

Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. MammaPrint[®] y Oncotype DX[®]

Prognostic genomic tests in
early breast: MammaPrint[®]
and Oncotype DX[®].
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



REAL ESPANOLA DE CIENCIAS EXACTAS, FISICAS Y NATURALES
INSTITUTO ESPAÑOL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. MammaPrint[®] y Oncotype DX[®]

Prognostic genomic tests in
early breast: MammaPrint[®]
and Oncotype DX[®].
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Martínez-Férez, Isabel María

Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. MammaPrint® y Oncotype DX®. Isabel M. Martínez-Férez, Sergio Márquez-Peláez, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2014.

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

1. Neoplasias de la mama / farmacoterapia 2. Perfilación de la Expresión Génica / utilización 3. Genómica / métodos I. Márquez-Peláez, Sergio II. Isabel-Gómez, Rebeca III. Beltrán-Calvo, Carmen IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Isabel M. Martínez-Férez, Sergio Márquez-Peláez, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1
41020 Sevilla
España – Spain
Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327
aetsa.csbs@juntadeandalucia.es
www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

ISBN: 978-84-15600-52-7

NIPO: 680-14-074-3

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

Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. MammaPrint[®] y Oncotype DX[®]

Prognostic genomic tests in
early breast: MammaPrint[®]
and Oncotype DX[®].
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 PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Contribución de los autores

Isabel M. Martínez-Férez. Doctora en Biología. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Introducción, metodología, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados de la revisión sobre eficacia, discusión, conclusiones y revisión informe final.

Sergio Márquez-Peláez. Licenciado en Economía AETSA. Metodología, extracción de datos y síntesis de los resultados de la revisión sobre eficiencia, discusión, conclusiones y revisión del informe final.

Rebeca Isabel-Gómez. Licenciada en Documentación AETSA. Búsqueda bibliográfica y documentación.

Carmen Beltrán-Calvo. Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AETSA. Plantemiento del proyecto, coordinación técnica y revisión del informe final

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.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Manuel Ruiz Borrego, *Facultativo especialista en Oncología. Unidad de Gestión Clínica Oncología Integral del Hospital. Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*; del Dr. Pedro Sánchez Rovira, *jefe de la Unidad de Gestión Clínica Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario de Jaén* y del Dr. Juan Bayo Calero, *coordinador de la Sección de Oncología Médica de la Unidad de Gestión Clínica Paciente Oncológico del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva*.

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.

Índice

Contribución de los autores	6
Índice de Tablas y Figuras	11
Abreviaturas	13
Glosario	15
Resumen ejecutivo	19
Executive summary	25
1. Introducción	29
1.1 MammaPrint®	31
1.2 Oncotype DX®	33
Objetivo	36
2. Material y Métodos.....	37
2.1 Tipo de estudio	37
2.2 Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia	37
2.3 Selección de artículos relevantes.....	37
2.4 Evaluación de la calidad de los estudios	39
2.5 Nivel de evidencia	39
2.6 Extracción y síntesis de los resultados	40
3. Resultados de eficacia y utilidad clínica	41
3.1 Resultados de la búsqueda.....	41
3.2 Resultados de MammaPrint®	43
3.2.1 Descripción de los estudios y evaluación del riesgo de sesgo	43
3.2.2 Resultados clínicos.....	56
3.3 Resultados de Oncotype-DX.....	64
3.3.1 Descripción de los estudios y evaluación del riesgo de sesgo	64
3.3.2 Resultados clínicos.....	66
4. Resultados de eficiencia económica.....	77
4.1 Resultados de la búsqueda.....	77
4.2 Resultados económicos.....	77
5. Discusión.....	87
5.1 Validez analítica de las pruebas	88
5.2 Validez clínica de las pruebas	89
5.3 Utilidad clínica de las pruebas	91
5.4 Contextualización.....	92
6. Conclusiones.....	95
7. Recomendaciones.....	97
8. Referencias.....	99

9. Anexos.....	109
Anexo 1: Estrategias de búsqueda.....	109
Ovid-MEDLINE para MammaPrint® (2011 hasta 1ª semana mayo 2013).....	109
EMBASE para MammaPrint® (hasta 9 de mayo de 2013).....	109
WOS-SCI-Expanded para MammaPrint® (2011 hasta mayo de 2013).....	110
Ovid-MEDLINE para Oncotype DX® (2011 hasta 1ª semana mayo 2013).....	110
EMBASE para Oncotype DX® (hasta 9 de mayo de 2013).....	111
WOS-SCI-Expanded para Oncotype DX® (2011 hasta mayo de 2013).....	111
Anexo 2: Resultados de la búsqueda en las otras bases de datos.....	112
Anexo 3: Estudios de síntesis identificados en la búsqueda.....	113
Anexo 4: Evaluación CASPe eficiencia.....	114

Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Clasificación molecular del cáncer invasivo de mama (Schnitt, 2010)	30
Tabla 2: Características de las pruebas genómicas MammaPrint® y Oncotype DX®	35
Tabla 3: Estudios incluidos en la revisión sistemática	43
Tabla 4: Características de las RS incluidas en el informe	49
Tabla 5: Características de los estudios sobre MammaPrint® incluidos en el informe.....	50 a 55
Tabla 6: Comparación entre grupos AOL y 70-GS de las variables de supervivencia del Estudio RASTER.....	57
Tabla 7: Datos del estudio RASTER por grupos resultantes de la combinación de AOL y 70-GS.....	58
Tabla 8: Datos del estudio RASTER sobre tratamiento en los grupos de riesgo	59
Tabla 9: Comparación de la capacidad predictiva de 70-GS y de los criterios endocrinos	61
Tabla 10: Resultados de supervivencia del cancer subtipo LUMINAL en los dos grupos de riesgo según MammaPrint®	62
Tabla 11: Comparación entre la clasificaciones de los pacientes según MammaPrint® y los parámetros clínicos-patológicos de los estudios incluidos	63
Tabla 12: Resultados sobre asociación entre Oncotype DX®, las variables clínicas y la terapia adyuvante.....	69-70
Tabla 13: Resultados del impacto de la prueba Oncotype DX® en la decisión sobre terapia adyuvante.....	71 a 73
Tabla 14: Impacto de IR en la decisión de terapia adyuvante por grupos de riesgo	74
Tabla 15: Resultado de Oncotype DX® en las evaluaciones económicas	78-79
Tabla 16: Resultados de MammaPrint® en las evaluaciones económicas	80
Tabla 17: Resultados comparación directa en las evaluaciones económicas....	81
Tabla 18: Resultados localizados posteriores a la revisión de Rouzier <i>et al.</i> , 2013.....	83
Tabla 19: Resultados coste-utilidad de Rétel <i>et al.</i> 2013	85

Figura 1. Análisis de expresión génica mediante *microarrays*
del MammaPrint® (Ferrer inCode) 32

Figura 2. Gráfica con el resultado de la prueba de Oncotype DX® 34

Figura 3: Diagrama de flujo de selección de referencias correspondientes
a la actualización de la revisión sistemática del 2011 en
la evaluación de eficacia y utilidad clínica..... 42

Abreviaturas

ACB: Análisis Coste-Beneficio

ACE: Análisis Coste-Efectividad

ACU: Análisis Coste-Utilidad

AOL: *Adjuvant! OnLine*

EA: Efecto adverso

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ER: Receptor de estrógeno

70-GS: *70-gene signature* (MammaPrint®)

GPC: Guía de Práctica Clínica

HER2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano

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

IR: Índice de recurrencia (en inglés: *Recurrence Score*)

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NICE: *National Institute for Health and Care 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

RS: Revisión sistemática

RT: Transcripción reversa (en inglés: *Reverse Transcription*)

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa y transcriptasa inversa (en inglés: *Reverse transcriptase-PCR*)

TH ó HT: Terapia hormonal u Hormonoterapia

TR: Tasa de recurrencia

Tto: Tratamiento

Glosario

ADN. Abreviatura del ácido desoxirribonucleico (en inglés, **DNA**. *Deoxyribonucleic Acid*). Molécula en doble hélice formada por unidades denominadas nucleótidos que constan de un azúcar (dexosirribosa) fosfatado y una base nitrogenada que puede ser guanina, adenina, timina y citosina. La secuencia de bases nitrogenadas es la que codifica la información genética.

ADNc. ADN complementario formado mediante la transcripción reversa de un ARNm purificado. Este ADN sólo contiene la secuencia codificante del gen del que procede.

Amplificación. Aumento en el número de copias de un fragmento de material genético particular.

ARN. Abreviatura del ácido ribonucleico (en inglés, **RNA**. *Ribonucleic Acid*). Molécula en doble hélice formada por unidades denominadas nucleótidos que constan de un azúcar (ribosa) fosfatado y una base nitrogenada que puede ser guanina, adenina, uracilo y citosina.

ARNm. Abreviatura del ácido ribonucleico mensajero (en inglés, **mRNA**. *Messenger Ribonucleic Acid*). Es la molécula de ARN sintetizada a partir de una secuencia de ADN.

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.

Gen. Unidad básica de herencia de los seres vivos.

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.

Micromatrices (*microarray*, *array*, *biochip*). Son colecciones de puntos o fragmentos de material biológico unidos a una superficie sólida. El diseño de los *microarrays* va a depender del material biológico (DNA, RNA, tejido) que se vaya a estudiar. En una superficie sólida se puede imprimir, miles de *spots* o puntos con diferentes insertos de clones o pequeños fragmentos de DNA u oligonucleótidos (DNA sintetizados químicamente), o bien secciones mínimas de tejido representativas. Cada uno de los puntos va a servir

para determinar en qué medida se está ganando o expresando el gen/proteína al que representa.

Nódulos 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.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Técnica de biología molecular, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular.

Receptor de estrógeno. 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. 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.

RT-PCR. Reacción en cadena de la polimerasa de los productos obtenidos mediante reacción con la transcriptasa inversa es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR es una técnica de biología molecular que permite sintetizar copias de una secuencia de ADN, utilizando un proceso denominado “amplificación.” En la RT-PCR se parte de una molécula de ARN que mediante una transcripción inversa sintetiza su ADNc usando la enzima transcriptasa inversa, el ADNc resultante se amplifica usando PCR tradicional o en tiempo real.

Transcripción. Proceso por el cual la información genética contenida en una secuencia de ADN se utiliza para sintetizar una molécula de ARNm complementario.

Transcripción inversa. Proceso por el que a partir de una molécula de ARNm se sintetiza la molécula de ADN complementario.

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 reaparición del cáncer.

Utilidad clínica. Muestra el balance entre los beneficios y riesgos asociados a la realización de la prueba. Indica si el uso de la prueba mejora los resultados clínicos y/o la toma de decisiones en el manejo clínico de los pacientes, frente a no usarla.

Validez Analítica. Es la capacidad de una prueba para medir de manera exacta o precisa el parámetro de interés así como de su fiabilidad. En este caso, la medida de interés es la expresión de los ARNm de las células tumorales.

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: Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama: MammaPrint® y Oncotype DX®

Autores: Isabel M. Martínez-Férez, Sergio Márquez-Peláez, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es una patología muy heterogénea tanto en el aspecto biológico como en el clínico. La valoración de la evolución de la enfermedad (pronosis) y de la probable respuesta del paciente al tratamiento (predicción) se ha convertido en aspectos de gran importancia para la estratificación o clasificación de los pacientes, con el fin de facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante más adecuado. Las pruebas de la expresión génica Oncotype DX® y MammaPrint® están diseñadas para estimar el riesgo de recurrencia de la enfermedad y/o predecir la respuesta a la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz. De esta manera, las pruebas genómicas permitirían la clasificación de los pacientes en diferentes subtipos genéticos facilitando una atención más personalizada al identificar de manera más precisa los pacientes con alto riesgo de recurrencia, es decir a los pacientes en los que la quimioterapia aportaría mayor beneficio. Todo ello, con el objetivo último de aumentar la supervivencia de cáncer de mama.

OBJETIVO

Valorar la eficacia, la utilidad clínica y la eficiencia de las pruebas genómicas MammaPrint® y OncotypeDX® como pruebas pronóstico y/o predictivas del cáncer de mama frente a los índices pronósticos convencionales de carácter clínico-patológico.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA (Urrutia y Bonfill, 2010). Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas e informes de evaluación, en la base de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) y de la biblioteca Cochrane. Además, se realizaron búsquedas de estudios en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), EMBASE y SCI-EXPANDED (*Science citation index expanded*), hasta mayo del 2013. Además, se realiza-

ron 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* hasta mayo del 2013. Estas búsquedas se complementaron con la consulta en *TRIPdatabase*, en el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y en la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas (AUnETS). Además, se realizó una revisión secundaria de la bibliografía de los artículos obtenidos.

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. Los resultados de los estudios se han resumido en tablas de evidencia y se ha realizado una síntesis cualitativa de los datos de los estudios incluidos, ya que debido a su heterogeneidad y al riesgo de sesgos no se consideró adecuada la realización de un metanálisis.

RESULTADOS

Eficacia y utilidad clínica:

Para evaluar la eficacia y la utilidad clínica de las dos pruebas genómicas se incluyeron los datos aportados por una revisión sistemática publicada en 2011 y por 19 referencias publicadas con fecha posterior a la de la búsqueda de la revisión. A pesar de las limitaciones de los estudios seleccionados, la evidencia mostró que la prueba MammaPrint® era un factor pronóstico independiente para el cáncer de mama precoz, si bien no se encontró evidencia convincente sobre su capacidad predictiva en pacientes con cáncer ER + tratadas con tamoxifeno. Por el contrario, la evidencia sobre la prueba genómica Oncotype DX® indicó que se trataba de un factor predictivo y pronóstico en pacientes con cáncer de mama ER+ tratados con tamoxifeno.

En general, las dos pruebas han clasificado menos pacientes de alto riesgo de recurrencia que de bajo riesgo en comparación con los criterios clínico-patológicos; lo que ponía de manifiesto las discrepancias entre las pruebas genómicas y los criterios clínico-patológicos convencionales. La prueba MammaPrint® reducía entre el 8% y el 20% el número de pacientes considerados de alto riesgo según el índice clínico-patológico *Adjuvant! OnLine*. La clasificación de un menor número de pacientes de alto riesgo se ha traducido en una reducción del uso de la quimioterapia; así, Oncotype DX® demostró una reducción neta de la recomendación de la quimioterapia en el 10-19 % de los casos. Ambas pruebas genómicas mostraron un impacto en la toma de decisiones clínicas sobre la terapia adyuvante, así se encontró que la realización de las pruebas Oncotype DX® y MammaPrint® producía un cambio en las recomendaciones de terapia adyuvante, dicho cambio

se cuantificó en el 30-32% y el 18-29% de pacientes ER-positivo y HER2-negativos, respectivamente.

No se han identificado estudios con un diseño adecuado que aportaran datos determinantes de la utilidad clínica de las pruebas.

Eficiencia:

La revisión sistemática localizada de mayo de 2013 incluyó 29 trabajos (17 artículos y 12 resúmenes): 18 análisis coste-efectividad y 4 análisis de impacto presupuestario sobre Oncotype DX® frente a cuidado habitual; 4 análisis coste-efectividad y un análisis de impacto presupuestario de MammaPrint® frente a tratamiento habitual y dos estudios que comparaban ambas plataformas entre sí.

Los resultados globales fueron que ambas pruebas génicas son alternativas eficientes comparadas con los criterios usados habitualmente (criterios St. Gallen, guías NCCN), especialmente si se consideran las quimioterapias evitadas debidas a una mejor clasificación de riesgo de las pacientes.

Las tres evaluaciones económicas localizadas posteriores a la revisión de Rouzier *et al.* 2013 mantienen los resultados. Los datos de Rafia *et al.* 2013 presenta un ICER inferior a 20.000 libras por AVAC, en el trabajo de Crespo *et al.* 2012 para España MammaPrint® dominaba a Oncotype DX® y frente a *Adjuvant! Online* ofreció ratios entre 287,48 y 43.912€ por AVAC en función del horizonte temporal escogido (vida del paciente o cinco años, respectivamente) y en el trabajo de Paulden *et al.* 2013 Mammamprint® resultó una alternativa que dominaba a *Adjuvant! Online*.

CONCLUSIONES

MAMMAPRINT®

- El MammaPrint® es un factor pronóstico independiente en cáncer de mama precoz. No hay evidencia de su capacidad predictiva en pacientes con cáncer ER positivo tratados con tamoxifeno.
- La clasificación del riesgo de los pacientes según MammaPrint® y los índices clínico-patológicos han mostrado entre un 27%-48% de discrepancias.
- La prueba genómica ha reducido entre el 8% y el 20% el número de pacientes considerados de alto riesgo en comparación con el índice clínico-patológico *Adjuvant! OnLine*.
- MammaPrint® modificaba la decisión del tratamiento adyuvante en pacientes ER-positivo, HER2-negativo en el 18-29% de los casos, dependiendo de los índices clínico-patológicos utilizados.

- Las evaluaciones económicas incluidas, aunque son pocas y con limitaciones, indicaron que es una alternativa eficiente frente a otras alternativas y frente a Oncotype DX®, especialmente por la quimioterapia evitada.

ONCOTYPE DX®

- Oncotype DX® es un factor pronóstico y predictivo en cáncer de mama ER-positivo tratados con tamoxifeno.
- Se ha incrementado la utilización en los últimos años de Oncotype DX® en la práctica clínica para la categorización de los pacientes por riesgo de recaída.
- Oncotype DX® modificaba la decisión de tratamiento adyuvante en el 30-32% de los casos. El cambio es mayoritariamente de tratamiento combinado hormonoquimioterápico a hormonoterápico por lo que la prueba suponía una reducción del uso de la quimioterapia adyuvante.
- El impacto de la prueba sobre la decisión del tratamiento adyuvante parece ser mayor en pacientes con afectación nodular que en pacientes sin nódulos afectados.
- Las evaluaciones económicas incluidas, mostraron también que este test puede considerarse eficiente frente a las técnicas habituales.
- Es necesario esperar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, MINDACT y TAYLORx, que actualmente se están llevando a cabo para poder establecer la utilidad clínica de las dos pruebas genómicas, aunque dichas pruebas, MammaPrint® y Oncotype DX®, se están ya utilizando en la práctica clínica modificando la decisión sobre el tratamiento adyuvante.

RECOMENDACIONES

Hasta conocer la evidencia que puedan aportar los ensayos clínicos aleatorizados MINDACT y TAYLORx sobre la utilidad clínica del MammaPrint® y del Oncotype DX®, respectivamente:

Podría considerarse la recomendación de la prueba Oncotype DX® en la ayuda a la decisión terapéutica cuando existan dudas sobre la prescripción de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, ER-positivo, HER2-negativo, sin afectación ganglionar y con un riesgo intermedio de recurrencia según los índices clínico-patológicos convencionales. Se recomendaría la elaboración de un registro que recoja la información de la utilización del Oncotype DX® en dicha población con el fin de aportar evidencia sobre su utilidad concreta en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

No se recomendaría el MammaPrint® para su uso de forma generalizada en el SNS al considerar que su utilidad clínica y su uso adecuado se encuentran aún en periodo de investigación, si bien los pocos estudios de evaluación económica muestran que podría ahorrar costes. Se recomendaría su utilización siempre y cuando se realice dentro de un estudio de investigación.

Executive summary

Title: Prognostic genomic tests in early breast: Mammaprint® and Oncotype DX®

Authors: Isabel M. Martínez-Férez, Sergio Márquez-Peláez, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo.

BACKGROUND AND JUSTIFICATION

Breast cancer is a heterogeneous disease both the biological and clinical aspect. The assessment of disease progression (prognosis), and the likely response to therapy (prediction) has become important aspects for stratification or classification of breast cancer patients. These aspects facilitate decision-making on the most appropriate adjuvant treatment with the ultimate goal of increasing breast cancer survival. Gene expression tests, 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX®) and 70-gene prognosis-signature (MammaPrint®), are designed to estimate the recurrence risk of disease, and/or predict the response to adjuvant therapy in early breast cancer (EBC). They would allow the classification of patients into different genetic subtypes that could be treated individually, providing a more personalized care and improving the chemotherapy targeting.

OBJECTIVE

The aim of this study was to assess the efficacy and clinical utility of Oncotype DX® and MammaPrint®, as prognostic and/or predictive tests of breast cancer, and their efficiency and impact on adjuvant therapy recommendations.

METHODOLOGY

A systematic review of the literature, following the recommendations made by the PRISMA statement (Urrutia and Bonfill, 2010) was carried out. A literature search focused on identifying both systematic reviews and evaluation reports on the CRD database (Centre for Reviews and Dissemination) and the Cochrane Library was conducted. In addition, the following databases were consulted: MEDLINE (via OVID), EMBASE and SCI-EXPANDED (Science citation index expanded), PREMEDLINE using PubMed and Web of Science until May 2013. Others consulted sources were Tripdatabase, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) and the network of Spanish Agencies of Health Technology Assessment (AUnETS). The lite-

rature search was completed with a secondary review of the bibliographies of retrieved articles. A critical reading of studies was carried out to estimate the quality of their evidence. A qualitative synthesis of the data was performed, due to the heterogeneity of the studies and the risk of bias was not adequate performing a meta-analysis.

RESULTS

To evaluate the efficacy and clinical utility of the two genomic testing, a systematic review released in 2011 and 19 references published later were included. Notwithstanding the limitations of selected studies, the evidence showed that the MammaPrint® was an independent prognostic factor for early breast cancer, however convincing evidence for its predictive ability in ER-positive cancer patients treated with tamoxifen was not found. Whereas, the evidence on the Oncotype DX® genomic test indicated that it was a predictive and prognostic factor in patients with ER-positive breast cancer treated with tamoxifen. In general, both tests have classified fewer patients at high risk of recurrence than at low risk compared with clinicopathological parameters; which highlighted discrepancies between genomic tests and conventional clinicopathological criteria. The MammaPrint® reduced from 8 % to 20 % the number of patients considered at high risk according to Adjuvant! OnLine, the classification of a smaller number of high-risk patients has resulted in a reduction of chemotherapy. Oncotype DX® showed a net reduction from 10% to 19% of chemotherapy recommendation. Both genomic tests showed an impact on clinical decision making for adjuvant therapy and the 30-32% and 18-29% of ER-positive, HER2-negative breast cancer patients had a change in the adjuvant therapy recommendations after the Oncotype DX® and MammaPrint® test, respectively. No well-designed studies were identified that will provide conclusive data for the clinical utility of the tests.

To evaluate efficiency, a systematic review published in May 2013 and 4 recent studies were included. The evidence showed that both genetic tests were cost saving or cost effective versus conventional approaches (under the common thresholds of cost per QALY), and MammaPrint® was dominant *versus* Oncotype DX® in the three studies with a direct comparison.

CONCLUSIONS

- The MammaPrint® is an independent prognosis factor in EBC, but there is insufficient evidence of its predictive ability in patients with ER-positive cancer treated with tamoxifen.
- The discordance rate between MammaPrint® and clinicopathological parameters was 27%-48%. The use of MammaPrint® reduced the proportion of high risk patients as classified by AOL by 8%-20%
- In ER positive patients, HER2 negative MammaPrint® would change the decision of adjuvant therapy in 18-29% of cases.
- Oncotype DX® is a prognostic and predictive factor in ER-positive breast cancer treated with tamoxifen and the use of Oncotype® has been increased during the last years.
- The Oncotype DX® modified the decision of adjuvant therapy in 30-32% of cases. The predominant change was from a combined adjuvant chemohormonal therapy to a hormonal therapy alone; so Oncotype DX® meant a reduction of adjuvant chemotherapy. The test impact on decision-making could be greater in patients with node-positive than in patients with node-negative.

RECOMMENDATIONS

Although their clinical utility and so their potential benefits in breast cancer remain unclear:

- Oncotype DX® could help on therapeutic decision making when there are doubts about prescribing chemotherapy in patients with EBC, ER+, HER2-, LN- and clinical intermediate risk of recurrence.
- MammaPrint® is still considered under research.
- The majority of the economic evaluations found that using gene expression profiling to guide adjuvant therapy was cost saving or cost effectiveness.

