 1

Cochrane enero 2017

1. [mh "Breast Neoplasms"]
2. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or carcinoma?)):ti,ab
3. 1 or 2
4. ("ROR" or (risk adj2 recurrence)):ti,ab
5. (prosigna* or PAM?50):ti,ab
6. 4 and 5
7. 3 and 6 Publication Year from 2014 to 2017

CRD enero 2017

1. MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2. (((breast* or mamma*) AND (cancer* OR tumor?r? or neoplas* OR malign* OR carcinoma?)))

3. 1 OR 2
4. (("ROR" or (risk NEAR2 recurrence)))
5. ((prosigna* or PAM?50))
6. 4 AND 5
7. 3 AND 6
8. (3 AND 6) FROM 2014 TO 2017

Oncotype DX

Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 1 2016

1. exp *Breast Neoplasms/
2. exp *Neoplasm Metastasis/
3. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor* or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?)).ti,ab.
4. 1 or 2 or 3
5. oncotype*.af.
6. Recurrence score*.ti,ab.
7. (21 gene or 21gene).ti,ab.
8. 6 or 7
9. 5 or 8
10. 4 and 9
11. Limit 10 to yr="2013 – Current"

Embase hasta enero 2017

1. 'breast cancer'/exp
2. breast*:ab,ti OR mamma*:ab,ti AND (cancer*:ab,ti OR tumor\$:ab,ti OR tumour\$:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR malign*:ab,ti OR metasta*:ab,ti OR carcinoma\$:ab,ti)
3. 1 OR 2
4. oncotype* OR '21\$gene' OR '21gene' OR recurrence NEAR/2 score*
5. 3 OR 4
6. 5 AND [medline]/lim
7. 5 NOT 6

8. 7 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py)
9. 7 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py) AND 'human'/de

Pubmed hasta enero 2017

1. 21 gene recurrence score
2. "oncotype"
3. "Breast Neoplasms"[Majr] OR ("Neoplasm Metastasis"[Majr] AND "Breast"[Majr])
4. ("breast"[Title/Abstract] OR "mamma"[Title/Abstract] OR mammaire[Title/Abstract] OR mammaires[Title/Abstract] OR mammais[Title/Abstract] OR mammaria[Title/Abstract] OR mammaria[Title/Abstract] OR mammarial[Title/Abstract] OR mammarian[Title/Abstract] OR mammarias[Title/Abstract] OR mammaries[Title/Abstract] OR mammas[Title/Abstract])
5. (neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR metastase* [Title/Abstract]OR metastasi* OR metastast* [Title/Abstract]OR tumor [Title/Abstract] OR tumors [Title/Abstract] OR tumorous [Title/Abstract]OR tumoral OR [Title/Abstract]tumour* [Title/Abstract]OR cancer [Title/Abstract]OR cancers [Title/Abstract] OR cancerou* [Title/Abstract] OR cancerig*[Title/Abstract])
6. 4 AND 5
7. 3 OR 6
8. 1 OR 2
9. 7 AND 8
10. 7 AND 8 Filters: Publication date from 2013/04/30 to 2017/01/19

WOS (Período de tiempo=2014 – 2017)

1. TS=((breast* or mamma*) and (cancer* or tumo?r? or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?)) or TI=((breast* or mamma*) and (cancer* or tumo?r? or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?))
2. TS=(oncotype*) or TI=(oncotype*)
3. (21 near/1 gene) or TI=(21 near/1 gene)

4. (recurrence score*) or TI=(recurrence score*)
5. 4 OR 3
6. 5 OR 2
7. 6 AND 1

Cochrane enero 2017

1. [mh "*Breast Neoplasms"]
2. [mh "*Neoplasm Metastasis"]
3. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or carcinoma?)):ti,ab
4. 1 or 2 or 3
5. oncotype*:ti,ab
6. recurrence score*:ti,ab
7. (21 gene or 21gene):ti,ab
8. 6 or 7
9. 5 or 8
10. 4 and 9 Publication Year from 2013 to 2017

CRD enero 2017

1. ((MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES))
2. ((MeSH DESCRIPTOR Neoplasm Metastasis))
3. (((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or carcinoma?)))
4. 1 OR 2 OR 3
5. (oncotype*)
6. (recurrence score*)
7. ((21 gene or 21gene))
8. 6 OR 7
9. 5 OR 8
10. 4 AND 9
11. (4 AND 9) FROM 2013 TO 2017