1. Introducción

El cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado en las mujeres, con aproximadamente 1.151.000 nuevos casos al año (22,7% del total de la población femenina). Considerando ambos sexos es el tipo de tumor más frecuente en el mundo después del cáncer de pulmón. Su incidencia aumenta en los países con mayor nivel económico y es la segunda causa de mortalidad relacionada con el cáncer en las mujeres. (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005).

En España se diagnostican alrededor de 16.000 nuevos cánceres de mama al año, lo que representa casi el 30 % de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. Toda técnica o terapia destinada a esta enfermedad tiene gran impacto en salud al afectar a un número tan elevado de pacientes (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005).

El cáncer de mama es una patología muy heterogénea tanto en el aspecto biológico como en el clínico, por lo que la valoración por parte del clínico de la evolución de la enfermedad (prognosis) y de la probable respuesta del paciente al tratamiento (predicción) se ha convertido en aspectos de gran importancia para la estratificación o clasificación de los pacientes con el fin de facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento más adecuado. Así en este campo se han ido identificando posibles marcadores moleculares y/o características de la enfermedad que han pasado a ser considerados factores pronóstico o riesgo de la enfermedad y que se han utilizado para la elaboración de los denominados índices pronóstico.

Hasta el momento los índices usados en el pronóstico del cáncer de mama (*NCCN guidelines*, *St. Gallen Expert Criteria*, *Adjuvant! Online*, *Nottingham Prognostic Index*) y desarrollados para tomar decisiones sobre los tratamientos a seguir, están basados en factores de riesgo como edad de la paciente, menopausia, comorbilidades, tamaño y grado del tumor, afectación de los nódulos linfáticos, receptores hormonales (ER/PG) y receptores HER2. El valor pronóstico de estos métodos clínico-patológicos es muy limitado.

El desarrollo de las técnicas de biología molecular ha permitido estudiar las características moleculares de la enfermedad. Estos estudios han mostrado la expresión diferencial de determinados genes en tejidos sanos y tejidos tumorales. Los análisis moleculares de la expresión genética han abierto una nueva vía de conocimiento en el complicado comportamiento de las células cancerosas, al identificar posibles genes asociados al comporta-

miento de las células tumorales. Entre las técnicas moleculares de expresión génica se encuentran los *microarrays* y la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa a tiempo real); de hecho la incorporación de la técnica de *microarrays* en la práctica clínica ha llevado a la caracterización molecular del cáncer de mama permitiendo una clasificación del mismo más precisa. Esta clasificación ha establecido varios subtipos moleculares que se han ido asociando a determinadas características clínicas y a la capacidad de respuesta a las terapias adyuvantes. Se ha definido 3 subtipos moleculares principales de cáncer de mama (tabla 1) (Schnitt, 2010).

Tabla 1: Clasificación molecular del cáncer invasivo de mama (Schnitt, 2010)			
	Subtipos moleculares		
	Luminal	HER2	Basal
Perfil de expresión génica	ER (+) y/o PR (+) y otros genes asociados. Tipo A: HER2 (-) Tipo B: HER2 (+)	HER2 (+) ER (-) / PR(-)	HER2 (-) / ER (-) / PR(-) CK (+) EGFR (+)
Características Clínicas	70% de los cánceres invasivos Luminal B tiende a ser de grado histológico mayor que el tipo A	15% de los cánceres invasivos En muchos casos tumores de grado histológico alto y nódulos afectados	15% de los cánceres invasivos Se denomina triple negativo Más frecuente en mujeres afroamericanas
Respuesta a tratamiento	Responden a terapia hormonal. Respuesta variable a quimioterapia (mayor respuesta en el tipo B). El tipo A tiene mejor pronóstico que el B	Responden a trastuzumab y a quimioterapia basada en antraciclina	No responde a terapia hormonal ni a trastuzumab
Pronóstico	Bueno	Generalmente malo	Generalmente malo

Las nuevas técnicas moleculares han propiciado el desarrollo de pruebas genómicas de carácter pronóstico y/o predictivo en cáncer diseñadas para estimar el riesgo de recurrencia a distancia de la enfermedad, y/o predecir con la mayor precisión posible la respuesta a la terapia adyuvante. Estas pruebas genómicas, por lo tanto, permitirían la estratificación o clasificación de los pacientes en diferentes subtipos genéticos que podrían recibir un tratamiento de manera individualizada y más adecuada a cada uno de ellos.

Actualmente varias de estas pruebas pronóstico están siendo comercializadas e introducidas en la práctica clínica. La actualización y valora-

ción de la evidencia sobre su eficacia y su utilidad clínica es vital para su posible implantación en el SNS. La realización de estos test genéticos en la población diana para la que están diseñados permitiría tal como se ha mencionado anteriormente hacer una predicción de manera individualizada del riesgo de recurrencia de la enfermedad; lo que ayudaría a la toma de decisiones del tratamiento adyuvante más adecuado en dichas pacientes con el objetivo último de aumentar la supervivencia de cáncer de mama. Estas pruebas genómicas consisten básicamente en la detección y cuantificación de la expresión de una serie de genes que se expresan de manera diferencial en pacientes con cáncer y en personas sanas. Los listados de genes que se han seleccionado en estas pruebas y que se expresan de manera específica en determinadas condiciones denominan perfiles de expresión génica o firmas (signature) (Marchionni *et al.*, 2008). Estas pruebas incluyen genes que están involucrados en el ciclo celular, invasión, metástasis y la angiogénesis relacionada con el cáncer de mama (Manjili *et al.*, 2012). Dentro de estas pruebas genómicas se encuentran el MammaPrint® y el Oncotype DX®, ambas utilizadas a nivel clínico. En el caso de MammaPrint® el test analiza la expresión de 70 genes relacionados con el cáncer, por su parte, el Oncotype DX® analiza la expresión de 21 genes, 16 de ellos relacionados con el cáncer y 5 genes que se utilizan como referencia no relacionados con el cáncer. Ambas pruebas solamente tienen en común la expresión de un gen (Kim & Paik, 2010).

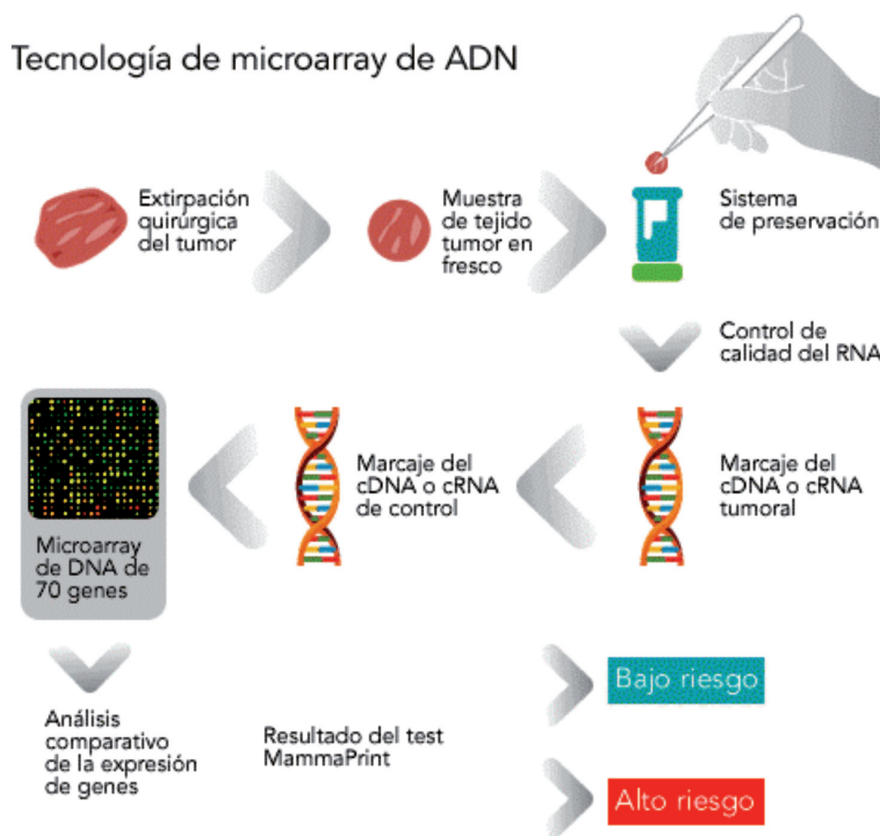
La prueba Oncotype DX® se desarrolló específicamente como prueba pronóstico y predictiva para valorar el beneficio de la quimioterapia en mujeres con cáncer de mama ER-positivo, sin nódulos afectados y tratadas con tamoxifeno, y actualmente se está ampliando su utilización como prueba predictiva de la respuesta a quimioterapia en mujeres con nódulos afectados (Albain *et al.*, 2010). Por el contrario, la prueba MammaPrint® se desarrolló como una prueba pronóstica general para mujeres con cáncer de mama premenopáusicas sin tratamiento y en el momento de desarrollo inicial no se valoró su papel como un marcador predictivo de la respuesta al tratamiento (Kim & Paik, 2010).

1.1 MammaPrint®

El MammaPrint® es una prueba de expresión genética diseñada para evaluar o pronosticar el riesgo de recidiva o mortalidad en mujeres con estadios tempranos de cáncer de mama que han sido intervenidas previamente mediante cirugía conservadora o mastectomía. La población diana para la que se diseñó en principio esta prueba estaba formada por mujeres menores de 61 años con cáncer de mama en estadios I ó II tanto ER-positivo como ER-negativo sin afectación ganglionar y con tumores de tamaño < 5cm.

El test MammaPrint® mide el nivel de expresión de cada uno de los 70 genes seleccionados en una muestra de tumor de cáncer de mama obtenida quirúrgicamente. La medida de la actividad génica se realiza analizando los ARNm de las células tumorales. La prueba está basada en la tecnología de micromatrices o microarray. Para ello se marcan los ARNm obtenidos de las células tumorales de las pacientes y se hibridan con secuencias de ADN de genes conocidos sobre un chip microarray comercial. Como se ha mencionado previamente, el test utiliza 70 genes relacionados con el cáncer.

Figura 1. Análisis de expresión génica mediante microarrays del MammaPrint® (Ferrer inCode).



Una vez realizada la prueba, mediante un algoritmo, se asigna una puntuación que permite determinar si la paciente presenta bajo o alto riesgo de recaída y desarrollo de metástasis a 10 años sin tratamiento adyuvante, o lo que es lo mismo si la paciente presenta buen o mal pronóstico.

El MammaPrint® fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en febrero del 2007 como *First cleared in vitro diagnostic multivariate index assay (IVDMIA) device* (primera prueba in vitro diagnóstica basada en ensayo de índice multivariante). Según la FDA, este test está indicado para pacientes menores de 61 años con cáncer de mama en estadios tempranos (sin afectación de nódulos linfáticos, tumores < 5cm, estadios 1-2).

La FDA recoge que los resultados de esta prueba deben ser usados como marcador pronóstico, junto con otros índices clínico-patológicos. Sin embargo, no recomienda su uso para predecir o detectar respuesta a terapias o ayudar a la selección de la terapia óptima de las pacientes.

1.2 Oncotype DX®

Esta prueba genómica se basa en la tecnología de RT-PCR (proceso de transcripción inversa seguida de PCR a tiempo real). Esta tecnología permite la cuantificación de secuencias de ADNc amplificadas en la PCR a partir de moléculas de ARNm, lo que refleja el nivel de expresión de los genes analizados. Para el análisis genético se utiliza tejido preservado en parafina y aunque en este tipo de muestra el ARN se fragmenta, el índice relativo de ARN entre genes no cambia. Esta característica permite que mediante la técnica de RT-PCR se pueda medir la expresión de la mayoría de los genes (en relación con un conjunto de genes de referencia).

Oncotype DX® está indicado en mujeres con cáncer de mama ER-positivo, HER-2-negativo y sin afectación de los nódulos linfáticos (ER+, HER2- y NL-) tratadas con tamoxifen. Los 16 genes relacionados con cáncer analizados en Oncotype DX® son: Ki-67, STK15, Survivina, CCNB1, MYBL2, MMP11, CTSL2, GRB7, HER2, GSTM1, CD68, BAG1, ER, PGR, BCL2, SCUBE2. Por su parte los 5 genes de referencia estudiados en la prueba son: ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC.

El análisis de la expresión de los 21 genes de la prueba asigna un índice de recurrencia (*recurrence score*) al cáncer de mama. Este índice es un número entre 0 y 100 que corresponde a una probabilidad específica de experimentar recurrencia del cáncer dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico inicial. Cuanto más bajo sea el índice, menos probabilidades de recurrencia tiene el cáncer. Por el contrario, a mayor valor del índice de recurrencia mayor es la probabilidad de recurrencia de la enfermedad. Además del valor pronóstico de la prueba, Oncotype DX® también se considera una prueba predictiva que aporta información sobre la respuesta esperada a tratamiento. Así, el índice de recurrencia permite valorar la probabilidad que tiene el paciente de beneficiarse de la quimioterapia. Las puntuaciones de los índices de la prueba se engloban dentro de tres grupos:

- Índice de recurrencia menor a 18: sugiere poco riesgo de recurrencia. El beneficio de la quimioterapia probablemente sería limitado y no justificaría los riesgos de los efectos secundarios.
- Índice de recurrencia entre 18 y 31: indica un riesgo de recurrencia “intermedio”. No se ha comprobado si los beneficios de la quimioterapia justifican los riesgos de los efectos secundarios.
- Índice de recurrencia mayor a 31: indica un alto riesgo de recurrencia y los beneficios de la quimioterapia probablemente superen los riesgos de los efectos secundarios.

Los resultados de la prueba proporcionan el índice de recurrencia y estiman la probabilidad de recidiva de la enfermedad a los 10 años según los datos procedentes de los pacientes incluidos en los estudios de validación (figura 2).

Figura 2. Gráfica con el resultado de la prueba de Oncotype DX® (*Genomic Health, Inc.*)

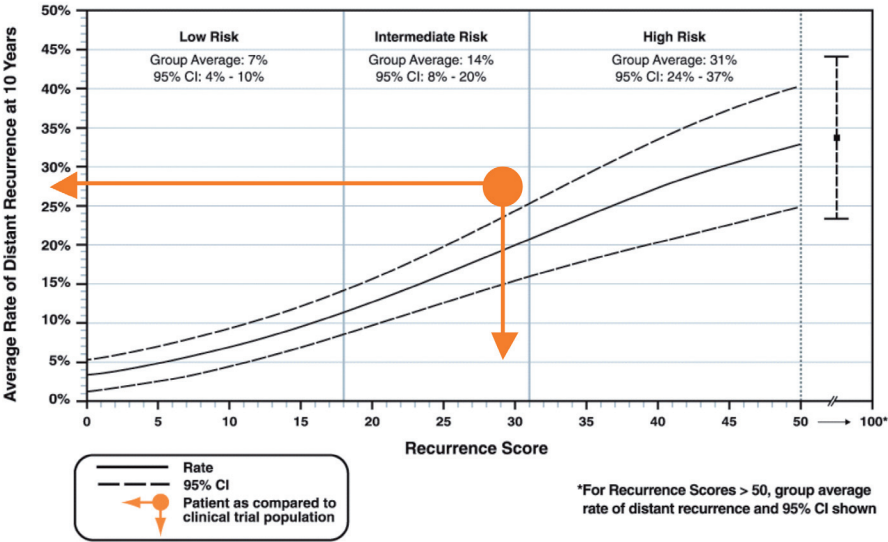


Tabla 2: Características de las pruebas genómicas MammaPrint® y Oncotype DX®

	MammaPrint® (Agendia)	Oncotype DX® (Genomic Health™)
Genes analizados	70	21
Técnica analítica	Micromatrices o <i>Microarray</i>	qRT-PCR
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
Indicación	Mujeres menores de 61 años con cáncer de mama en estadios I ó II tanto ER-positivo como ER-negativo sin afectación ganglionar y con tumores < 5cm	Mujeres con cáncer de mama ER-positivo, HER-2-negativo y sin afectación de los nódulos linfáticos tratadas con tamoxifeno
Medida de resultado	Metástasis a 10 años sin tratamiento adyuvante	Metástasis a 10 años tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno
Resultado prueba	Resultado dicotómico: buen pronóstico o mal pronóstico	Resultado continuo: Puntuación de recurrencia
Aplicación clínica	Pronóstica	Pronóstica/Predictiva
FDA	Aprobado	No presentado

En estas pruebas pronóstico basadas en la expresión génica es importante establecer y definir la validez analítica y la validez clínica de la prueba así como su utilidad clínica. En los casos concretos en los que se centra este informe estas propiedades vienen definidas de la siguiente forma:

La validez analítica haría referencia a la exactitud o precisión de la medida de interés así como de su fiabilidad, que en estos casos sería la identificación y cuantificación de los ARNm específicos de las células tumorales.

La validez clínica se correspondería a la capacidad de la prueba para identificar de forma precisa y fiable a los pacientes y para predecir los resultados clínicos de interés. Normalmente, se presenta en términos de sensibilidad y especificidad clínica.

La utilidad clínica indicaría el balance entre los beneficios y riesgos asociados a la realización de la prueba valorando si el uso de la prueba supondría una mejora de los resultados clínicos y/o una ayuda a la toma de decisiones en el manejo clínico de los pacientes, frente a no usarla.

Generalmente, una gran parte de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadio temprano es susceptible de recibir quimioterapia como tratamiento adyuvante. Estas nuevas pruebas genómicas permitirían

obtener un resultado de fácil interpretación y que podría ayudar al profesional clínico en la decisión del tratamiento adyuvante más adecuado a cada paciente, facilitando una atención médica personalizada. La utilización de estas pruebas ayudaría a la identificación de aquellas pacientes con un bajo riesgo de recidiva, en las que se podría prescindir del tratamiento de quimioterapia adyuvante evitando en este grupo de pacientes los efectos adversos asociados a dicha terapia, y por otra parte, a las pacientes con alto riesgo de recidiva que podrían beneficiarse de la quimioterapia adyuvante.

Las pruebas de expresión génica abren una nueva era en el campo de predictores de enfermedades, si bien, es necesario evaluar críticamente la evidencia científica de su validez para poder ser usadas a la hora de tomar decisiones clínicas, ya que existe un desfase natural entre la velocidad a la que se desarrollan las herramientas genéticas y el establecimiento de su utilidad clínica.

Este informe ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía bajo petición de la Dirección General de la Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia perteneciente al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Objetivo

Valorar la eficacia, utilidad clínica y eficiencia económica de las pruebas genómicas MammaPrint® y Oncotype DX® como pruebas pronóstico y/o predictivas del cáncer de mama frente a los índices pronósticos convencionales de carácter clínico-patológico.

2. Material y métodos

2.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA (Urrutia y Bonfill, 2010) sobre la eficacia, utilidad clínica y eficiencia económica de las pruebas genómicas MammaPrint® y Oncotype DX® para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama.

2.2 Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar en primer lugar estudios de síntesis como revisiones sistemáticas e informes de evaluación (HTA) en la base de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) y de la biblioteca Cochrane hasta mayo del 2013. 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* hasta mayo del 2013. Estas búsquedas se complementaron con la consulta en *TRIPdatabase*, en el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y en la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas (AUnETS). Las estrategias diseñadas para estas búsquedas se muestran en el anexo 1 y 2. Las búsquedas se han realizado de forma independiente para cada prueba genómica.

Además, la búsqueda bibliográfica se completó con una revisión secundaria de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias antes descritas y búsqueda manual en sitios web de congresos relacionados con la materia.

2.3 Selección de artículos relevantes

Los artículos con información relevante para los objetivos de este informe se seleccionaron siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión se establecieron con base en:

- **Población:** pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos.
- **Intervención:** las pruebas genómicas MammaPrint® u Oncotype DX®.
- **Comparación:** con cualquier índice pronóstico clínico-patológico utilizado en la práctica clínica (ej. Índice pronóstico de Nottingham, *St. Gallen Expert Criteria*, *Adjuvant! OnLine...*).
- **Resultados:**
 - o Recurrencia de la enfermedad.
 - o Mortalidad.
 - o Cambios en la terapia asignada.
 - o Calidad de vida relacionada con la salud: SF-36, EORTC...
 - o Para evaluar la eficiencia económica se consideraron resultados de costes comparados, costes evitados, coste por año de vida y coste por año de vida ajustado por calidad.
- **Diseño:** Estudios de síntesis basados en la evidencia como revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias (HTA) y guías de recomendaciones. Estudios clínicos con cualquier tipo de diseño que actualizaran la evidencia recogida en los estudios de síntesis. En los casos de la existencia de varias RS, informes de evaluación o guías de recomendaciones sobre el tema con las mismas indicaciones e intervenciones, se incluiría la más reciente de mayor calidad, de esta manera se evitaría la redundancia de información. Evaluaciones económicas completas tipo análisis de minimización de costes, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad y análisis coste-beneficio.

Se han incluido estudios sin límite de idioma

Criterios de exclusión de los artículos:

- Estudios que comparen las pruebas genómicas (MammaPrint® u Oncotype DX®) con índices no habituales en la práctica clínica o con otras pruebas genómicas de carácter pronóstico.
- Estudios que no presentasen datos desagregados.
- Estudios a propósito de un caso.
- Para la evaluación de la eficacia se excluyeron las comunicaciones a congresos.
- Publicaciones como cartas, editoriales, revisiones no sistemáticas y todas aquellas que no incluyeran estudios originales sobre el tema.

2.4 Evaluación de la calidad y síntesis de datos

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.

En las revisiones sistemáticas, la evaluación de la calidad se realizó siguiendo los criterios descritos en la guía AMSTAR (Shea *et al.*, 2009), 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. 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.

La validez interna de los ensayos clínicos se ha evaluado aplicando los criterios establecidos en la guía CASPe [disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>].

La calidad de los **ensayos clínicos**, valorada en función a su validez interna, se ha establecido puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas de las 6 primeras preguntas recogidas en la guía CASPe de las cuales las 3 primeras son fundamentales y las otras 3 de detalle. La valoración general de la calidad de cada estudio se ha resumido de la siguiente forma: calidad buena: 6; calidad moderada: 5-4 y calidad baja: ≤ 3 .

La calidad de las evaluaciones económicas se valoró mediante la guía CASPe específica para análisis de evaluación económica (Anexo 4), disponible también en la web indicada anteriormente.

2.5 Nivel de evidencia

Los niveles de evidencia se establecieron siguiendo los criterios definidos por la SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). Estos criterios están basados en el tipo de diseño del estudio y en el riesgo de sesgos que pueda presentar cada estudio en concreto. La escala está disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.

2.6 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 *a priori*. Se ha realizado una síntesis cualitativa de los datos de los estudios incluidos, ya que debido a la heterogeneidad de los estudios y al riesgo de sesgos de los mismos no se consideró adecuada la realización de un metanálisis.

3. Resultados de eficacia y utilidad clínica

3.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica inicial de estudios de síntesis en bases de referencias especializadas permitió identificar un total de 10 informes de evaluación de tecnologías y una revisión sistemática. Los informes identificados se englobaban en dos grupos: por un lado, informes de Síntesis de Evidencia (SE) de los que se identificaron un total de 6 y por otro lado, informes de Evaluación de Tecnologías (HTA) de los que se identificaron 4. Los Informes de Síntesis de evidencia se correspondían a documentos que recopilaban la información disponible mientras que los segundos además de recoger la evidencia disponible realizaban una valoración de la calidad de la misma así como una contextualización de la tecnología y recomendaciones basadas en dicha evidencia. La revisión sistemática identificada ha sido la elaborada por Ward *et al.*, 2011 y editada por la *School of Health and Related Research (ScHARR)*, University of Sheffield. Todos estudios de síntesis identificados así como las principales características de los mismos se muestran en el anexo 3.

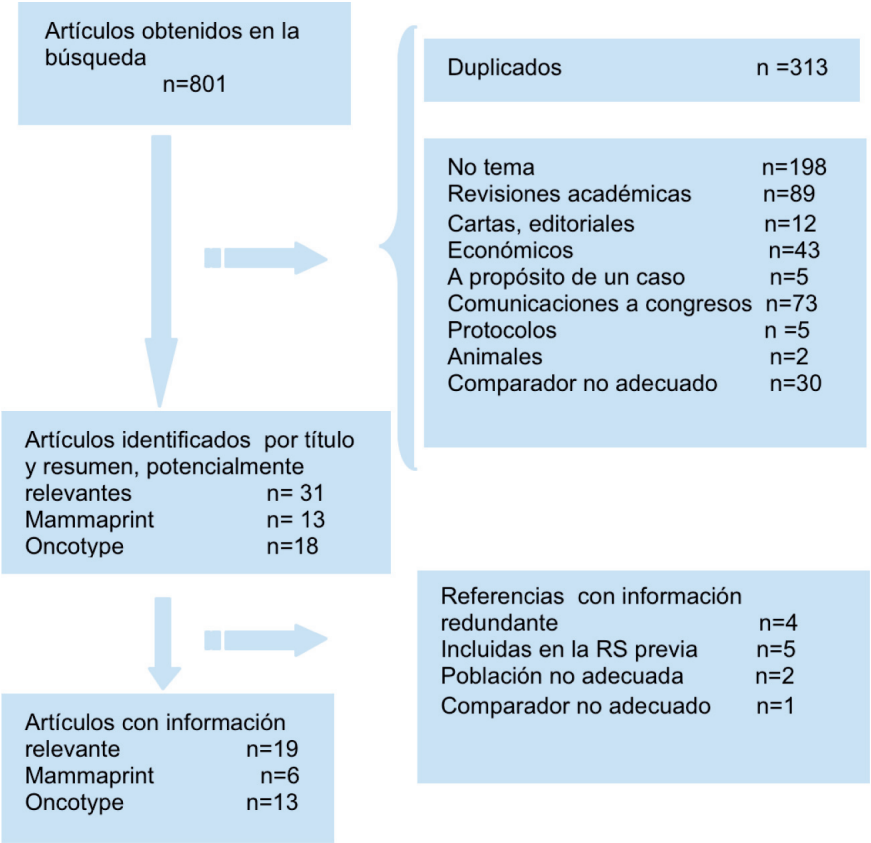
Tanto los informes de evaluación identificados como la revisión de Ward *et al.*, 2011 actualizaban la revisión sistemática realizada en 2008 por Marchionni y/o la revisión sistemática Smartt *et al.*, 2010, que recogían la información disponible hasta los años 2007 y 2009 respectivamente.

La revisión sistemática de Ward *et al.*, 2011 ha sido utilizada como documento de evaluación de la evidencia por el NICE para la elaboración de un Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias que está en fase de preparación y que tiene como fecha prevista de publicación septiembre del 2013. Dada la buena calidad de esta RS se ha incluido en este informe al ser la más reciente, excluyendo los demás informes de evaluación para evitar redundancia de información, y se ha realizado una búsqueda en las principales bases de referencias con el fin de incorporar la evidencia publicada procedente de estudios primarios desde la fecha de búsqueda recogida en dicha revisión (mayo de 2011) hasta la actualidad.

Las estrategias de búsqueda realizada en las bases de referencias para identificar estudios publicados con posterioridad a mayo 2011 permitieron identificar un total de 801 referencias.

Una vez eliminadas las 311 referencias duplicadas encontradas en varias de las bases de datos a la vez, se procedió a la lectura del título y del resumen del resto de las referencias. Tras este primer filtrado se seleccionaron para su lectura a texto completo un total de 31 referencias con información potencialmente relevante sobre el tema para la valoración de la eficacia y utilidad clínica. El diagrama de flujo de las referencias hasta llegar a la selección definitiva de los estudios relevantes incluidos en la revisión sistemática se muestra en la figura 3.

Figura 3. Diagrama de flujo de selección de referencias correspondientes a la actualización de la revisión sistemática del 2011 en la evaluación de eficacia y utilidad clínica.



Los 20 estudios con información relevante que finalmente se han incluido en esta revisión sistemática para valorar la eficacia y utilidad clínica se muestran en la tabla 3:

Tabla 3. Estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Tipo de estudio	Prueba genómica
Ward <i>et al.</i> , 2011	Revisión sistemática	MammaPrint®, Oncotype DX®
Rutgers <i>et al.</i> , 2011	Pilotaje (ECA-MINDACT)	MammaPrint®
Drukker <i>et al.</i> , 2013	Estudio prospectivo	MammaPrint®
Hartmann <i>et al.</i> , 2012	Estudio prospectivo	MammaPrint®
Kok <i>et al.</i> , 2012	Serie de casos retrospectiva	MammaPrint®
Saghatchian <i>et al.</i> , 2012	Serie de casos retrospectiva	MammaPrint®
Torrise <i>et al.</i> , 2013	Serie de casos prospectiva	MammaPrint®
Albanell <i>et al.</i> , 2012	Serie de casos prospectiva	Oncotype DX®
Gerson Cwilich <i>et al.</i> , 2012	Serie de casos prospectiva	Oncotype DX®
Davidson <i>et al.</i> , 2013	Serie de casos prospectiva	Oncotype DX®
Eirmann <i>et al.</i> , 2013	Serie de casos prospectiva	Oncotype DX®
Geffen <i>et al.</i> , 2011	Serie de casos retrospectiva	Oncotype DX®
Lee & Shen, 2011	Serie de casos retrospectiva	Oncotype DX®
Partin & Mamounas, 2011	Serie de casos retrospectiva	Oncotype DX®
Oratz <i>et al.</i> , 2011	Descriptivo	Oncotype DX®
Hassett <i>et al.</i> , 2012	Serie de casos retrospectiva	Oncotype DX®
Malo <i>et al.</i> , 2012	Serie de casos retrospectiva	Oncotype DX®
Markopoulos <i>et al.</i> , 2012	Serie de casos retrospectiva	Oncotype DX®
Schneider & Khalil, 2012	Serie de casos retrospectiva	Oncotype DX®
Biroschak <i>et al.</i> , 2013	Serie de casos retrospectiva	Oncotype DX®

3.2. Resultados de MammaPrint®

3.2.1 Descripción de los estudios y evaluación del riesgo de sesgo

Revisiones sistemáticas

La revisión sistemática de Ward *et al.*, 2011 y editada por la *School of Health and Related Research (ScHARR)*, *University of Sheffield* tenía como objetivo valorar la efectividad clínica y el coste-efectividad de 6 pruebas de expresión genómica y 3 pruebas inmunohistoquímicas (expresión de proteínas). Las pruebas correspondientes a perfiles de expresión génica fueron el ensayo Randox (*Randox Laboratories*); MammaPrint® (*Agendia*); Blueprint (*Agendia*); ensayo de expresión del gen PAM50 (*ARUP Laboratories Inc.*); Oncotype DX® (*Genomic Health*) y Breast Cancer Index 11 (*Biotheranos-*

tics). Las pruebas basadas en la expresión de proteínas valoradas en la revisión fueron: IHC4, Mammostrat (Clariant) y NPI plus (NPI+) (University of Nottingham).

Tal como se ha mencionado con anterioridad esta RS ha realizado una actualización de las revisiones sistemáticas realizada por Marchionni *et al.*, 2008 y por Smartt *et al.*, 2010 que recogían la información disponible hasta los años 2007 y 2009 respectivamente.

La revisión incluía una búsqueda exhaustiva de referencias al incluir 9 bases de datos electrónicas así como la revisión de las bibliografías de los estudios identificados. Las principales limitaciones metodológicas fueron que tanto la selección de estudios como la extracción de datos y la valoración de la calidad de la evidencia no fue realizada de manera independiente por dos revisores sino fue realizada por un revisor y verificada de forma independiente por otro revisor, aunque las discrepancias se solventaron por acuerdo o por un tercer revisor en caso de necesidad. Las características metodológicas de la revisión sistemática se describen en la tabla 4.

Se ha considerado que esta revisión presentaba una calidad metodológica alta tras su evaluación mediante el cuestionario AMSTAR para revisiones sistemáticas y metanálisis. Si bien por el tipo de estudios que recoge aportaba un nivel de evidencia 3. La revisión recoge evidencia de estudios en su mayoría de análisis retrospectivo y valora el riesgo de sesgo de los estudios como moderado.

Estudios prospectivos

El estudio RASTER (Drukker *et al.*, 2013) ha sido el primer estudio publicado sobre MammaPrint® de carácter prospectivo con datos sobre variables clínicas. Hasta la publicación de este estudio la evidencia disponible sobre la prueba procedía de series de casos retrospectivas.

El grupo publicó con anterioridad (Bueno-de-Mesquita *et al.*, 2007) los resultados sobre la viabilidad de la implementación de la prueba MammaPrint® en el sistema sanitario holandés, en este segundo artículo los autores han mostrado los resultados de las variables clínicas de los pacientes reclutados a los 5 años de seguimiento. La población de estudio estaba formada por pacientes de edad comprendida entre 18-61 años, diagnosticados histológicamente con adenocarcinoma invasivo de mama unilateral, unifocal y operable (cT1-3N0M0). Las variables estudiadas fueron:

- DRFI: intervalo libre de recurrencia a distancia a los 5 años (incluyendo recurrencia y muerte)

- OS: supervivencia global
- DDFS: supervivencia libre de recurrencia a distancia.

Los autores mediante el método Kapland-Meier han descrito la supervivencia de los diferentes grupos de riesgo analizados tras un seguimiento de 5 años.

Se trata de un estudio prospectivo con una población total grande y multicéntrico, aunque las limitaciones metodológicas del mismo que afectan a su validez interna impiden la generalización de los resultados. El estudio presentaba una gran heterogeneidad en cuanto a la población estudiada así como a los tratamientos utilizados. La falta de aleatorización no permite controlar los posibles factores de confusión a la hora de interpretar los resultados.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN el estudio presentaba un nivel de evidencia 2- (Estudio de cohortes o caso-control con riesgo de confusión o sesgo).

Estudio de Rutgers *et al.*, 2011 (Ensayo MINDACT).

El artículo presentaba los resultados correspondientes a la fase de pilotaje del ensayo clínico aleatorizado en fase III MINDACT. Este ECA que se está realizando en la actualidad y que incluye 6.600 pacientes tiene como objetivo verificar si utilización de la prueba genética asigna de la manera más adecuada el grado de riesgo de recurrencia de los pacientes reduciendo entre un 10-20% el número de pacientes que recibe quimioterapia adyuvante. Además el estudio pretende responder a otras dos preguntas una sobre el régimen de QT adyuvante no basada en antraciclina y otra para comparar las estrategias de conmutación de la terapia endocrina adyuvante. Para ello en el estudio se procederá a clasificar a los pacientes mediante MammaPrint® y mediante características clínico-patológicas según una versión modificada del programa AOL en la que se incluía además el estado HER2. El ECA es complejo por lo que se planteó la realización de un pilotaje con los primeros 800 pacientes recogidos con el fin de comprobar la viabilidad del estudio.

En este estudio de pilotaje, se han recogido los resultados sobre viabilidad del ECA y se han mostrado los casos de discrepancias entre los índices utilizados, así como los pacientes asignados a los distintos tratamientos, aunque no aportaba datos sobre variables finales en salud.

El diseño del estudio descrito de forma detallada en Bogaerts *et al.*, 2006 es de una calidad metodológica buena aunque no se puede valorar el estudio en sí al no disponer de la información necesaria ya que está actualmente en realización y sólo han mostrado la viabilidad del diseño.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN el estudio presentará una vez finalizado un nivel de evidencia 1+ (ECA bien realizado con bajo riesgo de sesgo).

Estudio de Hartmann *et al.*, 2012.

Es un estudio prospectivo si bien la población del mismo no se ajusta a la población diana para la que estaba indicada la prueba genética. En este estudio se ha analizado el valor pronóstico del MammaPrint® en mujeres mayores de 60 años, con cáncer invasivo unilateral ER positivas, HER2 negativo, pT1c-3, pN0-1 grado 2/3. El estudio era descriptivo donde se comparaban las características clínico-patológicas de los dos grupos de pacientes clasificados como de alto y bajo riesgo por 70-GS y AOL. No aportaba datos sobre variables de clínicas de resultado como recurrencia o supervivencia. Aunque es un estudio prospectivo, se trataba de una serie de casos en la que además la muestra era muy pequeña (n=60), la calidad metodológica en base a su validez interna es baja.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

Torrisi *et al.*, 2013.

Estudio realizado en una población de pacientes con cáncer de mama ER-positivo con el fin de conocer si en este tipo de pacientes donde el tratamiento convencional es la terapia hormonal, la prueba 70-GS podría ayudar a la decisión de administrar quimioterapia a los pacientes.

Los autores analizaron las características clínico-patológicas de la población y el riesgo de recaída según la prueba 70-GS y las posibles asociaciones entre las características mediante un análisis multivariante mediante regresión logística. La población de estudio consistió en una serie de pacientes consecutivos que presentaban diferencias en cuanto a estatus ER/PR, características patológicas de los tumores, etc. Los autores compararon las características clínico-patológicas de los dos grupos de riesgo (alto y bajo) establecido por la prueba MammaPrint® con el fin de comprobar si existían diferencias en algún parámetro entre ellos.

Es un estudio observacional descriptivo de una serie de casos por lo que la calidad de la evidencia aportada por el mismo viene marcada por las limitaciones de validez interna del diseño.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN el estudio presentaba un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

Estudios retrospectivos

La búsqueda localizó dos series de casos retrospectivas Kok *et al.*, 2012 y Saghatchian *et al.*, 2013.

Kok *et al.*, 2012.

El estudio incluía una población total de 364 pacientes con cáncer de mama y con el marcador ER+ pertenecientes a tres series de casos consecutivos. Dos de las series (1 y 2) estaban formadas por pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos y una tercera serie constituida por pacientes con metástasis.

Serie 1 tamoxifeno: 121 pacientes (81% con ganglios afectados) que recibieron tamoxifeno.

Serie 2 sin tamoxifeno: 151 pacientes (10% con ganglios afectados) que no recibieron tamoxifeno.

Serie 3 metástasis: 94 pacientes que recibieron tamoxifeno.

Se clasificaron los pacientes según el riesgo de recaída según la prueba 70-GS y según categorías de respuesta endocrina, es decir, según los niveles de expresión de los genes ER, PR y HER2

El estudio tenía como objetivo estudiar el valor predictivo de la prueba 70-GS en este grupo de pacientes tratados con tamoxifeno que es el tratamiento estándar.

Los autores analizaron variables clínicas de supervivencia y tiempo libre de enfermedad en las series de casos. Compararon los HR entre los grupos de riesgo establecidos por 70-GS y el HR entre los grupos de riesgo según los criterios endocrinos. Los análisis estadísticos han sido adecuados para responder a los objetivos planteados.

Saghatchian *et al.*, 2013.

Estudio de una serie de 173 pacientes consecutivos caracterizados por ser pacientes con cáncer de mama y con 4-9 ganglios linfáticos afectados. El objetivo era valorar el posible beneficio que la prueba 70-GS podría aportar a estos pacientes en relación a la estrategia terapéutica a adoptar.

Mediante análisis estadísticos de los datos observados en esta serie de pacientes los autores han analizado las curvas de supervivencia de los grupos de alto y bajo riesgo establecidos por la prueba 70-GS y han intentado comparar los grupos además de buscar asociación entre posibles variables clínico-patológicas y la prueba 70-GS.

Los análisis estadísticos han sido exhaustivos y correctos. Utilizando los test y métodos adecuados a sus objetivos. Aunque la falta de grupo control y aleatorización no ha permitido evaluar los posibles factores de confusión, factores que podrían modificar la interpretación de los resultados y que en este caso son más difíciles de evaluar e incluso identificar al tratarse de un estudio retrospectivo donde la información ya estaba recogida y se limitaba a la presente en los registros o historias médicas.

Siguiendo los criterios propuestos por SIGN los estudios retrospectivos mostraban un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos).

En cuanto a los posibles sesgos que afecten a la interpretación de los resultados aportados por estos dos estudios, es importante tener en consideración que se trataban de estudios de series de casos y de carácter retrospectivo por lo que el propio diseño llevaba implícito ciertas limitaciones metodológicas que impiden la generalización de los resultados. Estos estudios sirven para plantear hipótesis pero no permiten establecer relación de causalidad.

La descripción detallada de los diferentes estudios tanto prospectivos como retrospectivos así como sus limitaciones metodológicas se han recogido en la tabla 5.

Tabla 4. Características de las RS incluidas en el informe			
Revisión sistemática	Nº de estudios incluidos	Criterios de selección de estudios (PICO)	Metodología y riesgo de sesgos
"Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management" Ward <i>et al.</i>, 2011 Objetivo: establecer la efectividad clínica y el coste-efectividad de 6 pruebas de expresión genómica y 3 inmunohistoquímicas para orientar el uso de la quimioterapia adyuvantes en mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos. Financiación: Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del NICE. (NIHR HTA Programme) Conflicto de intereses: no Calidad metodológica: ALTA (AMSTAR 8/11) Nivel de evidencia: 2++	Total de estudios incluidos N= 32 (para las 9 pruebas) MammaPrint® N=7 Oncotype® N=12	P: pacientes diagnosticados con cáncer de mama invasivo en estadios tempranos. I: MammaPrint® /Oncotype DX® C: índices pronóstico de Nottingham y Adjuvant! online O: validez analítica, validez clínica y utilidad clínica. Tipo de estudios: cualquier diseño de estudio	Fecha de la búsqueda: hasta mayo 2011 Bases consultadas: 9 bases de datos: Cochrane Database of Systematic Reviews, Pre-Medline, Medline, EMBASE, BIOSIS, NHS Database, the Cochrane Controlled Trials Register, Web of Science (WoS) y Health Technology Assessment Database. Además, se realizó una consulta de referencias secundarias. Límites: sin límites de idioma y de tipo de publicación, pero limitadas por fecha. Selección de estudios y extracción de datos: realizada por un solo revisor utilizando un formulario estandarizado y revisada por un segundo revisor. Las discrepancias se resolvieron por discusión o por un tercer revisor en caso de no acuerdo. Riesgo de sesgo al no hacerse el proceso completo por los dos revisores de manera independiente. Calidad de los estudios: se ha valorado la calidad de los estudios por un revisor y revisada por un segundo revisor. Las discrepancias se resolvieron por discusión o por un tercer revisor en caso de no acuerdo. Riesgo de sesgo al no hacerse el proceso completo por los dos revisores de manera independiente. Además, los revisores no estaban cegados al autor, revista e institución de los estudios. Análisis de los datos: síntesis narrativa por la heterogeneidad de los estudios. Conclusiones: apoyadas por los resultados.

Tabla 5. Características de los estudios sobre MammaPrint® incluidos en el informe		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
Estudio RASTER Drukker et al., 2013 Financiación: Dutch Health Care Insurance Board. Calidad metodológica: riesgo moderado de sesgos. Nivel de evidencia: 2-	Población: 427 pacientes 18-61 años diagnosticados histológicamente con adenocarcinoma invasivo de mama unilateral, unifocal y operable (cT1-3N0M0). Los pacientes fueron tratados con cirugía conservadora o ablación. Intervención: clasificación de los pacientes mediante dos índices pronóstico: <i>Adjuvant! Online</i> y MammaPrint®. Medidas de resultado: intervalo libre de recurrencia a distancia a los 5 años (incluyendo recurrencia y muerte), supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia a distancia.	Diseño: estudio observacional prospectivo multicéntrico (16 hospitales holandeses). Pacientes reclutados entre enero 2004-diciembre 2006. Objetivo: valorar los resultados tras 5 años de seguimiento de los pacientes en los que la prueba 70-GS se usó para determinar su tratamiento adyuvante. Realización: los pacientes fueron clasificados según estos dos índices en pacientes con alto o bajo riesgo de recaída. <i>Adjuvant! Online</i> consideró de alto riesgo de recaída aquellos pacientes que presentaban una probabilidad de supervivencia a los 10 años menor del 90%. Se realizaron análisis estadísticos para valorar las variables de interés, para ello se realizaron curvas de supervivencia siguiendo la metodología de Kaplan-Meier y se compararon usando la prueba log-rank. Seguimiento: 5 años (con una media de seguimiento de 61,6 meses). Limitaciones metodológicas: comparan los dos índices a 5 años cuando la clasificación de alto o bajo riesgo de <i>Adjuvant! Online</i> se estima a 10 años. La población es muy heterogénea en cuanto a edad y características clínico-patológicas (posibilidad de factores de confusión). El tratamiento adyuvante se realizó en base a los criterios de la guía 2004 del <i>Dutch Institute of Health Improvement</i>, los resultados del test MammaPrint® y las preferencias de los doctores y los pacientes, lo cual dificulta el análisis de los resultados. Además, los tratamientos fueron muy heterogéneos (posibilidad de sesgo de realización). Los datos correspondientes a los eventos ocurridos en los 5 años se presentan agregados y sólo desde la perspectiva de MammaPrint®, no se pueden valorar desde la perspectiva de <i>Adjuvant! Online</i>.

Tabla 5. Características de los estudios sobre MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
Hartmann et al., 2012. Financiación: Agencia. Calidad metodológica: riesgo moderado de sesgos Nivel de evidencia: 3	Población: 65 pacientes ≥60 años con cáncer invasivo de mama unilateral, ER +, HER2 -, pT1c-3, pN0-1ª, grado 2/3. Los pacientes fueron tratados con cirugía conservadora o mastectomía y se diseccionaron los ganglios en aquellos casos donde estaban afectados. <u>Intervención:</u> clasificación de los pacientes mediante dos índices pronóstico: <i>Adjuvant! Online</i> Y MammaPrint®. <u>Medidas de resultado:</u> impacto sobre la decisión de administrar tratamiento sistémico adyuvante.	<u>Diseño:</u> estudio observacional prospectivo bicéntrico sin grupo control. Pacientes reclutados entre julio 2008-diciembre 2009. <u>Objetivo:</u> identificar subgrupos de pacientes ancianos ER+ con mala prognosis según 70-GS que puedan beneficiarse de quimioterapia o terapia hormonal ampliada. <u>Realización:</u> los pacientes fueron clasificados según estos dos índices en pacientes con alto o bajo riesgo de recaída. <u>Adjuvant! Online</u> versión 8.0: consideraron de bajo riesgo de recaída aquellos pacientes que presentaban una probabilidad de supervivencia a los 10 años > 92% Se realizaron análisis estadísticos para comparar los grupos mediante Chi-cuadrado para variables cualitativas y se utilizó el test de Mann-Whitney U para variables cuantitativas. <u>Seguimiento:</u> no descrito. <u>Limitaciones metodológicas:</u> comparan dos índices cuya capacidad pronóstico es diferente a 10 años. La población estudiada es muy pequeña. A 5 de las pacientes incluidas (8%) no se les pudo realizar la prueba genética por falta de muestra para la extracción del ADN. El tratamiento adyuvante se realizó en base a los criterios de las guías nacionales, las preferencias de los doctores y los pacientes; lo cual dificulta el análisis de los resultados.