MammaPrint

Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 1 2016

1. exp *Breast Neoplasms/
2. exp *Neoplasm Metastasis/
3. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor?r? or neoplas* or malign* or carcinoma?)).ti,ab.
4. 1 or 2 or 3
5. mammaprint*.af.
6. (70* adj3 (signature* or "prognosis signature" or "prognostic signature")).af.
7. 5 or 6
8. 4 and 7
9. limit 8 to yr="2013 – Current"

Embase hasta enero 2017

1. 'breast cancer'/exp
2. breast*:ab,ti OR mamma*:ab,ti AND (cancer*:ab,ti OR tumor\$:ab,ti OR tumour\$:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR malign*:ab,ti OR metasta*:ab,ti OR carcinoma\$:ab,ti)
3. 1 OR 2
4. mammaprint* OR 70 NEAR/3 (signature* OR 'prognosis signature' OR 'prognostic signature')
5. 3 AND 4
6. 5 AND [medline]/lim
7. 5 NOT 6
8. 7 AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py)

Pubmed hasta enero 2017

1. ""Breast Neoplasms""[Majr] OR (""Neoplasm Metastasis"" [Majr] AND ""Breast"" [Majr])
2. (""breast""[Title/Abstract] OR ""mamma""[Title/Abstract] OR mammaire[Title/Abstract] OR mammaires[Title/Abstract] OR mammais[Title/Abstract] OR mammaia[Title/Abstract] OR mammaia[Title/Abstract] OR mammarial[Title/Abstract] OR mammarian[Title/Abstract] OR mammarias[Title/Abstract] OR mammaries[Title/Abstract] OR mammas[Title/Abstract])

3. (neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR metastase* [Title/Abstract]OR metastasi* OR metastast* [Title/Abstract]OR tumor [Title/Abstract] OR tumors [Title/Abstract] OR tumorous [Title/Abstract]OR tumoral OR [Title/Abstract]tumour* [Title/Abstract]OR cancer [Title/Abstract]OR cancers [Title/Abstract] OR cancerou* [Title/Abstract] OR cancerig*[Title/Abstract])
4. 2 AND 3
5. 1 OR 4
6. mammaprint Filters: Publication date from 2013/04/30 to 2017/01/19
7. (("70 gene"[Title/Abstract] OR ("70"[Title/Abstract] AND ("signature"[Title/Abstract] OR "prognosis signature"[Title/Abstract] OR "prognostic signature*"[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2013/04/30 to 2017/01/19
8. 6 OR 7 Filters: Publication date from 2013/04/30 to 2017/01/19
9. 5 AND 8 Filters: Publication date from 2013/04/30 to 2017/01/19
10. 5 AND 8
11. 5 AND 8 Filters: Publication date from 2016/09/01 to 2017/01/19

WOS (Período de tiempo=2014 – 2017)

1. TS=((breast*ormamma*) and (cancer*ortumo?r?orneoplas*ormalign*ormetasta*orcarcinoma?))orTI=((breast*ormamma*) and (cancer*ortumo?r?orneoplas*ormalign*ormetasta*orcarcinoma?))
2. TS=(mammaprint*)orTI=(mammaprint*)
3. TS=(70near(signature*or"prognosissignature"or"prognosticsignature"))orTI=(70near(signature*or"prognosissignature"or"prognosticsignature"))
4. 3 OR 2
5. 4 AND 1

Cochrane enero 2017

1. [mh "*Breast Neoplasms"]
2. [mh "*Neoplasm Metastasis"]
3. ((breast* or mamma*) and (cancer* or tumo?r? or neoplas* or malign* or carcinoma?)):ti,ab

4. 1 or 2 or 3
5. mammaprint*:ti,ab
6. (70* near/3 (signature* or "prognosis signature" or "prognostic signature")):ti,ab
7. 5 or 6
8. 4 and 7 Publication Year from 2013 to 2017

CRD enero 2017

1. (MeSHDESCRIPTORBreastNeoplasmsEXPLODE ALL TREES)
2. (MeSHDESCRIPTORNeoplasmMetastasis)
3. (((breast*ormamma*) and (cancer*ortumo?r?orneoplas*ormalign*orcarcinoma?)))
4. 1 OR 2 OR 3
5. ((mammaprint*))
6. ((70* NEAR3 (signature* or "prognosis signature" or "prognostic signature")))
7. 5 OR 6
8. 4 AND 7
9. (4 AND 7) FROM 2013 TO 2017

Anexo 2 Listados de comprobación para la lectura crítica

Revisiones sistemáticas: AMSTAR (Shea *et al.* *BMC Medical Research Methodology* 2007 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10)

Study identification (Include author, year of publication)	Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-appendices-bi-pmg6b/appendix-i-methodology-checklist-prognostic-studies - 11-the-study-sample-represents-the-population-of-interest-with-regard-to-key-characteristics	Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review			
2.	Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place			
3.	Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found			
4.	Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.			
5.	Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided			

* CD: cannot determine; NA: not applicable; NR: not reported.