Tabla 5. Características de los estudios sobre MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
MINDACT <i>pilotaje</i> Rutgers <i>et al.</i>, 2011. <u>Financiación</u>: diferentes organizaciones y farmacéuticas entre las que citan Novartis, Agendia... <u>Calidad metodológica</u>: bajo riesgo de sesgo Nivel de evidencia: 1+	Población: 800 pacientes ≥60 años con cáncer invasivo de mama unilateral, ER +, HER2 -, pT1c-3, pN0-1ª, grado 2/3. Los pacientes fueron tratados con cirugía conservadora o mastectomía y se diseccionaron los ganglios en aquellos casos donde estaban afectados. Clasificación de los pacientes mediante dos índices pronóstico: <i>Adjuvant! Online</i> y MammaPrint®. Medidas de resultado: medidas de logística (biopsias, transporte, resultados análisis a tiempo...)	<u>Diseño</u>: ECA pacientes reclutados entre febrero 2007-noviembre 2009. <u>Objetivo</u>: comprobar la viabilidad del diseño del estudio MINDACT. <u>Realización</u>: se siguió el protocolo del ECA diseñado con los primeros 800 pacientes reclutados. Los pacientes fueron clasificados según los dos índices en pacientes con alto o bajo riesgo de recaída. Adjuvant! Online versión 8.0+ estatus HER: consideraron de bajo riesgo de recaída aquellos pacientes que presentaban una probabilidad de supervivencia a los 10 años > 92% Se realizaron análisis estadísticos para observar diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes de alto y bajo riesgo. <u>Seguimiento</u>: no descrito <u>Limitaciones del estudio</u>: sólo presentaba resultados preliminares en cuanto a clasificación de pacientes mediante diferentes índices pronósticos pero no recogía resultados clínicos de los pacientes. Por lo tanto, no aportaba evidencia sobre la efectividad o utilidad clínica de la prueba MammaPrint®.

Tabla 5. Características de los estudios sobre MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
Torrisi <i>et al.</i>, 2013. Conflicto de intereses: no ha participado ningún miembro de Agencia en el diseño, análisis de resultados o escritura de manuscrito. Financiación: las pruebas genómicas 70-GS fueron realizados por Agendia. Calidad metodológica: riesgo moderado de sesgos Nivel de evidencia: 3	Población: 124 pacientes con cáncer de mama operable (cT1-3, cN0-1, M0). Intervención: clasificación de los pacientes mediante dos índices pronóstico: St. Gallen Consensus 2005 y MammaPrint®. Medidas de resultado: impacto sobre la decisión de tratamiento.	Diseño: estudio descriptivo de una serie de casos prospectiva. Pacientes reclutados entre julio 2009-agosto 2010. Objetivo: estudiar asociación entre 70-GS y características clínico-patológicas y la concordancia entre la prueba 70-GS y la indicación de terapia adyuvante propuesta por su institución. Realización: los pacientes fueron clasificados según estos dos índices en pacientes con diferentes riesgos de recada. St. Gallen Consensus 2005: clasificaron los pacientes en tres grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de recada. Se realizaron análisis estadísticos para comparar los grupos mediante Chi-cuadrado con análisis de Fisher cuando fue necesario. Los posibles factores pronóstico se analizaron mediante regresión logística. Los responsables de los estudios inmunohistoquímicos estuvieron cegados con respecto los resultados de la prueba 70-GS. Seguimiento: no descrito. Limitaciones metodológicas: es una serie de casos, con una población heterogénea.

Tabla 5. Características de los estudios sobre MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
Kok et al., 2012. <u>Financiación:</u> Top Institute Pharma y Pink Ribbon/A sister's Hope <u>Conflicto de intereses:</u> uno de los autores tiene participación en Agenda. <u>Calidad metodológica:</u> riesgo alto de sesgos Nivel de evidencia: 3	<u>Población:</u> 364 pacientes con cáncer de mama ER+ pertenecientes a tres series de casos consecutivas, dos de las series eran pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos y una serie con pacientes con metástasis. <u>Serie 1 tamoxifeno:</u> 121 pacientes (81% con ganglios afectados) recibieron tamoxifeno. <u>Serie 2 sin tamoxifeno:</u> 151 pacientes (10% con ganglios afectados) que no recibieron tamoxifeno. <u>Serie 3 metástasis:</u> 94 pacientes que recibieron tamoxifeno. <u>Medidas de resultado:</u> - Para las series 1 y 2: supervivencia específica al cáncer de mama a 10 años. - Para la serie 3: tiempo de progresión del tumor y asociación entre la prueba 70-GS y el intervalo libre de enfermedad.	<u>Diseño:</u> estudio descriptivo de tres series de casos retrospectivas. Pacientes reclutados entre 1982-1997. <u>Objetivo:</u> estudiar el valor predictivo de MammaPrint® en pacientes tratados con tamoxifeno. <u>Realización:</u> Clasificaron los pacientes según la prueba 70-GS en pacientes con bajo o alto riesgo de recaída y en categorías de respuesta a terapia endocrina mediante pruebas inmunohistoquímicas. Los responsables de los estudios inmunohistoquímicos estuvieron cegados con respecto los resultados de la prueba 70-GS. <u>Análisis estadístico:</u> Curvas de supervivencia siguiendo la metodología de Kaplan-Meier. Estimación de los <i>Hazard Ratio</i> (HR) mediante análisis de regresión de COX y análisis multivariantes en los que ajustaron los HR por diferentes características como edad, tamaño del tumor, afectación nodular, grado y estatus HER. Análisis de regresión logística para estimar el valor añadido por la prueba 70-GS y las categorías de respuesta a terapia endocrina. <u>Seguimiento:</u> no descrito <u>Limitaciones metodológicas:</u> es una serie de casos, con una población heterogénea.

Tabla 5. Características de los estudios sobre MammaPrint® incluidos en el informe (continuación)		
Estudio	Características del estudio	Diseño del estudio
Saghathian <i>et al.</i>, 2013 Financiación: EU 6th-framework Project TRANSBIG y ESMO translational research grant Conflicto de intereses: uno de los autores tiene participación en Agenda. Calidad metodológica: Riesgo alto de sesgos Nivel de evidencia: 3	Población: 173 pacientes con cáncer invasivo unilateral de mama T1, T2 o T3 operables con 4-9 ganglios afectados sin metástasis. <u>Medidas de resultado:</u> - Supervivencia específica al cáncer de mama (tiempo desde cirugía hasta muerte relacionada con el cáncer de mama) - Supervivencia libre de metástasis a distancia (tiempo desde la cirugía hasta la aparición de metástasis a distancia)	<u>Diseño</u>: estudio descriptivo de una serie de casos retrospectiva. Pacientes reclutados entre 1984-1995. <u>Objetivo</u>: estudiar el posible valor pronóstico de MammaPrint® en pacientes con 4-9 ganglios afectados y su valorar si ayuda a identificar subgrupos para estrategias terapéuticas. <u>Realización</u>: los pacientes fueron clasificados según la prueba 70-GS en pacientes con bajo o alto riesgo de recidiva. <u>Análisis estadístico</u>: análisis univariantes y multivariantes mediante regresión logística para estudiar asociación entre variables clínicas y la prueba 70-GS. Curvas de supervivencia siguiendo la metodología de Kaplan –Meier y pruebas <i>log-rank</i> para valorar diferencias de supervivencia entre los grupos de alto y bajo riesgo. Estimación de los Hazard Ratio (HR) mediante análisis de regresión de COX <u>Seguimiento</u>: tiempo de seguimiento (mediana) 7,9 años. <u>Limitaciones metodológicas</u>: es una serie de casos retrospectiva, con una población heterogénea. Los autores describen cómo consideraron los datos censurados

3.2.2 Resultados clínicos

La revisión sistemática de Ward *et al.*, 2011 que actualizaba las revisiones previas, concluía que la evidencia científica disponible hasta mayo de 2011 era aportada en su mayoría por estudios de diseño retrospectivo y que presentaban tamaños de muestra pequeños. Uno de los rasgos más característicos de dichos estudios fue su heterogeneidad, principalmente con respecto a las poblaciones de pacientes. La evidencia clínica aportada por la RS se resume en los siguientes puntos:

MammaPrint® era un factor pronóstico independiente y que podía aportar información adicional a los factores clínico-patológicos convencionales.

La prueba presentaba mayor fiabilidad en cuanto a su valor predictivo a los 5 años que a los 10 años.

Se observaba un alto grado de discordancia entre la prueba MammaPrint® y las directrices clínicas convencionales.

No se demostró el impacto que estas discrepancias entre MammaPrint® y los factores clínico-patológicos podrían tener en las decisiones sobre el tratamiento a los pacientes.

La evidencia actualizada procede de los 6 estudios primarios descritos a continuación:

- Un estudio sobre la viabilidad del ensayo clínico aleatorizado MINDACT (Rutgers *et al.*, 2011).
- Un estudio con pacientes con nódulos afectados sin evidencia de metástasis a distancia (Saghatchian *et al.*, 2013).
- Tres estudios que valoraban la prueba MammaPrint® en población con ER+ (Hartmann *et al.*, 2012; Kok *et al.*, 2012; Torrisi *et al.*, 2013).
- Un estudio prospectivo con datos de seguimiento a 5 años (Drukker *et al.*, 2013) con población diana.

El estudio RASTER (Drukker *et al.*, 2013), primer estudio que aportaba datos prospectivos de 70-GS, ha mostrado un grado de discordancia del 38% entre la clasificación de riesgo establecida por la prueba MammaPrint® y la establecida por el índice pronóstico *Adjuvant! Online*. Así, de los 427 pacientes incluidos en el estudio, en 266 casos (62,3%) coincidieron ambos índices y en 161 casos (37,7%) los dos índices no coincidieron en su

clasificación mostrando riesgos diferentes según el índice utilizado. Según los criterios de AOL 295 de los 427 pacientes fueron considerados de alto riesgo y 132 de bajo riesgo; mientras que según 70-GS 208 de los 427 fueron clasificados como de alto riesgo y 219 de bajo riesgo. La prueba genómica ha reducido en un 20% (87/427) el número de pacientes considerados de alto riesgo en comparación con el índice clínico-patológico.

La probabilidad de estar libre de enfermedad a los 5 años (DRFI),de los pacientes de bajo y alto riesgo según 70-GS fue de 97% y 91,7%, respectivamente, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa (p=0,03) (tabla 6).

Tabla 6. Comparación entre grupos AOL y 70-GS de las variables de supervivencia del estudio RASTER.						
Medida Probabilidad (%)	70-GS Alto Riesgo	70-GS Bajo Riesgo	Log-Rank p	AOL Alto Riesgo	AOL Bajo Riesgo	Log-Rank p
DDFS	89,8 95%CI 85,6-94,2	96,1 95%CI 93,5-98,8	0,02	92,4 95%CI 89,2-95,6	94,4 95%CI 90,5-98,5	0,19
DRFI	91,7 95%CI 87,9-95,7	97,0 95%CI 94,7-99,4	0,03	93,4 95%CI 90,4-96,4	96,7 95%CI 93,5-100	0,24
OS	96,9 95%CI 94,4-99,4	98,3 95%CI 96,4-100	0,35	96,5 95%CI 94,3-98,8	100 95%CI 100-100	0,02
DDFS: supervivencia libre de enfermedad a distancia (<i>distant-disease-free-survival</i>) DRFI: libre de enfermedad a 5 años (<i>five-years distant-recurrence-free-interval</i>) OS: supervivencia global o total (<i>Overall survival</i>)						

Los datos de supervivencia de los grupos mostraron que entre los grupos de alto y bajo riesgo de 70-GS había diferencias significativas en las variables DDRS y DRFI pero no en supervivencia total; por el contrario entre los grupos de alto y bajo riesgo según AOL no había diferencias significativas en DDRS y DRFI pero si en supervivencia total.

De todas formas estas comparaciones entre grupos tienen que valorarse con mucha precaución ya que en el análisis se incluían los pacientes tratados y no tratados lo que podría actuar como factor de confusión en la interpretación de los resultados.

Además, aunque entre los grupos 70-GS de alto y bajo riesgo había diferencias significativas en la probabilidad de estar libre de enfermedad a

los 5 años, y no se observaba esta diferencia entre lo grupos AOL de alto y bajo riesgo, estos últimos presentaban similares o mayores probabilidades de estar libre de enfermedad a los 5 años que los grupos correspondientes de 70-GS.

En cuanto al impacto de la prueba MammaPrint® sobre la decisión del tratamiento a administrar, los resultados del estudio publicados previamente (Bueno-de-Mesquita *et al.*, 2007) mostraron que con la incorporación de los resultados de la prueba a la información clínico-patológica un 19% más de los pacientes recibía algún tipo de terapia adyuvante sistémica. En los datos aportados tras 5 años de seguimiento se ha observado que de los 161 casos discordantes entre los índices pronóstico, la mayoría de ellos (n=124) eran de bajo riesgo 70-SG/alto riesgo AOL; y de esos 124 casos los 94 de ellos (76%) que no recibieron quimioterapia adyuvante mostraron una probabilidad de estar libre de recaída a los 5 años del 98,4%; asimismo de los 124 casos discordantes 70 de ellos no recibieron ningún tipo de terapia sistémica adyuvante (ni quimioterapia ni terapia hormonal) y mostraron una probabilidad de estar libre de recaída a los 5 años del 100%. Los resultados se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Datos del estudio RASTER por grupos resultantes de la combinación de AOL y 70-GS.				
	AR-AOL AR-70-GS	BR-AOL BR-70-GS	AR-AOL BR-70-GS	BR-AOL AR-70-GS
n	171	95	124	37
DRFI	89,8%	95,3%	98,4%	100%
DDFS	88,7%	94,3%	97,6%	94,6%
TSA % (n)	97% (166)	7% (7)	44% (54)	86% (32)
AR: alto riesgo / BR: bajo riesgo DDFS: supervivencia libre de enfermedad a distancia (<i>distant-disease-free-survival</i>) DRFI: libre de enfermedad a 5 años (<i>five-years distant-recurrence-free-interval</i>) TSA: terapia sistémica adyuvante (HT y/o QT)				

Los autores no encontraron diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de estar libre de recaída a los 5 años entre los pacientes sin tratamiento sistémico adyuvante del grupo de bajo riesgo según los dos índices y el grupo de pacientes de bajo riesgo 70-GS y alto riesgo AOL.

Prácticamente todos los pacientes clasificados como de alto riesgo según la prueba genética (95%) recibieron terapia sistémica adyuvante mientras que sólo el 75% de los pacientes clasificados como de alto riesgo por AOL recibieron dicha terapia. El 81% de los pacientes de alto riesgo

70-GS recibieron quimioterapia. La realización de la prueba genómica ha reducido el número de pacientes de alto riesgo AOL con terapia adyuvante sistémica.

Los datos en cuanto a tratamiento adyuvante presentados en el estudio por índices pronóstico se recogen en la tabla 8.

Tabla 8. Datos del estudio RASTER sobre tratamiento en los grupos de riesgo				
	70-GS Alto Riesgo	70-GS Bajo Riesgo	AOL Alto riesgo	AOL Bajo Riesgo
N	208	219	295	132
Con TSA % (n)	95% (198)	28% (61)	75% (220)	29,5% (39)
Sin TSA % (n)	5% (10)	72 % (158)	25% (75)	70,5%(93)
Con QT	81% (169)	15% (33)	nd	nd
TSA: terapia sistémica adyuvante (HT y/o QT) nd: no descrito				

El estudio de Hartmann *et al.*, 2012 realizado en una población concreta de mujeres >de 60 años y con ER+ y HER- analizó si la prueba MammaPrint® tenía algún impacto sobre la decisión de administrar terapia sistémica adyuvante a este grupo de mujeres con cáncer tratados generalmente con terapia hormonal. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características clínico-patológicas entre los pacientes clasificados como de alto o bajo riesgo de recurrencia según 70-GS. Esta falta de correlación entre el riesgo clínico y el genómico según los autores podría ser debida a las características de la población ya que se trataría de un subgrupo concreto de cáncer de mama al ser pacientes mayores con cáncer de subtipo molecular Luminal A, ER/PR positivo, HER negativo y niveles moderados del marcador Ki-67 y tumores grado II.

En esta población, los autores concluyen que la utilización de la prueba genómica 70-GS podría ayudar a la identificación de aquellas pacientes que se podrían beneficiar de una quimioterapia adyuvante además de la terapia hormonal administrada de forma convencional a este grupo de pacientes. En concreto, se recomendó QT a 7 pacientes de los 60 (12%), aunque no han explicado en que se basaron o que características concretas tenían esas pacientes, ya que según 70-GS y según AOL habría un 55% y un 33% de pacientes de alto riesgo respectivamente y sólo fueron seleccionadas para QT el 12%.

El estudio de Rutgers *et al.*, 2011 (MINDACT) aportaba los primeros datos procedentes de un ensayo clínico aleatorizado, aunque se trataba de datos preliminares correspondientes al pilotaje del ECA. Los resultados del estudio mostraron la viabilidad del estudio sobre todo en relación a la logística necesaria para la realización del estudio: las biopsias, transporte de muestras, análisis de ARN y recepción a tiempo de los resultados para la decisión del tratamiento adecuado a administrar.

Los datos previos han mostrado que las discordancias entre la prueba 70-GS y AOL suponían el 27% de los casos, siendo el 65,3% de estas discrepancias casos clasificados como de bajo riesgo 70-GS/alto riesgo AOL.

Estudio de Torrisi *et al.*, 2013. Los 124 pacientes incluidos según la prueba 70-GS fueron clasificados al 50% en alto riesgo y el otro 50% en bajo riesgo. Aunque en el estudio se incluyeron 124 pacientes, se obtuvieron datos de 106 pacientes ya que de 18 no se pudo realizar la prueba 70-GS por problemas de muestra. A su vez los 106 pacientes fueron categorizados en 4 grupos según los análisis inmunohistoquímicos:

- ER+/PR+/HER+ n=11
- ER-/PR-/HER+ n=6
- ER+/PR+/HER- n=80
- ER-/PR-/HER- n=7
- 2 pacientes mostraron expresiones discordantes de los receptores hormonales y no se incluyeron.

Los análisis estadísticos se realizaron con los casos ER+/PG+/HER-. De estos 80 casos se excluyeron 12 por presentar afectados más de tres ganglios por lo que la muestra final con la que se realizaron los análisis estadísticos fue 68 pacientes. Dentro de este grupo los pacientes asignados a los grupos de alto y bajo riesgo fueron 24 y 44, respectivamente. Los estudios de univariantes y la regresión logística mostraron que sólo el marcador de proliferación tumoral Ki-67 era un factor predictivo independiente aunque el punto de corte que clasificara los tumores en alto y bajo riesgo no pudo ser establecido. En el estudio los resultados de la prueba 70-GS recomendaría la quimioterapia en un 58% y en un 44% de los casos considerados como de beneficio incierto según la guía NCCN y los criterios *St. Gallen*, respectivamente.

El estudio de Kok *et al.*, 2012 ha estudiado el valor predictivo del MammaPrint® en pacientes con cáncer de mama ER positivos en la respuesta

al tratamiento con tamoxifeno. Los datos del estudio han mostrado que en este grupo de pacientes con cáncer de mama temprano, tanto los tratados con tamoxifeno como los no tratados, la prueba 70-GS y los niveles de ER y PR parecen estar asociados a la supervivencia a cáncer de mama. Los análisis de supervivencia a 5 y 10 años mostraron que la prueba 70-GS tenía un valor pronóstico mientras que las características endocrinas presentaron un valor predictivo (tabla 9).

Tabla 9. Comparación de la capacidad predictiva de 70-GS y de los criterios endocrinos				
Resultado	Prueba	Serie 1 Tamoxifeno	Serie 2 Sin tamoxifeno	Serie 3 Metástasis
Supervivencia específica cáncer	70-GS Endocrina	HR=2,78 HR=7,22	HR=4,52 HR=1,78*	—
Tiempo hasta progresión del tumor	70-GS Endocrina	—	—	HR=2,55 HR=2,12
*p=0,118; los demás HR mostraron diferencias significativas entre los grupos de riesgo.				

En la serie de pacientes 3 (metástasis) se observó que la prueba 70-GS y la endocrina mostraron asociación con el tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

También se valoró si la prueba 70-GS y niveles de ER y PR aportaban información de manera independiente, los autores analizaron la combinación de ambas variables en la predicción al tratamiento con tamoxifeno y concluyen que podría mejorar la predicción en pacientes tratados con tamoxifeno; aunque cuando analizaron el área bajo la curva observaron que dicha área pasaba de 0,61 (IC95% 0,48-0,74) con los parámetros endocrinos a 0,77 (IC 95% 0,66-0,88) al añadir la prueba 70-GS.

Estudio de Saghatchian *et al.*, 2013. En la muestra de 173 pacientes con 4-9 ganglios afectados encontraron que en este grupo de pacientes el 60% y el 40% fue clasificado respectivamente como de alto y bajo riesgo de recaída según 70-GS. Los análisis estadísticos mostraron que la clasificación de alto riesgo según 70-GS estaba correlacionada con el estatus ER, PR y HER del paciente pero no con el número de ganglios afectados.

En un tiempo de seguimiento de mediana 7,9 años, los datos de la serie de casos mostraron una mortalidad del 27% en el grupo de bajo riesgo y del 42% en el grupo de alto riesgo; mientras que el 26% y el 38,9% de los pacientes de bajo y alto riesgo respectivamente desarrollaron metástasis.

Los análisis de supervivencia estimaron la supervivencia al cáncer de mama y la supervivencia libre de enfermedad de los dos grupos de riesgo, alto y bajo, establecidos por la prueba 70-GS. Asimismo, los autores analizaron un subgrupo de 126 pacientes caracterizados por ser ER o PR positivos y HER-2 negativos, este subgrupo es denominado de forma general subtipo Luminal A. Dentro de este grupo, 66 pacientes eran clasificados de bajo riesgo y 60 de alto riesgo. Los resultados de los análisis de supervivencia se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Resultados de supervivencia del cancer subtipo LUMINAL en los dos grupos de riesgo según MammaPrint®				
	Alto riesgo 70-GS	Bajo riesgo 70-GS	Luminal A Alto riesgo 70-GS	Luminal A Bajo riesgo 70-GS
n (%)	103 (60%)	70(40%)	60 (48%)	66 (52%)
Supervivencia libre de enfermedad a 5 años	62,9%	86,6%	68,0%	87,0%
Supervivencia libre de enfermedad a 10 años	52,6%	66,8%	52,0%	70,0%
Supervivencia al cáncer de mama a 5 años	76,0%	97,0%	84,0%	97,0%
Supervivencia al cáncer de mama a 10 años	62,1%	87,7%	62,0%	89,0%

Los análisis uni y multivariantes mostraron que en la serie de 173 pacientes las variables estatus HER-2 y el número de ganglios afectados (4-6 vs 7-9) estaban asociadas a un mayor riesgo de recaída de la enfermedad, no mostrando la prueba MammaPrint® diferencias significativas entre los grupos de riesgo. Sin embargo, en el subgrupo Luminal A la prueba MammaPrint® fue la única variable independiente que mostró de manera significativa su asociación a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia al cáncer de mama.

Tabla 11. Comparación entre la clasificación de los pacientes según MammaPrint® y los parámetros clínicos-patológicos de los estudios incluidos

	RASTER	MINDACT	Hartmann <i>et al.</i> , 2012	Torrisi <i>et al.</i> , 2013	Kok <i>et al.</i> , 2012	Saghatchian <i>et al.</i> , 2013
Diseño	Observacional prospectivo multicéntrico	ECA	Observacional prospectivo multicéntrico	Observacional prospectivo	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos retrospectiva
Población	427	800	60	124/80	364	173
Comparador	AOL	AOL/HER	AOL	St. Gallen/ NCCN		
AR AOL	69 %	42% *	55%	-	-	-
BR AOL	31 %	58%	45%	-	-	-
AR 70-GS	49 %	34%*	37%	50%	41,5%	60%
BR 70-GS	51 %	66%	63%	50%	58,5%	40%
Discrepancias	37,7% (161)	27% (216)	48% (29)	-	-	-
AR 70-GS/ BR AOL#	23, 0%	34,7%	15,0%	-	-	-
BR 70-GS/ AR AOL#	77,0%	65,3%	33,0%	-	-	-
QT/HT	60,6%	38,6%	-	-	-	-
QT	-	-	12% (7)	-	-	-
QT AR 70-GS	-	-	43% (3)	-	-	-
% casos en los que no se pudo hacer 70-GS	21,9%†	9,9%	8%	14%	-	-
Cambio en el tto (%)	-	-	18%	28%-29%	-	-

*diferencias significativas entre los dos grupos $p < 0,0001$.

AR alto riesgo

BR bajo riesgo

% de los casos discordantes

† Bueno-de-Mesquita *et al.*, 2007.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

Síntesis de los resultados

En los estudios se ha observado que no siempre es posible realizar la prueba genómica. El porcentaje de casos que no fueron analizados por problemas de muestra, bien por presentar un número insuficiente de células cancerosas o por problemas de calidad del ARN, varió entre el 22% y el 8,0% en las series de casos y fue de aproximadamente el 10% en el estudio piloto del MINDACT.

La prueba MammaPrint® en general ha clasificado menos pacientes de alto riesgo de recurrencia que de bajo riesgo. La realización de la prueba genómica reduce el número de pacientes clasificados de alto riesgo en comparación con AOL, aunque esta reducción varía entre el 8% y el 20% (Rutgers *et al.*, 2011; Drukker *et al.*, 2013, respectivamente), encontrándose una mayor reducción en los estudios observacionales que en el pilotaje del ECA. Asimismo, el pilotaje ha mostrado menos discrepancias entre la prueba 70-GS y los índices clínico-patológicos que los otros estudios con diseños en los que no hay aleatorización de los pacientes.

Excepto en el estudio de Saghatchian *et al.*, 2013 donde la población presentaba 4-9 ganglios afectados; en este grupo concreto un mayor número de pacientes fue considerado según la prueba genómica de alto riesgo de recaída. Si bien, en el subgrupo de pacientes Luminal A (ER ó PR+, HER-2-) de nuevo se observó un menor número de pacientes clasificados de alto riesgo.

Se ha observado que a 5 años de seguimiento se encontraron diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes clasificados como de alto riesgo y de bajo riesgo según la prueba 70-GS.

Los estudios realizados con pacientes con cáncer subtipo genético Luminal (ER-positivo, HER-2 –negativo) han mostrado que dentro de este grupo de pacientes considerados desde el punto de vista clínico con buen pronóstico la prueba MammaPrint® diferenciaba entre pacientes con alto y bajo riesgo de recidiva. Esta clasificación podría ayudar a identificar a las pacientes que podrían beneficiarse de la quimioterapia. Los estudios que han valorado el impacto de la prueba en la decisión terapéutica han mostrado que el resultado de la prueba Mammaprint® provocaba el cambio de recomendación en el tratamiento en el 18-29% de los casos dentro de este grupo de pacientes.

3.3. Resultados de Oncotype-DX®

3.3.1 Descripción de los estudios y evaluación del riesgo de sesgo

Revisiones sistemáticas

La revisión sistemática de Ward *et al.*, 2011 ha sido descrita en el apartado anterior donde se han recogido tanto sus características metodológicas como la valoración de los posibles sesgos que pudieran afectar a la calidad de la evidencia (tabla 3).

Esta revisión se ha considerado que presentaba una calidad metodológica alta tras su evaluación mediante el cuestionario AMSTAR para revisiones sistemáticas y metanálisis. Las conclusiones de la revisión se realizan en base a estudios en su mayoría de análisis retrospectivo y sin aleatorización y aunque los autores consideran el riesgo de sesgo de los estudios como moderado, por el tipo de estudios recogidos la revisión aportaba un nivel de evidencia 3.

Estudios primarios

Se han incluido 13 estudios primarios localizados con fecha posterior a la búsqueda de la revisión sistemática. La mayoría de estos estudios originales han valorado la relación entre el tratamiento adyuvante y el IR de Oncotype DX®. De esos 13 estudios, 7 eran estudios de series de casos centrados principalmente en el impacto de la prueba Oncotype DX® sobre la decisión de administrar o no quimioterapia. Seis de estos estudios (Albanell *et al.*, 2012; Gerson Cwilich *et al.*, 2012; Davidson *et al.*, 2013; Eirmmann *et al.*, 2013; Geffen *et al.*, 2011; Biroschak *et al.*, 2013; Partin & Mamounas, 2011) han medido el impacto analizando las recomendaciones de terapia adyuvante antes y después de incluir en la información de los pacientes el resultado de IR, cuantificando el impacto como el porcentaje de cambios en la decisión terapéutica. Estos estudios han sido tanto de carácter prospectivo como retrospectivo; en los primeros los pacientes se incluyeron de forma consecutiva durante el periodo de estudio obteniendo los datos de forma prospectiva mientras que en los retrospectivos la información procedía de las historias clínicas de pacientes. El estudio de Biroschak *et al.*, 2013 realizó la valoración del impacto de la prueba sobre la decisión terapéutica y comparaban el impacto según la especialidad del médico implicado en la decisión. El número tan pequeño de médicos incluidos en el estudio, participaron solamente un oncólogo y dos cirujanos, compromete seriamente la validez de los resultados. El séptimo estudio, Oratz *et al.*, 2011, valoró también el impacto sobre la decisión de la terapia adyuvante aunque mediante una encuesta a clínicos en las que se les preguntaba sobre su último paciente de características ER+ y LN+. De los 1.017 médicos a los que se les envió la encuesta sólo respondió el 16% (n=160). El nivel de respuesta obtenido fue muy bajo, por lo que la información aportada puede ser muy parcial y los resultados verse afectados por factores confusores no identificados.

Cuatro de los estudios (Hassett *et al.*, 2012; Malo *et al.*, 2012; Markopoulos *et al.*, 2012; Schneider & Khalil, 2012) analizaron la relación entre Oncotype DX® y terapia adyuvante administrada mediante análisis estadísticos multivariante. Estos estudios eran de carácter retrospectivo utilizando datos procedentes de registros. Aunque el estudio Hassett *et al.*, 2012 incluye

una población grande procedente de varios centros, los resultados de los análisis estadísticos aportados por estos estudios no pueden generalizarse al depender de los protocolos de actuación aplicados en los diferentes centros y países, y de las poblaciones de estudio.

El riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos ha venido marcado por su tipo de diseño. Se trataban de series de casos retrospectivas o prospectivas, por lo que eran estudios de carácter descriptivo en los que no hay un control los posibles factores de confusión.

Por consiguiente el nivel de evidencia de la información aportada es un nivel de evidencia 3 (estudio de series de casos) según los criterios establecidos por la SIGN.

3.3.2 Resultados clínicos

La revisión sistemática de Ward *et al.*, 2011 que actualizaba las revisiones previas, y que incluía la evidencia científica disponible hasta mayo de 2011 recogía los siguientes resultados:

Validez analítica de Oncotype DX®: la RS recogía estudios que valoraban la validez analítica en términos de alta reproducibilidad.

Validez clínica: la RS aportaba información procedente de estudios más grandes de los recogidos en revisiones previas y que apoyaban la capacidad pronóstico de Oncotype DX® mostrando que un aumento en la puntuación de riesgo de Oncotype DX® estaba asociado de manera significativa a un mayor riesgo de recurrencia a distancia. Además, la evidencia ha sido ampliada a población con afectación de 1 a 3 ganglios.

No se identificaron estudios prospectivos sobre el impacto de Oncotype DX® en la supervivencia global a largo plazo. Aunque si identificaron estudios del impacto de Oncotype DX® en la toma de decisiones clínicas sobre tratamiento, estos estudios que mostraban que el uso de Oncotype DX® modificaba las decisiones en el 31,5% y el 38% de los pacientes.

Tres estudios proporcionaron pruebas que apoyan el caso de que Oncotype DX® predice el beneficio de la quimioterapia. La primera evidencia relativa a la mejora de la calidad de vida y la reducción de la ansiedad del paciente como resultado del uso de la prueba han sido reportados, aunque las generalizaciones deben hacerse con cautela debido al pequeño tamaño de las muestras utilizadas.

De los estudios primarios que actualizan la información anterior, Hassett *et al.*, 2012 y Partin & Mamounas, 2011 han mostrado que en los últimos años se ha incrementado el uso de la prueba Oncotype DX® en la práctica clínica. En Hassett *et al.*, 2012 la tasa de realización de la prueba se incrementó en un 87% desde 2006 al 2008 (desde el 14,7% al 27,5%, respectivamente) y en el caso de Partin & Mamounas, 2011 el número de pruebas se incrementó casi tres veces durante el periodo del estudio, pasando del 18% en 2004 hasta el 50% en 2009.

En cuanto a la concordancia entre el IR de Oncotype DX® y los índices clínico-patológicos convencionales: NCCN, AOL y *St. Gallen*, el estudio de Partin & Mamounas, 2011 mostró que la concordancia entre IR y los otros índices era muy variable, estimaron que la concordancia general entre el IR y los criterios NCCN, *St. Gallen* y AOL era del 10,06%, 47,93% y 50,29%, respectivamente. Entre el IR del Oncotype DX® y la guía NCCN había muy poca concordancia, la mayoría de los pacientes (162 de 183) eran clasificados por los criterios NCCN como de alto riesgo mientras que sólo 15 eran clasificados en esta categoría por Oncotype DX®, lo que significa que Oncotype® recalificaba como de bajo riesgo el 54,3% de los casos de alto riesgo de NCCN; además, 5 de los 7 casos clasificados como de bajo riesgo por NCCN fueron clasificados por IR como de riesgo intermedio.

Los estudios que han analizado la asociación entre IR de Oncotype DX® y las terapias adyuvantes mediante análisis multivariante (tabla 12), han mostrado que IR es un factor asociado a la terapia. En general, los estudios mostraron que la prueba estaba asociada a un menor riesgo de recibir quimioterapia ya que suele clasificar un mayor número de pacientes con riesgo bajo. Partin & Mamounas, 2011 encontraron que la incorporación del IR modificaba la recomendación terapéutica en el 27-74% de los casos dependiendo del algoritmo o índice pronóstico clínico-patológico usado en la comparación. En la mayoría de los casos de IR bajo se cambiaba a HT. Los resultados de IR incrementaron la probabilidad de recibir QT en aquellos pacientes con riesgo clínico intermedio y alto.

Por último, el estudio retrospectivo de Lee & Shen, 2011 llevado a cabo con 133 pacientes de cáncer de mama caracterizados por una alta expresión de ER ($\geq 90\%$), realizó una comparación de las características clínico-patológicas de las pacientes con alta expresión de ER ($\geq 90\%$) y el IR de Oncotype DX®. No se observó asociación entre la expresión ER y el IR ($p=0,281$), encontrándose que sólo el 8,3% de las pacientes de este tipo se incluían en el grupo de alto riesgo de recidiva de Oncotype DX® ($IR > 30$). Por lo que la utilidad clínica del IR en este grupo parece ser muy limitada.

Los estudios primarios centrados principalmente en valorar el impacto de los resultados de Oncotype DX® sobre la decisión de la terapia adyuvante a administrar, recogían las recomendaciones de tratamiento antes y después de conocer los IRs estimados por Oncotype DX® y determinaban el porcentaje de cambios de recomendación. La evidencia aportada por los estudios prospectivos ha mostrado que la realización del Oncotype DX® ha supuesto un cambio en la recomendación de tratamiento en el 30-33% de los pacientes ER-positivo, HER2-negativos y sin afectación ganglionar. Estos resultados concuerdan con los recogidos en la RS de Ward *et al.*, 2011. Sin embargo, en los estudios donde la población de estudio era ER-positivo, HER2-negativo pero había afectación ganglionar el conocimiento del IR modificaba la decisión sobre la elección de la terapia adyuvante en un 39%.

En general, los cambios de terapia supusieron una reducción neta en la recomendación de quimioterapia entre el 10 y el 19% de los casos. Aunque, el estudio de Gerson Cwlich *et al.*, 2012 mostró un impacto del IR en la terapia adyuvante del 58,3% de los casos con una reducción de la recomendación de quimioterapia del 33% (tabla 13).

Tabla 12. Resultados sobre asociación entre Oncotype DX®, las variables clínicas y la terapia adyuvante				
Estudio	n	Tipo de estudio	Metodología	Resultados
Hassett <i>et al.</i> , 2012	7375	Serie de casos retrospectiva. Multi-institucional	Población: mujeres diagnosticadas con cáncer de mama ER+, unilateral grado I a III desde 2006 a 2008. Análisis descriptivo de las características de la cohorte de pacientes y la frecuencia de realización de Oncotype DX®. Análisis de la relación entre IR y la administración de QT mediante un análisis multivariante por regresión logística.	La frecuencia de uso de la prueba varió según el centro, fue más frecuente en mujeres >50 años que en <50 años o > de 70 años. Se administró QT al 50,2% de la cohorte y su utilización aumentó al disminuir la edad de la paciente y aumentar el tamaño de tumor. La QT fue menor en las pacientes con Oncotype DX® que en las que no hicieron la prueba (30% vs 54,7%; p<0,01). El análisis multivariante mostró que las características HER2+, invasión linfovascular, PE- y LN+ estaban asociadas a una menor probabilidad de realizar el Oncotype DX®. La realización de la prueba aumentó de un 14,7% en 2006 a un 27,5% en 2008 y descendió la utilización de QT de un 53,9% en 2006 a un 47% en 2008. En general, la prueba estaba asociada a un menor riesgo de recibir quimioterapia. La prueba se realizó más frecuentemente en pacientes con riesgo clínico intermedio que es lo recomendado por las guías o expertos. A los pacientes de riesgo clínico bajo el hacer la prueba genómica aumenta la probabilidad de recibir QT. Por el contrario en el grupo de riesgo clínico alto la prueba reduce la probabilidad de recibir QT. La prueba era uno de los factores asociados con la administración de QT aunque no el único.
Malo <i>et al.</i> , 2012	118	Serie de casos retrospectiva	Población: pacientes con cáncer de mama con prueba Oncotype DX® entre diciembre 2004 y enero 2009. Estudiaron las relaciones entre IR, características clínicas y la variable principal que fue recibir quimioterapia adyuvante. Mediante análisis bivalente identificaron variables significativas con las que realizaron un análisis multivariante mediante regresión logística.	Los análisis bivalente mostraron que el tamaño de tumor, el grado histológico, grado nuclear y el IR estaban asociados a la recepción de QT. Los análisis multivariantes entre quimioterapia adyuvante y los diferentes factores socioeconómicos y clínicos ajustados por tamaño de tumor, grado histológico y nuclear mostraron que sólo el IR estaba asociado a la administración de quimioterapia. Lo que sugiere que el IR tuvo impacto en la decisión de la terapia adyuvante a administrar. Por grupos de riesgo según IR, los grupos con IR intermedio y alto tenían un 21,24% y un 15,07% más de riesgo de recibir quimioterapia que el grupo de bajo. Estos datos mostraron unos intervalos de confianza a 95% muy grandes lo que pone de manifiesto la poca precisión de los datos.

Tabla 12. Resultados sobre asociación entre Oncotype DX®, las variables clínicas y la terapia adyuvante (Continuación)				
Estudio	n	Tipo de estudio	Metodología	Resultados
Markopoulos et al., 2012	106	Serie de casos retrospectiva.	Población: pacientes premenopáusicas ER (+), HER2 (-) con al menos una característica clínico-patológica desfavorable (tumor > 2cm, tumor grado II-III, Ki-67 ≥ 10%, presencia de micrometástasis en nódulos linfáticos). Mayo 2008-marzo 2011. Estudio multicéntrico para identificar pacientes que pudieran beneficiarse de QT.	Los resultados de IR incrementaron la probabilidad de recibir QT en aquellos pacientes con riesgo clínico intermedio y factores de riesgo histopatológicos. El IR como variable categórica sólo mostró asociación con los niveles de Ki-67 y en número de características desfavorables. En el caso de la variable nivel de Ki-67 observaron que un IR alto predecía niveles altos de Ki-67 pero que niveles altos de Ki-67 no predecía un alto IR.
Schneider & Khaili, 2012	89	Serie de casos retrospectiva	Población: pacientes ER+, NL - a los que se realizó la prueba con el fin de facilitar la decisión del tratamiento adyuvante durante julio 2005- junio 2010. Efecto de IR en la decisión terapéutica. Mediante análisis multivariantes analizaron la asociación de IR con diferentes variables clínicas, con AOL. Compararon la tasa de recomendación de QT antes y después del IR.	Se observó asociación estadística del incremento de tamaño del tumor y del grado con un peor pronóstico según IR. Las categorías de riesgo del AOL también mostraron asociación con IR pero sólo al ajustarse excluyendo los eventos locales e incorporando los efectos del tamoxifeno. La decisión de administrar QT estaba independientemente asociada al IR y al AOL ($p < 0,0001$ y $p = 0,03$, respectivamente). Análisis multivariantes mostraron que sólo IR era un factor predictivo de la decisión de QT. Esto es lógico ya que en la población el IR se había realizado con ese fin. La prueba modificó la decisión de la terapia adyuvante en el 45% de los casos. Considerando la población total: En el 39,3% de los casos se pasó de QT a HT En el 4,5% de los casos se paso a QT. En el 21,3% de los casos no se modificó la decisión de dar QT En el 34,8% de los casos no se modificó la decisión de no dar QT. En el 11% de los casos los pacientes siguiendo el criterio del IR eligieron no recibir QT a pesar de la recomendación a favor de su oncólogo y ningún paciente decidió optar por la QT en contra de la recomendación de su médico.
AOL: Adjuvant! Online; IR: Índice de recurrencia; NCCN: National Comprehensive Cancer Network				

Tabla 13. Resultados del impacto de la prueba Oncotype DX® en la decisión sobre terapia adyuvante					
Estudio	n	Tipo de estudio	Metodología	Resultados	
Albanell <i>et al.</i> , 2012	107	Serie de casos prospectiva.	Población: mujeres con cáncer operable, ER+, HER2-, tamaño tumor ≥ 1 cm o < 1 cm pero con al menos una característica histológica desfavorable, LN-, ≥ 18 años sin contraindicación de QT. Recomendación del médico antes y después de la prueba	Cambio en la recomendación en un 32% de pacientes (34 de 107). La confianza del médico en su decisión aumentó un 60% tras el conocimiento del IR. En el 21% de los casos se cambió de QT a TH y en el 11% se cambió de TH a QT. La prueba supuso una reducción neta aproximada del 10% de pacientes con recomendación de QT.	
Gerson Owillch <i>et al.</i> , 2012	36	Serie de casos prospectiva	Población: mujeres con cáncer grado I-II, ER+, HER2-, tamaño tumoral entre 1.0 y 50 mm con LN- o con 1-3 ganglios metastásicos. Tratadas con resección quirúrgica Recomendación del médico antes y después de la prueba	Cambio en la recomendación en un 58,3% de pacientes (21 de 36). De los 21 pacientes para QT antes de la prueba solo en 9 casos se mantuvo la recomendación de QT. La prueba supuso una reducción neta aproximada del 33% de pacientes con recomendación de QT.	
Davidson <i>et al.</i> , 2013	150	Serie de casos prospectiva	Población: mujeres con cáncer grado I-II, ER+, HER2-, LN-. Decisión de la terapia por médico y paciente antes y después de la prueba	Cambio en la recomendación de QT en 30% de pacientes. En el 10% de los casos se añadió QH y en el 20% se omitió la QT. La prueba supuso una reducción neta aproximada del 10% de pacientes con recomendación de QT. También se redujeron los conflictos entre médico y paciente en el proceso de decisión.	

Tabla 13. Resultados del impacto de la prueba Oncotype DX® en la decisión sobre terapia adyuvante (continuación)				
Estudio	n	Tipo de estudio	Metodología	Resultados
Eirmann <i>et al.</i> , 2013	366	Serie de casos prospectiva.	Población: mujeres con cáncer operable, ER+, HER2-, tamaño tumor $\geq 1\text{cm}$ o $<1\text{ cm}$ pero con al menos una característica histológica desfavorable, LN- o con 1-3 ganglios afectados, ≥ 18 años sin contraindicación de QT Recomendación del médico antes y después de la prueba	Se cambió la recomendación de tratamiento en el 33% de todos los casos. Si bien, el cambio en la recomendación de tratamiento fue del 30% en pacientes sin afectación nodular y el 39% en pacientes con afectación de nódulos. El cambio fue principalmente de terapia combinada de HT y QT a sólo TH. En conjunto, inicialmente se consideró QT+HT para el 57% de los pacientes (n=209) y tras el Oncotype DX® sólo se administró QT a 38% de los pacientes (n=140). La prueba supuso por tanto una reducción neta aproximada del 18,8% de pacientes con recomendación de QT. En la población LN-negativo (n=244), la prueba supuso una reducción del 14% en el uso de la QT (34/244) mientras que en la población LN-positivo (n=122) supuso una reducción del 29% (35/122). Los clínicos mostraron un grado de confianza alto o absoluto en su decisión en el 55% de los casos antes del Oncotype DX® y en el 82% tras conocer el índice de recurrencia del Oncotype DX®. También disminuyeron los conflictos de decisión en los pacientes tras la prueba.
Geffen <i>et al.</i> , 2011	135	Serie de casos retrospectiva	Población: mujeres con cáncer grado I-II, ER+, HER2-, sin contraindicación de QT o tamoxifeno. Recomendación del médico antes y después de la prueba	Se cambió la recomendación de tratamiento en 34 pacientes (el 25% de los casos); 24 casos pasaron de QT a HT y 10 de HT a QT. La prueba supuso una reducción neta aproximada del 22,2% de pacientes con recomendación de QT. Por grupos se observó que los cambios de tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes considerados inicialmente de alto (n=17) y bajo riesgo (n=67) según AOL, que en los considerados de riesgo intermedio (n=51) donde sólo se cambiaron las recomendaciones en 7 casos.
Biroschak <i>et al.</i> , 2013	50	Serie Estudio de casos mediante viñetas preparadas por un equipo de cirujanos y oncólogos.	Población: mujeres con cáncer ER+y LN-. Recomendación del médico (oncólogos y cirujanos) antes y después de la prueba en 50 casos tipo seleccionados.	Los cirujanos eran menos partidarios de la quimioterapia al recomendarla en el 52% de los casos mientras que los oncólogos la recomendaron en el 70% de los casos. El IR de Oncotype DX® mostró tener mayor impacto en los cirujanos que en los oncólogos al modificar su decisión en el 36% de los casos frente al 18% de estos últimos. El cambio en los cirujanos supuso un aumento del uso de la quimioterapia mientras que en los oncólogos el cambio de decisión no alteró el uso neto de la quimioterapia.

Tabla 13. Resultados del impacto de la prueba Oncotype DX® en la decisión sobre terapia adyuvante (continuación)				
Estudio	n	Tipo de estudio	Metodología	Resultados
Oratz <i>et al.</i> , 2011	1017	Descriptivo	Realizaron una encuesta a clínicos que solicitaron la prueba Oncotype DX® para pacientes LN+ y ER+.	De los 1017 clínicos invitados sólo respondieron la encuesta 160 (15,7%). Los clínicos indicaron que tras conocer los resultados del IR modificaron el tratamiento en el 51% de los casos. La prueba supuso una reducción neta aproximada del 33% de QT. En el 67% de los casos la decisión de solicitar la prueba fue causada por el paciente. La reticencia de los pacientes a recibir quimioterapia adyuvante fue en el 47% de los casos.
Partin & Mamounas, 2011	169	Serie de casos retrospectiva	Población: mujeres con cáncer ER+y LN-. Comparan la correlación entre Oncotype DX® y los índices clínico-patológicos AOL, guía NCCN y los criterios St. Gallen a la hora de categorizar a los pacientes por riesgo de recidiva. Comparan el cambio en la recomendación de tratamiento al adicionar el IR a los distintos índices pronóstico clínicos.	Se observó que a lo largo del periodo de estudio (2004-2009) la realización de la prueba Oncotype DX® se incrementó tres veces. La concordancia entre IR con NCCN, AOL y St. Gallen fue de 10,06%, 50,3% y 47,9% respectivamente. Los análisis mostraron que el IR tenía mayor influencia en el tratamiento adyuvante que los parámetros clínico-patológicos. Observaron que la incorporación del IR modificaba la recomendación terapéutica en el 27-74% de los casos dependiendo del algoritmo usado en la comparación. En la mayoría de los casos en los que el IR era bajo se cambiaba de QT a HT independientemente de los criterios clínico-patológicos usados. La incorporación de IR disminuyó el uso de la QT al clasificar Oncotype DX® un menor número de pacientes como de alto riesgo en comparación con los otros índices usados.
AOL: Adjuvant! Online; IR: Índice de recurrencia; NCCN: National Comprehensive Cancer Network				

El impacto del IR en la decisión de la terapia adyuvante variaba por grupos de riesgo según Oncotype DX® (tabla 14). En los casos donde el IR era <18, los cambios de terapia estaban dirigidos a reducir la intensidad del tratamiento adyuvante cambiando la recomendación de QT a HT, por el contrario, en los casos con IR>30 se pasaba de recomendar HT a recomendar QT. En aquellos casos donde el IR era intermedio (18-30) los cambios de terapia no están tan claros.