Study identification (Include author, year of publication)	Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
6. http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-appendices-bi-pmg6b/appendix-i-methodology-checklist-prognostic-studies - 16-the-statistical-analysis-is-appropriate-for-the-design-of-the-study-limiting-potential-for-the	<p>Were the characteristics of the included studies provided? <i>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported</i></p>			
7.	<p>Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? <i>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant</i></p>			
8.	<p>Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? <i>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations</i></p>			
9.	<p>Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? <i>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?)</i></p>			
10.	<p>Was the likelihood of publication bias assessed? <i>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test)</i></p>			
11.	<p>Was the conflict of interest stated? <i>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies</i></p>			

* CD: cannot determine; NA: not applicable; NR: not reported.

Estudios de prognosis: NICE *(The criteria used in this checklist are adapted from: Hayden JA, Cote P, Bombardier C (2006) Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. Annals of Internal Medicine 144: 427-37.)*

Study identification				
Include author, title, reference, year of publication				
Guideline topic:			Review question no:	
Checklist completed by:				
			Circle or highlight one option for each question	
1.1	<i>The study sample represents the population of interest with regard to key characteristics, sufficient to limit potential bias to the results</i>	Yes	No	Unclear
1.2	<i>Loss to follow-up is unrelated to key characteristics (that is, the study data adequately represent the sample), sufficient to limit potential bias</i>	Yes	No	Unclear
1.3	<i>The prognostic factor of interest is adequately measured in study participants, sufficient to limit potential bias</i>	Yes	No	Unclear
1.4	<i>The outcome of interest is adequately measured in study participants, sufficient to limit potential bias</i>	Yes	No	Unclear
1.5	<i>Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the prognostic factor of interest</i>	Yes	No	Unclear
1.6	<i>The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for the presentation of invalid results</i>	Yes	No	Unclear

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA): SIGN50

 SIGN		<i>Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials</i>	
<i>Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i>			
<i>Section 1: Internal validity</i>			
<i>In a well conducted RCT study.....</i>		<i>In this study this criterion is:</i>	
		<i>Well covered</i> <i>Adequately addressed</i> <i>Poorly addressed</i> <i>Not addressed</i> <i>Not reported</i> <i>Not applicable</i>	
1.1	<i>The study addresses an appropriate and clearly focused question</i>		
1.2	<i>The assignment of subjects to treatment groups is randomised</i>		
1.3	<i>An adequate concealment method is used</i>		
1.4	<i>Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation</i>		
1.5	<i>The treatment and control groups are similar at the start of the trial</i>		
1.6	<i>The only difference between groups is the treatment under investigation</i>		
1.7	<i>All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way</i>		
1.8	<i>What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?</i>		
1.9	<i>All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis)</i>		
1.10	<i>Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites</i>		

Estudios antes-después

Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group: NIH (accessed March 17, 2017)

Study identification (Include author, year of publication)	Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-appendices-bi-pmg6b/appendix-i-methodology-checklist-prognostic-studies - 1 the study sample represents the population of interest with regard to key characteristics	Was the study question or objective clearly stated?			
2.	Were eligibility/selection criteria for the study population pre-specified and clearly described?			
3.	Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?			
4.	Were all eligible participants that met the pre-specified entry criteria enrolled?			
5.	Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?			
6. http://publications.nice.org.uk/the-guidelines-manual-appendices-bi-pmg6b/appendix-i-methodology-checklist-prognostic-studies - 16 the statistical analysis is appropriate for the design of the study limiting potential for the	Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?			
7.	Were the outcome measures pre-specified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?			
8.	Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?			
9.	Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?			
10.	Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?			
11.	Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?			
12.	If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?			

* CD: cannot determine, NA: not applicable; NR: not reported.

Anexo 3. Diseño del estudio MINDACT