Tabla 14. Impacto de IR en la decisión de terapia adyuvante por grupos de riesgo				
Estudio	Cambio de tratamiento	IR<18	IR 18-30	IR>30
Albanell <i>et al.</i> , 2012	HT a QT	0	10	2
	QT a HT	20	2	0
Gerson Cwillich <i>et al.</i> , 2012	HT a QT	0	0	1
	QT a HT	12	1	0
Davidson <i>et al.</i> , 2013	HT a QT	0	0	10
	QT a HT	20	5	0
Eirmmann <i>et al.</i> , 2013	HT a QT	2	31	6
	QT a HT	68	11	0
Geffen <i>et al.</i> , 2011	HT a QT	0	0	1
	QT a HT	1	14	0
Oratz <i>et al.</i> , 2011*	HT a QT	4	6	3
	QT a HT	35	11	0
* población con LN+				

Por grupos de riesgo según el IR de Oncotype DX® se ha observado que la reducción de quimioterapia se ha centrado sobre todo en los pacientes de bajo riesgo (IR<18). Esta tendencia se ha observado también en pacientes con afectación nodular (LN+). La población con IR <18 representaba de forma general el 50% de la población de los estudios.

El estudio de Biroschack *et al.*, 2013 analizó el impacto del IR de Oncotype DX® en la decisión terapéutica en función de la especialidad del médico implicado. El estudio mostró que los cirujanos eran menos partidarios de la quimioterapia al recomendarla en el 52% de los casos mientras que los oncólogos la recomendaron en el 70% de los casos. El IR tuvo mayor impacto en el colectivo de cirujanos que en el de oncólogos, así los cirujanos cambiaron su decisión en el 36% de los casos mientras que en los oncólogos sólo la cambiaron en el 18%. El IR sirvió a los cirujanos para cambiar su decisión de terapia adyuvante a favor de incrementar la quimioterapia, mientras que

en el caso de los oncólogos el incremento o reducción de quimioterapia tras el IR fue prácticamente nulo. Inicialmente, de los 50 casos los cirujanos recomendaron quimioterapia a 14 y tras conocer el IR la recomendaron a 26 pacientes; por el contrario antes de conocer el IR los oncólogos recomendaron quimioterapia a 36 casos y tras conocer el IR la recomendaron a 35.

4. Resultados de eficiencia económica

4.1 Resultados de la búsqueda

En la búsqueda exploratoria inicial se localizó una revisión sistemática de estudios económicos publicada en mayo de 2013 (Rouzier *et al.* 2013). Dicha revisión que comprendía la búsqueda hasta julio de 2012, al ser tan reciente con respecto al presente trabajo sirvió de punto de partida y se ha incluido su información junto con la localizada posterior a dicha revisión, efectuando las búsquedas a partir de 2012. Adicionales a la reciente revisión, el informe de Ward *et al.*, 2011 fue excluido pues la parte de revisión presentaba estudios ya incluidos en el trabajo de Rouzier *et al.*, 2013 y la parte evaluación económica partiendo del modelo aportado por la industria no tiene los datos disponibles. Por tanto, sólo se han localizado cuatro trabajos posteriores de evaluación económica que han sido incluidos:

- a) El trabajo de Paulden *et al.*, 2013
- b) Dos estudios presentados en el congreso de ISPOR de noviembre de 2013, Rafia *et al.*, 2013 y Crespo *et al.*, 2013
- c) La evaluación económica de Retèl *et al.*, 2013 (en prensa).

4.2 Resultados económicos

Las búsquedas realizadas permitieron localizar un trabajo de revisión sistemática publicado en mayo de 2013 (Rouzier *et al.*, 2013). La citada revisión sistemática analizó las evaluaciones económicas sobre marcadores moleculares y ensayos multigénicos que ofrecen la oportunidad de dirigir la quimioterapia sólo a los pacientes con cáncer de mama probables de beneficiarse de ella. La búsqueda incluyó el periodo enero-2002 hasta julio de 2012 a través de PubMed y de la *Cochrane Library*, complementada con búsquedas manuales en sitios web de evaluación de tecnologías sanitarias del Reino Unido, Canadá, Australia y Estados Unidos. Se incluyeron también resultados de resúmenes de congresos. La calidad de los estudios se valoró con el cuestionario *Quality of Health Economic Studies* (QHES) (Ofman *et al.*, 2003).

En total esta revisión incluyó 29 trabajos (17 artículos y 12 resúmenes): 18 análisis coste-efectividad y 4 análisis de impacto presupuestario sobre Oncotype DX® frente a cuidado habitual; 4 análisis coste-efectividad y un análisis

sis de impacto presupuestario de MammaPrint® frente a tratamiento habitual y dos estudios que comparaban ambas pruebas entre sí. Los modelos utilizados en los estudios eran similares: árboles de decisión con modelización de Markov que contenían cuatro estados de salud (no recurrencia, recurrencia sin progresión, recurrencia con progresión y estado de muerte) y se basaban en un trabajo inicial de Hornberger *et al.* 2005. El impacto de la quimioterapia se midió en términos de reducción de riesgo de recurrencia, pérdida de calidad de vida según la literatura y también se media el incremento de costes que dependía de la rama de tratamiento en el árbol de decisión.

Al comparar Oncotype DX® frente a tratamiento habitual (Guías NCCN, criterios *ST. Gallen*, tamoxifeno, tamoxifeno más quimioterapia y *Adjuvant! OnLine*) los resultados fueron consistentes entre países e indicaban que con Oncotype DX® es probable que se mejoren los resultados en salud, se reduzca la proporción de pacientes tratados con quimioterapia y sea eficiente desde la perspectiva del sistema sanitario bajo los umbrales habituales de coste por AVAC (ver tabla 15). Incluso para algunos países mostraban que la prueba genómica podría ahorrar costes y mejorar los resultados en salud.

Tabla 15. Resultado de Oncotype DX® en las evaluaciones económicas				
Estudio	País Población	Resultado clínico	Resultado coste	Resultado Coste-efecto
Hornberger <i>et al.</i> , 2005	Estados Unidos LN-, ER+	8,6 AVAC ganados por 100 pacientes	Disminuye 202.828\$ por 100 pacientes	Domina vs. criterios NCCN
Lyman <i>et al.</i> , 2007	EEUU LN-, ER+	0,97 AVAC vs. tamoxifeno 1,71 AVAC vs. tamoxifeno y quimioterapia	Aumenta costes 4.272\$ vs. tamoxifeno y disminuye 2.256\$ vs. tamoxifeno más quimioterapia.	4.432\$/AVAC ganado vs. tamoxifeno. Domina frente a tamoxifeno más quimioterapia
Kondo <i>et al.</i> , 2008	Japón LN-, ER+	0,097 AVAC vs. NCCN 0,237 AVAC vs. <i>St. Gallen</i>	Incremento de: 289.355 yenes vs. NCCN y 293.211 yenes vs. <i>St. Gallen</i>	22.600€/AVAC vs. NCCN y 9.345€/AVAC vs. <i>St.Gallen</i>
Cosler & Lyman 2009	Estados Unidos LN-, ER+	2,2 AVG vs. tamoxifeno No diferencias vs. tamoxifeno y quimioterapia	Incremento de 4.272\$ vs. tamoxifeno. Disminuye 2.256\$ vs. tamoxifeno y quimioterapia	1.944\$/AVG vs. tamoxifeno Domina frente a tamoxifeno más quimioterapia
De Lima Lopes <i>et al.</i> , 2010	Singapur LN-, ER+	ND	Ahorros directos e indirectos	Oncotype ahorra costes.
Klang <i>et al.</i> , 2010	Israel LN-, ER+	0,170 AVAC ganados	Incremento de 1.828\$ por paciente	10.770\$/AVAC ganado.

Tabla 15. Resultado de Oncotype DX® en las evaluaciones económicas (continuación)

Estudio	País Población	Resultado clínico	Resultado coste	Resultado Coste-efecto
O'Leary <i>et al.</i> , 2010	Australia LN- y LN+	0,098 AVAC ganados.	Incremento de 974\$AUS	9.986\$AUS por AVAC ganado.
Tsoi <i>et al.</i> , 2010	Canadá LN-, ER+, HER2-	0,065 AVAC ganado	Incremento de 4.102\$CAN	63.064\$CAN/ AVAC ganado frente a <i>Adjuvant! OnLine</i>
de Lima Lopez <i>et al.</i> , 2011	Singapur LN-, ER+	0,12 AVAC ganados por quimioterapia evitada y 0,15 AVAC por prevención de recurrencia	Ahorro costes directos e indirectos	Oncotype DX® domina usando la puntuación (recurrent score) frente a la clasificación clínica.
Hall <i>et al.</i> , 2012	Reino Unido LN+, ER+	0,16 AVAC ganados	Incremento 860£	5.529£/AVAC ganado.
Holt <i>et al.</i> , 2011	Reino Unido LN 0-3, ER+	0,14 AVAC ganados	Incremento 888£	6.232£/AVAC ganado.
Hornberger <i>et al.</i> , 2011	Estados Unidos LN-, ER+	0,162 AVAC ganados	Disminuye costes	Oncotype DX® domina
Kondo <i>et al.</i> , 2011	Japón LN-, ER+, LN+,ER+	0,63 AVAC ganados en LN- 0,47 AVAC en global	Incremento 240.683 yenes en LN- 270.035 yenes en global	2.902€/AVAC vs. <i>St. Gallen</i> en LN- 4.288€/AVAC vs. <i>St. Gallen</i> en global
Lacey <i>et al.</i> , 2011	Irlanda LN-, ER+	0,12 AVAC ganados	Incremento 1.139€	9.462€/AVAC ganado.
Paulden <i>et al.</i> , 2011	Canadá LN-, ER+	ND	ND	29.000\$CAN por AVAC ganado vs. bajo riesgo <i>Adjuvant OnLine!</i> Oncotype DX® domina en pacientes de alto riesgo.
Vanderlaan <i>et al.</i> , 2011	Estados Unidos LN1-3,ER+	0,127 AVAC ganados	Disminuye 384\$	Oncotype DX® domina.
Lamond <i>et al.</i> , 2012	Canadá LN-, LN+, Mixta	0,27 AVAC ganados LN- 0,06 AVAC ganados LN+ 0,18 AVAC ganados global	Incremento coste de 2.585\$CAN LN- 864\$CAN LN+ y 1.852\$CAN global	9.591\$CAN/ AVAC en LN-, 14.844\$CAN/ AVAC en LN+ y 10.316\$CAN / AVAC en global.
Madaras <i>et al.</i> , 2012	Hungría LN-, ER+	ND	ND	6.871€ por AVAC ganado

Adaptado de Rouizier *et al.*, 2013.

\$CAN: Dólar canadiense; \$AUS: Dólar australiano

ND: no disponible

Puede verse que en dos estudios Oncotype DX® mostró dominancia frente a tamoxifeno más quimioterapia (Lyman *et al.*, 2007; Coster & Lyman 2009) y también resultó dominante frente a los criterios NCCN (Hornberger *et al.*, 2005) o con valores de 22.600€/AVAC (Kondo *et al.*, 2008). Frente a criterios *St. Gallen* se obtuvieron cifras desde 4.288€/AVAC a 9.345€/AVAC (Kondo *et al.*, 2011 y Kondo *et al.*, 2008).

Los estudios que comparaban Mammaprint® frente al cuidado habitual (tabla 16) informaron que la prueba genómica en Estados Unidos resultaba coste efectiva para el global de las pacientes (9.428\$/AVAC) y para pacientes ER+ (6.167\$/AVAC) pero era una alternativa dominada por la reducción de supervivencia y calidad de vida esperada en pacientes ER- frente al uso de los criterios *St. Gallen*. Los resultados para Japón desde la perspectiva social también eran favorables a MammaPrint® con una ratio de aproximadamente 43.000\$/AVAC frente a criterios *St. Gallen*. Para los Países Bajos se ofrecían resultados en los que Mammaprint® en pacientes ER positivo era dominante frente a los criterios *St. Gallen* y ofrecía una ratio coste-efectividad incremental de 4.614€ por AVAC ganado al compararse con *Adjuvant! OnLine* en el trabajo de Rêtel *et al.*, (2010) pero Mammaprint® frente a los criterios NIH aunque ahorra costes, ofrecía disminución en los AVAC según el trabajo de Oestreicher *et al.*, 2005.

Tabla 16. Resultados de MammaPrint® en las evaluaciones económicas				
Estudio	País Población	Resultado clínico	Resultado coste	Resultado Coste-efecto
Oestreicher <i>et al.</i> , 2005	Países Bajos LN-, LN+, ER+	Disminuye 0,21 AVAC	Disminuye 2.882\$	Disminuye costes frente NIH pero reduce calidad de vida.
Chen <i>et al.</i> , 2010	Estados Unidos LN-,ER+,HER2- LN-,ER-,HER2- Mezcla Registro SEER	0,15 AVAC ganados 0,23 AVAC ER+ 0,098 AVAC ER- 0,571 AVAC registro	Aumento 1.440\$ por paciente (1.332\$ en ER+ y 1.811\$ en ER-) 401\$ en pac. Registro.	Frente <i>St. Gallen</i> : Global: 9.428\$/AVAC ER+ 6.167\$/AVAC ER- MammaPrint® domina
Rêtel <i>et al.</i> , 2010	Países Bajos LN-,ER+	1,20 AVAC vs <i>St. Gallen</i> 0,24 AVAC vs <i>Adjuvant!</i>	7.430€ menos vs. <i>St. Gallen</i> 1.130€ más vs. <i>Adjuvant!</i>	Domina vs. <i>St. Gallen</i> 4.614€ por AVAC vs. <i>Adjuvant!</i>
Kondo <i>et al.</i> , 2012	Japón LN-,ER+,HER2- 55 años	Incremento 0,048 AVG y 0,060 AVAC	231.385 yenes por paciente más con MammaPrint® vs. <i>St. Gallen</i>	Aprox. 43.000\$ por AVAC
Adaptado de Rouzier <i>et al.</i> , 2013.				

Aunque los autores indicaron la no existencia de ensayos clínicos de comparación directa entre MammaPrint® y Oncotype DX®, localizaron dos evaluaciones económicas en las que se comparaba una frente a otra (Retèl *et al.*, 2012 junto con el trabajo de Yang *et al.*, 2012) (tabla 17). En el trabajo de Yang *et al.*, 2012 se indicaba dominancia de Oncotype DX® frente a MammaPrint® al obtener mejores resultados clínicos y menores costes, pero adolece de falta de transparencia en cómo se han obtenido los resultados porque sólo ofrecen los datos finales de coste y variables de resultado y además el modelo compara cada uno de los test individualmente frente a *Adjuvant! OnLine* y después comparan esos resultado. Se destaca también que las cohortes de pacientes en los análisis no son exactamente comparables. Cuando se analizó Oncotype DX® frente a *Adjuvant! OnLine*, el 47% de los pacientes se clasificó de alto riesgo mientras que en el análisis de MammaPrint® frente a *Adjuvant! OnLine* el porcentaje fue del 74% (ello implicaría también más quimioterapia y por tanto, más costes en Mammaprint®, pero los resultados no lo reflejan así).

El otro trabajo de comparación entre pruebas de Retél *et al.*, 2012 usaba datos retrospectivos, aunque uno de ellos de tamaño muy pequeño, de dos análisis sobre la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas. En este caso los grupos eran comparables a diferencia el anterior. Dependiendo de la variable de resultado del análisis económico que se elija, el resultado es a favor de una prueba o en contra de ella. Al tomar el coste por AVAC, MammaPrint® resultó más eficiente que Oncotype DX®, sin embargo en coste por AVG (año de vida ganado) la prueba de Oncotype DX® tenía más probabilidad de ser coste-efectiva.

Ambos estudios fueron calificados como de calidad inferior al resto de estudios que comparan las pruebas frente al cuidado habitual.

Tabla 17. Resultados comparación directa en las evaluaciones económicas				
Estudio	País Población	Resultado clínico	Resultado coste	Resultado Coste-efecto
Retèl <i>et al.</i> , 2012	Países Bajos Estudio Thomassen <i>et al.</i> * y Fan <i>et al.</i> **	MammaPrint® incrementó : 0,08 AVAC con Thomassen. 0,31 AVAC con Fan.	Oncotype DX® incrementó: 1.475€ con Thomassen 3.941€ con Fan.	MammaPrint® dominó a Oncotype DX®
Yang <i>et al.</i> , 2012	Estados Unidos LN-,ER+	MammaPrint® incrementó 0.097 AVAC	Oncotype DX® incrementó costes directos: 6.284\$	Mammprint® dominó a Oncotype DX®
*Thomassen M, Tan Q, Eiriksdottir F, Bak M, Cold S, Kruse TA. (2007). Comparison of gene sets for expression profiling: prediction of metastasis from low-malignant breast cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 13:5355–5360.				
**Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, <i>et al.</i> (2006). Concordance among gene-expression based predictors for breast cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 355(6):560–569.				

Se han localizado dos trabajos presentados en el congreso de la *International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) de noviembre de 2013, Rafia *et al.*, 2013 y Crespo *et al.*, 2013 (tabla 18).

El primero comparaba Oncotype DX® y las pruebas inmunohistoquímicas (ICH4) frente al cuidado habitual desde la perspectiva del sistema de salud británico. Mediante un modelo probabilístico evaluaron la relación coste-efectividad del tratamiento guiado usando Oncotype DX® y el test ICH4 frente al tratamiento habitual usando datos del registro de cáncer, obtuvieron la proporción de pacientes que recibían quimioterapia bajo la práctica habitual y los test clasificaban en diferentes categorías de riesgo basadas en los resultados de las pruebas, siendo dependiente la probabilidad de recibir quimioterapia de dicha clasificación. Los resultados mostraban que el tratamiento guiado por el test ICH4 era el más potencial para ser coste efectivo bajo un umbral de 20.000£ por AVAC pero la evidencia sobre validez clínica requiere más investigación. Con respecto a Oncotype DX® la evidencia era más robusta de base, aunque también necesita de más evidencia sobre el impacto en la toma de decisiones sobre la capacidad predictiva en la población ER+, LN-, HER- necesitando además análisis sobre si es una alternativa eficiente. Por ello los autores concluyeron que los test ICH y de expresión génica tienen potencial de constituirse en alternativas eficientes para guiar el tratamiento de las pacientes con cáncer pero requieren de más investigación.

El trabajo de Crespo *et al.*, 2013 es la única evaluación económica localizada para el Sistema Nacional de Salud que compara directamente las pruebas génicas MammaPrint® y Oncotype DX® con *Adjuvant! OnLine* desde la perspectiva del sistema sanitario y con horizontes temporales de 5 años, 10 años y la vida de la paciente. Desarrollaron un modelo de Markov con 3 estados de salud: libre de recurrencia, recurrencia y muerte asumiendo un cohorte de mujeres de 60 años con cáncer de mama LN-, ER+, HER2-. Las probabilidades de transición se obtuvieron de la literatura y asumieron igual predicción de riesgo entre Oncotype DX® y MammaPrint®. Los costes considerados fueron quimioterapia (2.825€), recurrencia (6.375€) y otros costes directos se obtuvieron de la literatura. Los resultados de este trabajo recogidos en la tabla 18 estimaron que Mammprint® dominaba a Oncotype DX® y las ratios calculadas de MammaPrint® frente a AOL fueron de 287,48€/AVAC y 43.912€/AVAC según el horizonte temporal considerado (vida de la paciente o cinco años, respectivamente).

Tabla 18. Resultados localizados posteriores a la revisión de Rouzier *et al.* 2013

Estudio	País Población	Resultado clínico	Resultado coste	Resultado Coste- efecto
Rafia R, <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido ER+, LN-, HER2-	No disponible	No disponible	ICER de ICH4 vs tratamiento habitual inferior a 20.000£ por AVAC
Crespo C, <i>et al.</i> , 2012	España LN-,ER+	AVAC 5 años AOL:3,277 O:3,260 M: 3,314 10 años AOL:6,662 O:6,624 M:6,849 Vida paciente AO:17,041 O:16,945 M:18,357	Euros 5 años AO:4.743,69 O:7.652,50 M.6.379,57 10 años AOL:7.890,12 O:11.054,29 M:9.038,96 Vida paciente AO:16.610,71 O:20.668,54 M:16.988,83	Mammprint® dominó a Oncotype DX® en los tres horizontes temporales. MammaPrint® vs. <i>Adjuvant! Online</i> obtuvo ratios de 287,48€ a 43.912,10€ por AVAC
Paulden <i>et al.</i> , 2013	Canadá LN-, ER-, HER-	Ganancia de: 0,160AVAC 0,699 AVAC 0,755 AVAC Al usar test en bajo, medio y alto riesgo	Aumento coste: 3.580\$ 1.770\$ 840\$ al usar test en riesgo bajo, medio y alto	Ratio de: 1.111\$can/AVAC 2.526\$can/AVAC 22.440\$can/AVAC en alto, medio y bajo riesgo respectivamente
Retèl <i>et al.</i> , 2013 En prensa	Países Bajos	M: 12,49 AVAC AOL: 11,88 AVAC	M:26.786€ AOL: 29.187€	Domina MammaPrint®
AOL: <i>Adjuvant! Online</i> . M: MammaPrint®, O: Oncotype DX®.				

La siguiente evaluación económica incluida ha sido el trabajo de Paulden, *et al.*, 2013b, cuyos objetivos fueron: a) analizar la eficiencia económica de utilizar Oncotype DX® conjuntamente con *Adjuvant! Online* como guía para las decisiones sobre quimioterapia en los estadios tempranos de cáncer de mama, y b) analizar la eficiencia económica de utilizar quimioterapia adyuvante en los distintos grupos de pacientes clasificadas según su riesgo predicho de recurrencia. Para ello los autores desarrollaron un modelo de Markov con la clasificación de riesgo, tratamiento y la historia natural de la enfermedad en una cohorte hipotética de mujeres de 50 años con cáncer de mama LN-, ER-, HER- candidatas a quimioterapia, usando *Adjuvant! Online* y el test genético. Una parte de este trabajo se había plasmado en un

informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la Oficina del Ministerio de Salud y Cuidados a Largo Plazo de Ontario. El horizonte temporal fue la vida de las pacientes, el análisis se realizó desde la perspectiva del pagador público considerando una disponibilidad a pagar por AVAC de 50.000 dólares canadienses y con una tasa de descuento del 5% para costes y resultados. Por tanto, los autores realizaron dos conjuntos de análisis, el primero de los resultados, costes, efectividad y coste-efectividad de utilizar o no utilizar el test genético en cada grupo de riesgo realizado clasificado con *Adjuvant! OnLine* y un segundo análisis de resultados, costes, efectividad y coste efectividad de dar o no quimioterapia adyuvante a los pacientes en cada una de las categorías de riesgo en que eran clasificados.

Del primer análisis se extrae como resultado que Oncotype DX® era más eficiente en las pacientes de alto riesgo según *Adjuvant! Online* con una ratio de 1.111\$_{CAN}/AVAC, seguido de los pacientes con riesgo intermedio con la ratio de 2.526\$_{CAN}/AVAC y 22.440\$_{CAN}/AVAC en las pacientes de bajo riesgo. Los autores indicaron que, bajo el umbral de disponibilidad a pagar considerado, en todos los grupos de riesgo resultaba eficiente el uso del test génico.

Sin embargo, el segundo análisis mostró que añadir el test genético en pacientes de bajo riesgo obtenía incrementos en costes pero empeoraba los resultados en salud, frente al grupo de alto riesgo donde sí se mejoraban los resultados en salud y se reducían costes. En el grupo de riesgo intermedio los resultados del modelo tenían bastante incertidumbre con una probabilidad de ser coste efectivos del 50,59%.

El trabajo más reciente localizado, aún en prensa aunque disponible, es el análisis coste utilidad de Retél *et al.*, 2013, cuyo objetivo fue comparar MammaPrint® frente a *Adjuvant! OnLine* en la población de pacientes del estudio prospectivo RASTER con datos de supervivencia a 5 años (n=427) y con dos subgrupos de edad 40-70 años (ER+, 10-30 mm, grado II, n=111 y ER+, 5-30 mm, grados II y III, n=187). La perspectiva del análisis fue la del sistema de salud, el modelo de Markov utilizado tenía 4 estados de salud: supervivencia libre de progresión, recaída, metástasis y muerte, con un horizonte temporal de 20 años y una tasa anual de descuento del 4% para costes y 1,5% para los efectos.

Las probabilidades de transición se calcularon a través de la sensibilidad y especificidad de cada test pronóstico basándose en datos del estudio RASTER y datos de la literatura. Los costes considerados fueron de 2.675€ para la prueba genómica e incluían transporte, procesamiento en el hospital e IVA mientras que no se consideraron costes para *Adjuvant! OnLine*. El

coste asignado a cada estado de salud se tomó de Lidgren *et al.* 2007 excepto para la quimioterapia y la terapia hormonal. La calidad de vida se asignó mediante las utilidades de cada estado de salud según datos de la literatura basados en EuroQol. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos para valorar la incertumbre mediante simulación de Montecarlo con 1.000 iteraciones presentándose el plano coste-efectividad y la curva de aceptabilidad considerando distintos umbrales de disponibilidad a pagar.

El coste total resultante para la firma genética fue de 26.786€ por paciente mientras que ascendió a 29.187€ para *Adjuvant! OnLine*. Los AVAC obtenidos fueron de 12,49 y 11,88 respectivamente. En el análisis de los dos subgrupos los resultados fueron muy similares con más ganancias en salud y menos costes para la prueba genómica (ver tabla 19). Los análisis de sensibilidad mostraron la robustez de los resultados, con un 97% de las simulaciones en el cuadrante sudeste del plano coste-efectividad (menos caro y más efectiva la prueba genómica). Por tanto, con estos resultados de menor coste y más AVAC obtenidos por MammaPrint® los autores concluyeron que la prueba puede considerarse eficiente en términos de coste por AVAC.

Tabla 19. Resultados coste-utilidad de Rétel et al. 2013					
	Costes total por paciente	Efectos (AVAC)	Incremento costes	Variación efectos	ICER
Global n=415					
MammaPrint®	26.786€	12,49	2.401€	Pérdida 0,62 AVAC	Domina
Adjuvant! Online	29.187€	11,88			
Subgrupo 1, n=111					
MammaPrint®	23.607€	12,85	9.013€	Pérdida 1,43 AVAC	Domina
Adjuvant! Online	32.620€	11,42			
Subgrupo 2, n=178					
MammaPrint®	26.647€	12,47	4.484€	Pérdida 0,86 AVAC	Domina
Adjuvant! Online	31.131€	11,61			

5. Discusión

Los estudios genéticos poseen un gran potencial en el ámbito clínico que puede ayudar a la mejora de la salud, si bien, es importante asimismo, reconocer el riesgo que supone su implementación prematura.

A la hora de evaluar las pruebas genómicas hay que tener en cuenta consideraciones tanto clínicas como éticas y económicas. Hasta el momento, no se ha demostrado la utilidad clínica de ninguna de las dos pruebas genómicas incluidas en este informe, por lo que se desconoce su impacto en la salud de la población afectada.

Las consideraciones éticas ante estas pruebas pronóstico surgen del hecho de que dichas pruebas están diseñadas para ayudar a la hora de decidir el tratamiento más adecuado a cada paciente con cáncer de mama; los tratamientos de quimioterapia son tratamientos con alta toxicidad y con un gran número de efectos adversos asociados, por lo que se plantea la cuestión de si es ético administrar quimioterapia a un paciente que no lo necesita o que probablemente no va a obtener ningún beneficio de la misma.

Las dos pruebas en principio son diferentes; una de ellas tendría un carácter pronóstico al aportar información sobre el riesgo de recaída de un paciente con base en su perfil de expresión genética (MammaPrint®) y la otra prueba estaría diseñada para aportar información predictiva sobre la respuesta de los pacientes al tratamiento con tamoxifeno (Oncotype DX®). Esta diferencia hace que estén destinadas a poblaciones diferentes siendo el MammaPrint® indicado para una población más general al incluir a pacientes con estatus ER tanto positivo como negativo y el Oncotype DX® indicado a pacientes ER positivo, en ambos casos las pacientes son HER negativo y sin afectación nodular. Estudios más recientes han intentado valorar las pruebas en otras poblaciones con el fin de ampliar su indicación, aplicando ambas pruebas en pacientes con afectación nodular (Saghatchian *et al.*, 2013) y en el caso concreto de MammaPrint®, también se ha analizado su papel en pacientes tratadas con tamoxifeno para valorar su posible carácter predictivo (Kok *et al.*, 2012).

Además de estas dos pruebas genómicas se están desarrollando otras pruebas basadas en las mismas tecnologías pero analizando la expresión de diferentes genes con el fin de ser utilizadas como índices pronóstico y/o predictivo entre ellas se encuentran Blueprint, PAM 50 ...

La prueba Oncotype DX® además del IR también aporta índices de ER, HER2 y RP, aunque existe gran controversia sobre su validez en la valoración de la expresión del HER2. En el estudio realizado por Dabbb *et al.*, 2011 los autores observaron una gran discrepancia en la valoración de la expresión de HER2 realizada mediante Oncotype DX® y mediante FISH con lo que concluyen que la prueba Oncotype DX® presentaba una alta proporción de falsos negativos al valorar la expresión del gen HER2 y no consideraban esta información de la prueba aceptable a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante adecuado. Por el contrario, otros estudios como el de Baehner *et al.* 2010 encontraron una alta concordancia (97%) entre FISH y Oncotype DX® en la valoración del estado de HER2. Estos datos contradictorios plantean la necesidad de utilizar por el momento aquellas técnicas validadas para la valoración de la expresión del gen HER2, debido a la importancia que este parámetro tiene como factor pronóstico de la enfermedad.

5.1 Validez analítica de las pruebas

Actualmente no existe una prueba referente (“gold estándar”) para estimar la expresión génica. Esta ausencia hace que no haya disponibles estimaciones de ratios de falsos positivos o falsos negativos. Las pruebas que actualmente se usan para esta estimación son la hibridación (*microarrays*) y la amplificación del ARN mediante PCR utilizando una transcriptasa reversa (RT-PCR). Es difícil de evaluar la validez analítica del Oncotype DX® y del MammaPrint® al utilizar estas pruebas. Existen factores que afectan a la reproducibilidad y precisión de las medidas de expresión génica. Entre ellas se encuentra la toma de muestras ya que al extraer tejido tumoral puede arrastrar consigo tejido sano que diluya los ARNm que se expresen de forma específica o mayoritaria en las células tumorales. Además es necesario un mínimo de células tumorales para obtener cantidad suficiente ARNm para la realización de las pruebas.

Otra fuente de variabilidad es la preparación y el almacenaje de las muestras. El ARN se degrada fácilmente por lo que la calidad y los lotes de los productos utilizados durante su manipulación pueden afectar al proceso de extracción. El ARN se degrada por cambios en el pH y por la presencia de ribonucleasas, enzimas presentes en las células y que a veces también se encuentran en los reactivos químicos utilizados en la extracción del ARN.

Puesto que la validez analítica de estas pruebas es difícil de evaluar, la mayoría de la evidencia disponible procede de estudios que valoraron la variabilidad de las pruebas.

Los estudios han mostrado que ambas pruebas genómicas presentaban una buena reproducibilidad por lo que se acepta de una forma generalizada que presentan validez analítica, es decir miden correctamente lo que pretenden medir.

Una de las limitaciones analíticas achacables a estas pruebas genómicas es el hecho de que los análisis se realizan de manera centralizada en los laboratorios de referencia, debido a la dificultad que supone el control de calidad en la síntesis de los ADNc a partir de los ARNm. Además, no siempre es posible su realización ya que depende del número de células tumorales obtenidas en la biopsia y de la calidad de la preparación de ARN. Así, en los estudios incluidos en este informe se han observado que en el caso de MammaPrint® entre el 8-22% de las veces no se pudo realizar la prueba por problemas de muestra. Sólo dos estudios de Oncotype DX® de los incluidos en el informe aportaban datos al respecto mostrando problemas de muestra en el 0,6% y 2,9% de los casos, sólo dos estudios aportan estos datos porque el resto incluía población con IR disponible.

5.2 Validez clínica de las pruebas

La mayor parte de la evidencia disponible sobre la validez analítica del MammaPrint® procede de estudios retrospectivos de series consecutivas de mujeres, con características clínicas distintas, que han analizado la capacidad pronóstico de la prueba mediante modelos estadísticos. Estos estudios estadísticos mostraron al MammaPrint® como un factor pronóstico independiente con buena capacidad predictiva de la recidiva y supervivencia del cáncer de mama en estadios tempranos sin nódulos o con 1 a 3 linfáticos afectados. En esta revisión se recoge el primer estudio prospectivo del MammaPrint® en el que se aportan datos de variables clínicas a los 5 años.

Los datos prospectivos han mostrado un alto porcentaje de discrepancias entre los índices clínico-patológicos (AOL) y la prueba MammaPrint® variando entre el 27% y el 48% en los tres estudios de carácter prospectivo incluidos en el informe, además, el porcentaje de discrepancias aumenta al disminuir la calidad metodológica del estudio y el tamaño de muestra. Los resultados del estudio RASTER y del pilotaje del MINDACT han mostrado que:

- La mayoría de los casos discordantes entre la prueba genómica y los parámetros clínico-patológicos se correspondían a casos clasificados de bajo riesgo según 70-GS y alto riesgo según AOL. Estos casos en teoría no recibirían terapia adyuvante.

- La prueba MammaPrint® clasifica como de alto riesgo de recurrencia a un menor número de pacientes que los parámetros clínico-patológicos.
- La clasificación de alto riesgo según 70-GS lleva asociada una mayor probabilidad de administrar quimioterapia adyuvante al paciente.

El estudio RASTER ha presentado los datos de supervivencia por grupos de riesgo combinado (según AOL y 70-GS) y por grupos de riesgo según 70-GS. Estos datos han mostrado que la prueba 70-GS mostraba diferencias significativas entre los pacientes clasificados de alto y bajo riesgo en estar libre de enfermedad a 5 años y la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue muy similar a la obtenida con AOL, lo que contribuye a establecer la capacidad pronóstico de la prueba. No hay que olvidar, que tanto la heterogeneidad de la población del estudio como el hecho de que las terapias adyuvantes se decidieran basadas en 70-GS, las preferencias de los médicos y los pacientes y los criterios de la guía de práctica clínica holandesa, hacen que la interpretación de los resultados sea muy difícil debido a los posibles factores de confusión. Los resultados son ilustrativos pero no concluyentes.

Un estudio (Kok *et al.*, 2012) se ha centrado en valorar el MammaPrint® en la población de cáncer con ER-positivo, la población diana del Oncotype DX®, con el fin de valorar su capacidad predictiva, los datos aportados confirman la capacidad pronóstico de la prueba pero no parece mostrar capacidad predictiva en este grupo de pacientes.

En cuanto a la validez clínica del Oncotype DX®, es de remarcar que es la prueba genómica con mayor información sobre este aspecto, la evidencia ha mostrado que la prueba predice la recurrencia de la enfermedad a distancia y el beneficio de la quimioterapia en pacientes ER+, HER2- y LN-.

Los estudios más recientes sobre Oncotype DX® se centran fundamentalmente en analizar el impacto de la prueba en la decisión sobre las terapias adyuvantes es decir sobre la práctica clínica. Esta evidencia procede de series de casos en los que el clínico o el clínico junto con el paciente establecían la recomendación de la terapia antes y después de conocer el IR y se valoraban los cambios de recomendación. Se ha observado que el conocimiento del índice de recurrencia proporcionado por Oncotype DX® modifica la decisión de la terapia adyuvante en un 30-33% de los casos en pacientes ER+, HER2-sin afectación ganglionar. El cambio de terapia en la mayoría de los casos consistió en una reducción en la intensidad de la terapia adyuvante pasando de hormonoquimioterapia a hormonoterapia sola, lo que ha supuesto una disminución del 10% al 19% del uso de la quimioterapia en este grupo de pacientes. El estudio de Gerson Cwilich *et al.*, 2012 mostró un impacto del

IR en la terapia adyuvante del 58,3% de los casos con una reducción de la recomendación de quimioterapia del 33%; estos datos, aunque muestran el impacto del IR y la tendencia de los cambios terapéuticos a la reducción de quimioterapia, presentaban porcentajes mucho más elevados que los mostrados en el resto de estudios. Esto puede deberse a múltiples factores y al hecho de tener una población de estudio pequeña, sólo 36 pacientes.

Por grupos de riesgo según IR, en los grupos de IR<18 los cambios de terapia supusieron mayoritariamente la eliminación de la quimioterapia adyuvante mientras que en el grupo de IR intermedio (18-30) los cambios fueron en ambos sentidos tanto para incrementar como para reducir la intensidad de la terapia adyuvante.

Es interesante comprobar la variabilidad en las recomendaciones con base a la especialidad del clínico implicado, así en el estudio de Biroschak *et al.*, 2013 encontraron que el oncólogo recomendaba inicialmente más quimioterapia y modificaba menos su recomendación tras conocer el resultado de Oncotype DX® que los cirujanos, aunque al final tras conocer los resultados de la prueba Oncotype DX® los cirujanos cambiaban su recomendación aumentando el número de pacientes con quimioterapia. Esta información proviene únicamente de dos cirujanos y un oncólogo lo que compromete mucho sus resultados; sin embargo, pone de manifiesto la posibilidad de que esta variable pueda actuar como confusora a la hora de valorar el impacto de la prueba sobre la decisión del tratamiento adyuvante. Podría ser relevante la inclusión de este tipo de variables en los análisis estadísticos para comprobar su impacto en el manejo de los pacientes y del Oncotype DX®. Desde esta perspectiva, la utilización de este tipo de pruebas podría ayudar a disminuir la variabilidad en la práctica clínica.

5.3 Utilidad clínica de las pruebas

La utilidad clínica de las pruebas nos ayudaría a discriminar de manera clara entre las pacientes que tendrían más o menos beneficios con la terapia adyuvante. Este beneficio sólo puede ser medido en términos de resultados clínicos como la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, toxicidad de la quimioterapia o calidad de vida.

No existe evidencia disponible que demuestre el impacto de las pruebas del Oncotype DX® y MammaPrint® en la morbilidad, mortalidad o calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, se están realizando dos estudios clínicos aleatorizados el TAYLORx y el MINDACT (*Microarray for Node-Negative Disease may*

Avoid Chemotherapy) cuyos objetivos son aportar evidencia de tipo I sobre la validez y utilidad clínica de las pruebas Oncotype DX® y MammaPrint®, respectivamente. Además de estos estudios, en el caso del Oncotype DX® se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado en fase III (clinicaltrials.gov NCT01272037) que incluye pacientes ER+, HER2-, con afectación en 1-3 ganglios y con un IR ≤ 25 para valorar la administración de quimioterapia adyuvante en este grupo de pacientes.

En resumen, la utilidad de MammaPrint® y el Oncotype DX® como herramientas en la toma de decisiones de tratamiento en pacientes con cáncer de mama precoz, es decir como herramienta predictiva para el tratamiento individualizado, está por demostrar y se espera que los ensayos en curso mencionados anteriormente aporten resultados concluyentes sobre este aspecto.

La realización de las pruebas debe de ser considerada junto con la realización de los factores pronósticos clínicos utilizados de forma habitual con el fin de disminuir en principio, la incertidumbre en aquellos casos en los que ambos criterios coincidan aunque no en los que difieran. Queda por establecerse de manera estandarizada la forma en que estas pruebas deben usarse; si pueden llegar a utilizarse como herramienta única y suficiente o combinarse con otros índices pronóstico. En este último caso también se desconoce el peso que tendría frente a los otros factores pronóstico. Dentro de este apartado, un estudio ha comparado la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo mediante el IR del Oncotype DX® sólo y mediante el IR integrado con otros factores clínico-patológicos mostrando que la integración de Oncotype DX® y los factores clínico-patológicos afinaba la clasificación de los pacientes reduciendo el número de pacientes de riesgo intermedio, siendo éste el grupo donde mayor es la incertidumbre sobre el posible beneficio de la quimioterapia (Tang *et al.*, 2011).

5.4 Contextualización

En la actualidad las pruebas genómicas (Oncotype DX® y MammaPrint®) se están utilizando junto a los índices clínico-patológicos en la toma de decisión de los tratamientos adyuvantes adecuados. El grupo de expertos de la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) (Aebi *et al.*, 2010) y el consenso de IMPAKT (*IMProving care and knowledge through translational research*) (Azim *et al.*, 2013) reconocen las pruebas genómicas en sus informes aunque encuentran que no se ha demostrado de forma concluyente la utilidad clínica de las mismas consideran que pueden ayudar a la hora de afinar el riesgo de recurrencia.

De las dos pruebas sólo MammaPrint® ha sido aprobada por la FDA pero ni la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) en 2007 (Harris *et al.*, 2007), ni la Guía de Práctica clínica de la *National Comprehensive Cancer Network*® en 2013 (NCCN, 2013), ni el grupo de trabajo de EGAPP (*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group*) (EGAPP, 2009), ni el Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen (Goldhirsch *et al.*, 2011) la reconocen en sus recomendaciones asumiendo que tanto su utilidad clínica como su aplicación adecuada están todavía en periodo de investigación. Sin embargo, estas organizaciones reconocen en sus recomendaciones la prueba Oncotype DX® como ayuda a la hora de decidir el beneficio de la quimioterapia en casos seleccionados.

Dentro del territorio español, según información aportada por las compañías distribuidoras de las dos pruebas genómicas en estudio, tres comunidades autónomas, Cataluña, Madrid y País Vasco, incorporaron en el año 2012 la financiación del Oncotype DX® con cargo a la Seguridad Social, posteriormente en febrero del 2013, también la Comunidad Valenciana se incorporó a las CCAA anteriores en la financiación de la prueba genómica. En este último caso, también según la misma fuente, se ha aprobado un programa de riesgo compartido en el que en los casos donde el IR sea >31 (alto riesgo de recurrencia de la enfermedad) y por lo tanto el sistema sanitario debe asumir los gastos de la quimioterapia, Palex S.A. la compañía distribuidora abonaría de forma trimestral el importe correspondiente a los test de dichos pacientes. De esta manera la CCAA evita el doble gasto de la prueba y la quimioterapia. Este programa, no es propiamente dicho un programa de riesgo compartido aunque supone un atractivo desde el punto de vista económico en caso de la financiación de la prueba Oncotype DX®. Por otra parte, la prueba genómica MammaPrint® también es financiada por la Seguridad Social en las comunidades autónomas de Madrid, Cataluña y C. Valenciana. En estas comunidades se financia el conjunto de pruebas genómicas denominado Symphony (Agendia) que incluye las pruebas:

- MammaPrint®: para el pronóstico de recurrencia.
- TargetPrint: para determinar el estatus ER/PR/HER2.
- Blueprint: para la subtipificación molecular.

En el territorio nacional el precio de Oncotype DX® es de 3.200€ y el de Symphony (MammaPrint®, Blueprint y TargetPrint) es de 2.675€.

Las implicaciones económicas de las pruebas genómicas para el sistema sanitario son importantes a la hora de considerar su inclusión en la cartera de servicios del SNS. Si bien, la mayoría de los casos el cambio de tratamiento basados en los resultados de Oncotype DX® eran cambios de terapia

combinada de hormonoquimioterapia a sólo terapia hormonal. El estudio realizado en el territorio español por Albanell *et al.*, 2012 sobre el impacto del Oncotype DX® en la decisión del tratamiento a seguir ha mostrado que un tercio de los pacientes (32%) a los que se les ha hecho la prueba ha cambiado su terapia y en concreto del 32% de los cambios, el 21% correspondía a cambios en los que se quitaba la quimioterapia dejando sólo terapia hormonal y el 11% correspondía a cambios en los que se añadía quimioterapia al paciente. Aunque el cambio neto era que se reducía en un 10% los pacientes con quimioterapia, el hecho es que en 32% de los pacientes no estaba en teoría recibiendo el tratamiento más adecuado a su enfermedad, lo que se traduciría en un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad en aquellos pacientes que se pudieran beneficiar de la quimioterapia y no la recibieran o en un tratamiento innecesario con quimioterapia en pacientes que no se van a beneficiar de ella, con los importantes efectos adversos que lleva asociados. En cuanto a su coste, Albanell *et al.*, 2012 mencionan que aunque el ahorro en la reducción de los tratamientos con quimioterapia no fuera muy importante, habría que considerar el ahorro que implicaría la adecuación de los tratamientos al reducir la tasa de recurrencia y por lo tanto los costes derivados de las metástasis evitadas.

En la actualidad, en los hospitales de las CCAA donde que se financia Oncotype DX® y MammaPrint®, las pruebas genómicas se realizan en aquellos pacientes sin afectación de ganglios linfáticos que presentan por criterios clínico-patológicos un riesgo intermedio de recidiva ya que en estos pacientes es donde existe una mayor incertidumbre sobre el beneficio que supondría la administración de quimioterapia. En el caso de Oncotype DX® según datos aportados por la compañía Palex Medical SA (distribuidora en España de Oncotype DX®) en un gran hospital suelen realizar la prueba a 20-30 pacientes por año, estos datos se corresponderían según la misma fuente en un 10% de los pacientes que cumplirían los criterios de selección de la prueba.

6. Conclusiones

MAMMAPRINT®

- El Mammaprint® es un factor pronóstico independiente en cáncer de mama precoz. No hay evidencia de su capacidad predictiva en pacientes con cáncer ER positivo tratados con tamoxifeno.
- La clasificación del riesgo de los pacientes según Mammaprint® y los índices clínico-patológicos ha mostrado entre un 27%-48% de discrepancias.
- La prueba genómica ha reducido entre el 8% y el 20% el número de pacientes considerados de alto riesgo en comparación con el índice clínico-patológico *Adjuvant! OnLine*.
- Mammaprint® modificaba la decisión del tratamiento adyuvante en pacientes ER-positivo, HER2-negativo en el 18-29% de los casos, dependiendo de los índices clínico-patológicos utilizados.
- Las evaluaciones económicas incluidas, aunque son pocas y con limitaciones, indicaron que es una alternativa eficiente frente a otras alternativas y frente a Oncotype DX®, especialmente por la quimioterapia evitada.

ONCOTYPE DX®

- Oncotype DX® es un factor pronóstico y predictivo en cáncer de mama ER-positivo tratados con tamoxifeno.
- Se ha incrementado la utilización en los últimos años de Oncotype DX® en la práctica clínica para la categorización de los pacientes por riesgo de recaída.
- Oncotype DX® modificaba la decisión de tratamiento adyuvante en el 30-32% de los casos. El cambio es mayoritariamente de tratamiento combinado hormonoquimioterápico a hormonoterápico por lo que la prueba suponía una reducción del uso de la quimioterapia adyuvante.
- El impacto de la prueba sobre la decisión del tratamiento adyuvante parece ser mayor en pacientes con afectación ganglionar que en pacientes sin ganglios afectados.

- Las evaluaciones económicas incluidas, mostraron también que este test puede considerarse eficiente frente a las técnicas habituales.
- Es necesario esperar los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, MINDACT y TAYLORx, que actualmente se están llevando a cabo para poder establecer la utilidad clínica de las dos pruebas genómicas. Aunque dichas pruebas genómicas, MammaPrint® y Oncotype DX®, se están ya utilizando en la práctica clínica modificando la decisión sobre el tratamiento adyuvante.

7. Recomendaciones

Hasta conocer la evidencia que puedan aportar los ensayos clínicos aleatorizados MINDACT y TAYLORx que actualmente se están llevando a cabo sobre la utilidad clínica del MammaPrint® y del Oncotype DX®, respectivamente:

Podría considerarse la recomendación de la prueba Oncotype DX® en la ayuda a la decisión terapéutica cuando existan dudas sobre la prescripción de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, ER-positivo, HER2-negativo, sin afectación ganglionar y con un riesgo intermedio de recurrencia según los índices clínico-patológicos convencionales. Se recomendaría la elaboración de un registro que recoja la información de la utilización del Oncotype DX® en dicha población con el fin de aportar evidencia sobre su utilidad concreta en el SNS.

No se recomendaría el MammaPrint® para su uso de forma generalizada en el SNS al considerar que su utilidad clínica y su uso adecuado se encuentran aún en periodo de investigación, aunque los pocos estudios de evaluación económica muestran que podría ahorrar costes. Se recomendaría su utilización siempre y cuando se realice dentro de un estudio de investigación.

8. Referencias

1. Abei, S., Davidson, T., Gruber, G., & Castiglione, M. (2010). Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21, v9-v14. doi: 10.1093/annonc/mdq159
2. Albain, K.S., Barlow, W.E., Shak, S., Hortobagyi, G.N., Livingston, R.B., Yrh, I., ... Hayes, D.F. (2010). Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology*, 11, 55-65. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70314-6
3. Albanell, J., González, 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
4. Azim H.A. Jr., Michiels, S., Zagouri, F., Delaloge, S., Filipits, M., Namer, M., ... Swanton, C. (2013). Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: the IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Annals of Oncology*, 24, 647-654. doi: 10.1093/annonc/mds645
5. Baehner, F.L., Achacoso, N., Maddala, T., Shak, S., Quesenberry C.P. Jr., Goldstein, L.C., ... Habel, L.A. (2010). Human epidermal growth factor receptor 2 assessment in a case-control study: comparison of fluorescence in situ hybridization and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction performed by central laboratories. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4300-4306. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8211
6. Biroschack, J.R., Schwartz, G.F., Palazzo, J.P., Toll, A.D., Brill, K.L., Jaslowski, R.J., & Lee, S.Y. (2013). Impact of Oncotype DX® on treatment decisions in ER-positive, node-negative breast cancer with histologic correlation. *The Breast Journal*, 19, 269-275. doi: 10.1111/tbj.12099
7. Bogaerts, J., Cardoso, F., Buyse, M., Braga, S., Loi, S., Harrison, J.A., ... TRANSBIG consortium. (2006). Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nature Clinical Practice. Oncology*, 3, 540-551. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17019432>

8. Bueno-de-Mesquita, J.M., van Harten, W.H., Retel, V.P., van't Veer, L.J., van Dam, F.S., Karsenberg, K., ... Linn, S.C. (2007). Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RAS-TER). *Lancet Oncology*, 8, 1079-87. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18042430>
9. Chen, E., Tong, K.B., & Malin, J.L. (2010). Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer. *American Journal of Managed Care*, 16, e333–e342. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21291290>
10. Cosler, L.E., & Lyman, G.H. (2009). Economic analysis of gene expression profile data to guide adjuvant treatment in women with early-stage breast cancer. *Cancer Investigation*, 27, 953–959. doi: 10.3109/07357900903275217
11. Crespo, C., Seguí, M.A., Cortés, J., Lluch, A., Brosa, M., Becerra, V., Chiavenna, S.M., Gracia, A. (2013). Head to Head Economic Evaluation of Two Genomic Profiles of Recurrence Risk for Breast Cancer, Mammprint Versus Oncotype DX, in Spain. *Value in Health*; 16 (7), A416-417. doi:10.1016/j.jval.2013.08.538
12. Dabbs, D.J., Klein, M.E., Mohsin, S.K., Tubbs, R.R., Shuai, Y., & Bhargava, R. (2011). High false-negative rate of HER2 quantitative reverse transcription polymerase chain reaction of the Oncotype DX® test: an independent quality assurance study. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 4279–4285. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7963
13. 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*. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.009
14. de Lima Lopes, G., Chien, R., & Hornberger, J. (2010). Cost-benefit analysis of a 21-gene recurrence score for early-stage breast cancer in Singapore. {abstract}. *Value in Health*, 13, A513.
15. de Lima Lopes, G., Chien, R., & Hornberger, J.C. (2011, marzo). *Cost-benefit analysis of a 21-gene recurrence score for early-stage breast cancer in Singapore*. Presentado en 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference.

16. Drukker, C.A., Bueno-de-Mesquita, J.M., Retel, V.P., van Harten, W.H., van Tinteren, H., Wesseling, J., ... Linn, S.C. (2013). A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RAS-TER study. *International Journal of Cancer*, 133, 929-936. doi: 10.1002/ijc.28082
17. 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
18. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. (2009) Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer?. *Genetics in Medicine*, 11, 66-73. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181928f56
19. Gerson Cwlich, 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. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22622310>
20. Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S., Gelber, R.D., Thürlimann, B., & Senn, H.J. (2011). Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*, 22, 1736-1747. doi: 10.1093/annonc/mdr304
21. Greffen, D.B., Abu-Ghanem, S., Sion-Vardy, N., Braunstein, R., Tokar, M., Ariad, S., ... Koretz, M. (2011). The impact of the 21-gene recurrence score assay on decision making about adjuvant chemotherapy in early-stage estrogen-receptor-positive breast cancer in an oncology practice with a unified treatment policy. *Annals of oncology*, 22, 2381-2386. doi: 10.1093/annonc/mdq769
22. Hall, P.S., McCabe, C., Stein, R.C., & Cameron, D. (2012). Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 104, 56-66. doi: 10.1093/jnci/djr484

23. Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., ... Bast, R.C. Jr. (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 5287-5312. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17954709>
24. Hartmann, S., Gerber, H., Elling, D., Heintze, K., & Reimer, T. (2012). The 70-gene signature as prognostic factor for elderly women with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Care (Basel)*, 7, 19-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22553468>
25. Hassett, M.J., Silver, S.M., Hughes, M.E., Blayney, D.W., Edge, S.B., Herman, J.G., ... Weeks, J.C. (2012). Adoption of gene expression profile testing and association with use of chemotherapy among women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 2218-2226. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5740
26. Holt, S.D.H., Bennet, H., Bertelli, G., Valentine, W.J., & Phillips, C.J. (2011, diciembre). *Cost-effectiveness evaluation of the Oncotype DX® breast cancer assay in clinical practice in the UK*. Presentado en 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas. URL: <http://bit.ly/1eWVdUI>
27. Hornberger, J., Chien, R., Krebs, K., & Hochheiser, L. (2011). US insurance program's experience with a multigene assay for early-stage breast cancer. *American Journal of Managed Care*, 17(5(Spec No)), e194-e202. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21711071>
28. Hornberger, J., Cosler, L.E., & Lyman, G.H. (2005). Economic analysis of targeting chemotherapy using 21-gene RT-PCR assay in lymph node negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *The American Journal of Managed Care*, 11, 313-324. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15898220>
29. Kim, C., & Paik, S. (2010). Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer. *Nature review Clinical Oncology*, 7, 340-347. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.61
30. Klang, S.H., Hammerman, A., Liebermann, N., Efrat, N., Doberne, J., & Hornberger, J. (2010). Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value Health*, 13, 381-387. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00724.x

31. Kok, M., Koornstra, R.H., Mook, S., Hauptmann, M., Fles, R., Jansen, M.P., ... van 't Veer L.J. (2012). Additional value of the 70-gene signature and levels of ER and PR for the prediction of outcome in tamoxifen-treated ER-positive breast cancer. *Breast*, 21, 769-778. doi: 10.1016/j.breast.2012.04.010
32. Kondo, M., Hoshi, S.L., Ishiguro, H., & Toi, M. (2012). Economic evaluation of the 70-gene prognosis-signature (MammaPrint) in hormone receptor-positive, lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor type 2-negative early stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133, 759-768. doi: 10.1007/s10549-012-1979-7
33. Kondo, M., Hoshi, S.L., Ishiguro, H., Yoshibayashi, H., & Toi, M. (2008). Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptorpositive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Research and Treatment*, 112, 175-187. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18075786>
34. Kondo, M., Hoshi, S.L., Yamanaka, T., Ishiguro, H., & Toi, M. (2011). Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX®) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRGTR03). *Breast Cancer Research and Treatment*, 127, 739-749. doi: 10.1007/s10549-010-1243-y
35. Lacey, L., Chien, R., & Hornberger, J. (2011, diciembre). *Cost-utility of the 21-gene breast cancer assay (Oncotype DX®) in the Irish healthcare setting*. Presentado en 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas. URL bit.ly/1iumiSZ
36. Lamond, N.W., Skedgel, C., Rayson, D., Lethbridge, L., & Younis, T. (2012). Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133, 1115-1123. doi: 10.1007/s10549-012-1989-5
37. Lee, J.J., & Shen, J. (2011). Is the Oncotype DX® assay necessary in strongly estrogen receptor-positive breast cancers?. *The American Surgeon*, 77, 1364-1367. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22127090>
38. Lidgren, M., Wilking, N., Jonsson, B., & Rehnberg, C. (2007). Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of Life Research*, 16, 1073-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17468943>

39. Lyman, G.H., Cosler, L.E., Kuderer, N.M., & Hornberger, J. (2007). Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer*, 109, 1011–1018. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17311307>
40. Madaras, B., Rózsa, P., Gerencsér, Z., Radovics, T., Lang, I., Nagy, Z., & Horvath, Z. (2012). The impact of chemotherapeutic regimens on the cost-utility analysis of Oncotype DX® Assay {abstract}. *European Journal of Cancer*, 48 (sup 1), S144. doi:10.1016/S0959-8049(12)70413-6
41. Malo, T.L., Lipkus, I., Wilson, T., Han, H.S., Acs, G., & Vadaparampil, S.T. (2012). Treatment choices based on Oncotype DX® in the breast oncology care setting. *Journal of Cancer Epidemiology*. doi: 10.1155/2012/941495
42. Manjili, M.H., Najarian, K., & Wang, X.Y. (2012). Signatures of tumor-immune interactions as biomarkers for breast cancer prognosis. *Future Oncology*, 8, 703-711. doi: 10.2217/fon.12.57
43. Marchionni, L., Wilson, R., Marinopoulos, S., Wolff, A., Parmigiani, G., Bass, E., & Goodman, S.N. (2008). *Impact of Gene Expression Profiling Tests on Breast Cancer Outcomes*. (Evidence Report/Technology Assessment No. 160; AHRQ Publication No. 08-E002). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
44. Markopoulus, C., Xepapadakis, Gr., Venizelos, V., Tsiftoglou, A., Misi-tzis, J., Panoussis, D., ... Gogas, H. (2012). Clinical experience of using Oncotype DX® as an additional treatment decision tool in early breast cancer - a retrospective analysis from 5 Greek institutions. *European Journal of Surgical Oncology*, 38, 413-419. doi: 10.1016/j.ejso.2012.02.183
45. Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) (2005). *La situación del cáncer en España*. Madrid: MSC.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2013). *Breast Cancer. Version 1.2014*. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
47. O'Leary, B., Yoshizawa, C., Foteff, C., & Chao, C. Cost-effectiveness of the Oncotype DX® assay in Australia: an exploratory analysis. *ISPOR 4th Asia-Pacific Conference. Value in Health*, 13, A512.

48. Oestreich, N., Ramsey, S.D., Linden, H.M., McCune, J.S., van't Veer, L.J., Burke, W., & Veenstra, D.L. (2005). Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications?. *Genetics in Medicine*, 7, 380–389. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16024969>
49. Ofman, J.J., Sullivan, S.D., Neumann, P.J., Chiou, C.F., Henning, J.M., Wade, S.W., & Hay, J.W. (2003). Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 9, 53-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14613362>
50. Oratz, R., Kim, B., Chao, C., Skrzypczak, S., Ory, C., Bugarini, R., & Broder, M. (2011). Physician survey of the effect of the 21-gene recurrence score assay results on treatment recommendations for patients with lymph node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Oncology Practice*, 7, 94-99. doi: 10.1200/JOP.2010.000046
51. Partin, J.F., & Mamounas, E.P. (2011). Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clininopathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 18, 3399-3406. doi: 10.1245/s10434-011-1698-z
52. Paulden, M., Franek, J., Pham, B., Bedard, P.L., Trudeau, M., Krahn, M. (2013). Cost-Effectiveness of the 21-Gene Assay for Guiding Adjuvant Chemotherapy Decisions in Early Breast Cancer. *Value in Health*, 16, 729–739. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1625
53. Paulden, M., Franek, J., Pham, B., Krahn, M. (2011, Mayo). *Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: a cost-effectiveness analysis of 1000 strategies for the provision of Adjuvant! Online, Oncotype DX® and chemotherapy*. Presentado en ISPOR 16th Annual international Meeting. URL: <http://bit.ly/1b4KCLD>
54. Rafia, R., Ward, S.E., Scope, A., Wyld, L. (2013). Evaluating the cost effectiveness of gene expresión profiling and immunohistochemistry test. *Value in Health*; 16(7), A323-336. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.519.
55. Retèl, V.P., Joore, M.A., Drukker, C.A., Bueno-de-Mesquita, J.M., Knauer, M., van Tinteren, H., Linn, S.C., & van Harten, W.H. (2013). Prospective cost-effectiveness análisis of genomic profiling in breast cancer. *European Journal of Cancer*, 49, 3773-3779. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.001

56. Retél, V.P., Joore, M.A., & van Harten, W.H. (2012). Head-to-head comparison of the 70-gene signature versus the 21-gene assay: cost-effectiveness and the effect of compliance. *Breast Cancer Research and Treatment*, 131, 627–636. doi: 10.1007/s10549-011-1769-7
57. Retél, V.P., Joore, M.A., Knauer, M., Linn, S.C., Hauptmann, M., & Harten, W.H. (2010). Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *European Journal of Cancer*, 46, 1382–1391. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.035
58. Rouzier, R., Proszato, P., Chéreau, E., Carlson, J., Hunt, B., & Valentine, W.J. (2013). Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Research and Treatment*, 139, 621–37. doi: 10.1007/s10549-013-2559-1
59. Rutgers, E., Piccart-Gehart, M.J., Bogaerts, J., Delaloge, S., van't Veer, L., Rubio, I.T., ... Cardoso, F. (2011). The EORTC 10041/BIG 03-04 MIN-DACT trial is feasible: results of the pilot phase. *European Journal of Cancer*, 47, 2742–2749. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.016
60. Saghatchian, M., Mook, S., Pruneri, G., Viale, G., Glas, A.M., Guerin, S., ... van't Veer, L. (2013). Additional prognosis value of the 70-gene signature (MammaPrint®) among breast cancer patients with 4-9 positive lymph nodes. *The Breast*, 22, 682–690. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.002
61. Sapino, A., Roepman, P., Linn, S.C., Snel, M.H., Delahaye, L.J., & van den Akker, J. (2013) (En prensa). MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *The Journal of Molecular Diagnostics*. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.10.008
62. Schneider, J.G., & Khalil, D.N. (2012). Why does Oncotype DX® recurrence score reduce adjuvant chemotherapy use? *Breast Cancer Research Treatment*, 134, 1125–1132. doi: 10.1007/s10549-012-2134-1
63. 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
64. 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

65. Smartt, P. (2010). A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. *HSAC Report*, 3, (16). URL: bit.ly/1c6wxYM
66. Tang, G., Cuzick, J., Costantino, J.P., Dowsett, M., Forbes, J.F., Grager, M., ... Wolmark, N. (2011). Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 4365-4372. doi: 10.1200/JCO.2011.35.3714
67. Torrisi, R., García-Etienne, C.A., Losurdo, A., Morengi, E., Di Tommaso, L., Gatzemeier, W., ... Tinterri, C. (2013). Potential impact of the 70-gene signature in the choice of adjuvant systemic treatment for ER positive, HER2 negative tumors: a single institution experience. *Beast*, 22, 419-424. doi: 10.1016/j.breast.2013.03.013
68. Tsoi, D.T., Inoue, M., Kelly, C.M., Verma, S., & Pritchard, K.I. (2010). Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist*, 15, 457-465. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0275
69. Urrutia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Medicina Clínica*, 135, 507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015
70. Vanderlaan, B.F., Broder, M.S., Chang, E.Y., Oratz, R., & Bentley, T.G. (2011). Cost-effectiveness of 21-gene assay in node-positive, early-stage breast cancer. *American Journal of Managed Care*, 17, 455-464. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21819166>
71. Ward, S., Scope, A., Rafia, R., Pandor, A., Harnan, S., & Evans, P. (2011). *Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management* (NIHR HTA n° 10/125/01). Sheffield: University of Sheffield.
72. Yang, M., Rajan, S., & Issa, A.M. (2012). Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: a decision-analytic model. *Cancer*, 118, 5163-5170. doi: 10.1002/cncr.27443

Anexos

Anexo 1: Estrategias de búsqueda

Ovid-MEDLINE para MammaPrint® (2011 hasta 1ª semana mayo 2013)

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	or/1-3
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=”2011 -Current”

EMBASE para MammaPrint® (hasta 9 de mayo de 2013)

‘breast cancer’/exp
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)
1 OR 2
MammaPrint* OR 70* NEAR/3 (signature* OR ‘prognosis signature’ OR ‘prognostic signature’)
3 OR 4
AND [medline]/lim
5 NOT 6
AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py)

WOS-SCI-Expanded para MammaPrint® (2011 hasta mayo de 2013)

TS=((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor? or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?)) or TI=((breast* or mamma*) and (cancer* or tumor? or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma?))
TS=(MammaPrint*) or TI=(MammaPrint*)
TS=(70 near (signature* or “prognosis signature” or “prognostic signature”)) or TI=(70 near (signature* or “prognosis signature” or “prognostic signature”))
OR 2
AND 1

Ovid-MEDLINE para Oncotype DX® (2011 hasta 1ª semana mayo 2013)

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	or/1-3
5	oncotype*.af.
6	recurrence score*.ti,ab.
7	(21 gene or 21gene).ti,ab.
8	6 or 7 (457)
9	or/5-8
10	4 and 9
11	limit 10 to yr="2011 -Current"

EMBASE para Oncotype DX® (hasta 9 de mayo de 2013)

'breast cancer'/exp
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)
1 OR 2
oncotype* OR '21\$gene' OR '21gene' OR recurrence NEAR/2 score*
3 AND 4
AND [medline]/lim
5 NOT 6
7 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py)

WOS-SCI-Expanded para Oncotype DX® (2011 hasta mayo de 2013)

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?))
TS=(oncotype*) or TI=(oncotype*)
TS=(21 near/1 gene) or TI=(21 near/1 gene)
TS=(recurrence score*) or TI=(recurrence score*)
3 AND 4
2 OR 5
1 AND 6
#7 Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S Timespan=2011-2013

Anexo 2: Resultados de la búsqueda en las otras bases de datos

Estudios localizados en cada base de datos consultada			
Base de datos	Fecha	Búsqueda	Resultados
<i>Cochrane Library</i>	03/05/2013	“MammaPrint or 70-gene prognosis signature or oncotype or 21-gene recurrence score assay”	23 6 HTA 8 EE 9 EC
CRD	03/05/2013	“MammaPrint or 70-gene prognosis signature or Oncotype DX® or 21-gene recurrence score assay”	20 8 EE 12 HTA
Trip database	03/05/2013	“MammaPrint or 70-gene prognosis signature or oncotype or 21-gene recurrence score assay”	102
Medline (OVID)		MAMMAPRINT (Ver anexo 1)	39
Pre-Medline PubMed		MAMMAPRINT (Ver anexo 1)	47
Embase		MAMMAPRINT (Ver anexo 1)	123
WOS		MAMMAPRINT (Ver anexo 1)	67
Medline (OVID)		Oncotype DX® (Ver anexo 1)	89
Pre-Medline PubMed		Oncotype DX® (Ver anexo 1)	82
Embase		Oncotype DX® (Ver anexo 1)	207
WOS		Oncotype DX® (Ver anexo 1)	147
TOTAL = 145 referencias procedentes de las búsquedas de estudios síntesis 801 referencias de estudios para la actualización de la RS de Ward <i>et al.</i> , 2012			
EE: Evaluaciones Económicas, HTA: Informes de Evaluación de Tecnologías, EC: Estudios Clínicos			

Anexo 3: Estudios de síntesis identificados en la búsqueda

Informes de evaluación de tecnologías identificados (HTA)			
Informe	Tipo de Informe	Fecha de Búsqueda	Prueba genómica valorada
NHS, 2008	Síntesis de evidencia	2008	
National Horizon Scanning Centre, 2008	Síntesis de evidencia	2008	Oncotype DX®
AETSA, 2010 (Oncotype DX®)	Síntesis de evidencia	Septiembre 2009	Oncotype DX®
AETSA, 2010 (MammaPrint®)	Síntesis de evidencia	Febrero 2009	MammaPrint®
HSAC, 2010	Informe de evaluación (RS)	Diciembre 2009	Oncotype DX® TM , MammaPrint® and HOXB13:IL17BR
Lain Entralgo , 2010	Informe de Evaluación (RS)	Mayo 2010	AmpliChip CYP450R, Oncotype DX® y MammaPrint®
Blue Cross Blue Shield, 2010	Informe de Evaluación	2010	Oncotype DX® (en cáncer de mama con nódulos afectados)
Ontario, 2010	Informe de Evaluación	Marzo 2010	Oncotype DX®
AHRQ, 2011	Síntesis de evidencia	Febrero 2011	Múltiples test (Oncotype DX®, MammaPrint®, ...)
HealthPACT, 2012	Síntesis de evidencia	Mayo 2011	Múltiples test (Oncotype DX®, MammaPrint®, ...)
Ward <i>et al.</i> , 2011 SchARR, University of Sheffield*	RS	Mayo 2011	Múltiples test (Oncotype DX®, MammaPrint®, ...)
*RS que aporta la evidencia al HTA del NICE con fecha de publicación prevista septiembre 2013. HSAC: <i>Health Services Assessment Collaboration</i> AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía NHS: <i>National Health Service</i> HSAC: <i>Health Services Assessment Collaboration</i> AHRQ: <i>Agency for Healthcare Research and Quality's</i>			

Anexo 4: Evaluación CASPe eficiencia.

Guía CASPe para evaluaciones económicas		Retèl <i>et al.</i> 2013	Crespo <i>et al.</i> 2013	Paulden <i>et al.</i> 2013
A: Validez preguntas de eliminación	1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SÍ	SÍ	SÍ
	2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SÍ	SÍ	SÍ
Evaluación costes y consecuencias	3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	SÍ	SÍ	SÍ
	4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	SÍ	SÍ	SÍ
	5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	SÍ	SÍ	SÍ
	6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	SÍ	SÍ	SÍ
B. Resultados	7 ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	Euros/ AVAC	Euros/ AVAC	Libras/ AVAC
	8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	SÍ	SÍ	SÍ
C. ¿Ayudan los resultados en tu medio?	9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ
	10. ¿Serían los costes trasladables?	NO	SÍ	NO
	11. ¿Vale la pena trasladarlos?	SÍ	SÍ	SÍ

