

Mammaprint®

Informe de síntesis de tecnología emergente

Mammaprint®. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007 / 02 - 17

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Mammaprint[®]

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Mammaprint[®]
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007 / 02 - 17

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Cuadros Celorrio, Marta

Mammaprint®. Informe de síntesis de tecnología emergente. Marta Cuadros Celarrio, Aurora Llanos Méndez, Román Villegas Portero. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

56 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias de la mama / genética 2. Análisis de secuencia en orden de oligonucleótidos 3. Técnicas de diagnóstico molecular / métodos. I. Llanos Méndez, Aurora. II Villegas Portero, Román. III Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. V. España. Ministerio de *Ciencia e Innovación*

Autores: Marta Cuadros Celorrio, Aurora Llanos Méndez, Román Villegas Portero

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación s/n
Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-69-2

NIPO: 477-10-016-2

Depósito Legal: J159-2011

Diseño y producción: Trama Gestión, S.L.

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

Mammaprint®

Informe de síntesis de tecnología emergente

Mammaprint®

Executive summary

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.

Agradecimientos

Ha sido revisora externa de este trabajo:

Dra. Raquel Rodríguez-López, *Unidad de Genética Hospital Infanta Cristina (Badajoz)*.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras reconocen y agradecen a la revisora su dedicación y aportaciones.

Los contenidos de este informe son responsabilidad de las autoras, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores y evaluadores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	13
Puntos clave	15
Executive summary	17
Descripción de la tecnología	19
Características clínicas	23
Objetivos	25
Material y métodos	27
Resultados	29
Eficacia, efectividad y seguridad	31
Aspectos económicos	43
Referencias	45
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	49
Anexo 2. Selección de artículos originales	51
Anexo 3. Trabajos incluidos en el informe	53

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Características principales de los estudios incluidos en la revisión	35
Tabla 2. Resultados del estudio de validez analítica	36
Tabla 3. Resultados de los estudios de validez clínica	39
Tabla 4. Resultados de los estudios	40
Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda	29

Puntos clave

1. Los *arrays* o *microarrays* de expresión permiten un rápido análisis del patrón de expresión de miles de genes en un único ensayo. MammaPrint® es un *microarray* que analiza la expresión 70 genes, estimando el beneficio de la quimioterapia en cada paciente afectado con carcinoma de mama (medicina personalizada).
2. La decisión de administrar o no quimioterapia adyuvante a pacientes con cáncer de mama se fundamenta en el riesgo estimado de recidiva. Para ello los oncólogos disponen de algoritmos basados en criterios clínico-patológicos, pero las pruebas basadas en firmas genéticas, como MammaPrint®, podrían convertirse en una herramienta adicional en la medida en que permitan una estimación más certera del pronóstico.
3. El objetivo de este informe fue valorar la validez clínica y analítica de MammaPrint® para determinar el riesgo individual de recaída del cáncer de mama en determinados pacientes. Como resultado, MammaPrint® podría disminuir la necesidad de tratamientos con quimioterapia y sus efectos secundarios.
4. La evidencia existente sobre la validez analítica de MammaPrint® fue escasa. Un único trabajo analizó la reproducibilidad de la prueba, presentando resultados que apoyaban la fiabilidad y la validez de la metodología.
5. La evidencia publicada apoya la asociación entre MammaPrint® y el riesgo de metástasis a los 5-10 años, siendo mejor predictor de riesgo de recurrencia del tumor a distancia que otras características tumorales o sistemas pronósticos con base clínica. Sin embargo, no existe evidencia que permita extraer conclusiones sobre la utilidad clínica del análisis mediante MammaPrint®, en los pacientes en los que se augura *a priori* un beneficio de la quimioterapia.
6. Asimismo, aún no se conoce la aplicabilidad clínica de los resultados obtenidos de MammaPrint® en grupos de pacientes tratados de manera homogénea, siendo difícil la decisión de desestimar la quimioterapia en los casos para los que el *array* predice un bajo riesgo de metástasis.
7. Estas cuestiones podrían resolverse con el ensayo clínico MINDACT, puesto en marcha en 2006 y que finalizará en 2016.

Executive summary

Title: Mammaprint®

Authors: Marta Cuadros Celorrio, Aurora Llanos Méndez, Román Villegas Portero

Key points:

1. Arrays or microarrays for gene expression profiling allow a fast analysis of the expression levels of thousands of genes in a single laboratory test. MammaPrint® is a microarray that analyses the expression of 70 genes, estimating the benefit of chemotherapy in each patient affected with breast cancer (personalized medicine).
2. The decision whether to administer adjuvant chemotherapy to patients with breast cancer is based on the estimated risk of recurrence. For this decision oncologists have algorithms based on clinical-pathological criteria, but the tests based on genetic signatures, such as MammaPrint®, could become additional tools for the more accurate estimation of the prognosis.
3. The objective of this report was to assess the clinical and analytical validity of MammaPrint® to determine the individual risk of recurrence of breast cancer in particular patients. As a result, MammaPrint® could reduce the need for treatments with chemotherapy and its secondary effects.
4. Evidence on the analytical validity of MammaPrint® was scarce. Only one report analysed the reproducibility of the test, presenting results that supported the reliability and the validity of the methodology.
5. The published evidence supports MammaPrint® results as being a better predictor of risk of metastasis at 5-10 years than tumour characteristics or clinically based prognostic systems. Nevertheless, there is no evidence that allows conclusions to be drawn on the clinical utility of the MammaPrint® analysis in those patients for whom the benefit of chemotherapy is augured *a priori*.
6. Also, the clinical applicability of the results obtained with MammaPrint® in groups of patients treated in a homogenous way is unknown, it being a difficult decision to reject chemotherapy in those cases for which the array predicts a low risk of metastasis.
7. These questions could be resolved with the MINDACT clinical trial, started in 2006 and which will finalize in 2016.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

MammaPrint®.

Descripción de la tecnología

Las pacientes que se encuentran en un mismo estadio de cáncer de mama pueden responder y evolucionar de forma muy diferente a un mismo tratamiento. No siempre es posible clasificar correctamente los tumores de mama basándose en el comportamiento clínico de los indicadores de la capacidad para generar metástasis como, por ejemplo, la afectación ganglionar o el grado histológico.

MammaPrint® es una prueba diagnóstica *in Vitro* que clasifica los pacientes en dos grupos de riesgo, en función de los niveles de expresión del ARN (ácido ribonucleico), usando un *microarray* en el que se encuentran fijadas secuencias de 70 genes seleccionados por su relación con el pronóstico de la neoplasia de interés. MammaPrint® mide los niveles de expresión de cada gen en una muestra de tumor de mama y emplea un algoritmo para determinar si el paciente tiene un riesgo alto de desarrollar metástasis a lo largo de 10 años (probabilidad de 50%) o bajo (probabilidad entre 10% y 15%), con la finalidad de determinar la necesidad y adecuación de la indicación de quimioterapia^{1,2}.

La principal limitación de este tipo de análisis radica en el método de almacenamiento de la muestra, que debe ser congelada nada más ser obtenida para evitar la degradación del ARN. El ARN debe ser enviado al laboratorio de Agendia B.V. en Holanda, estando los resultados disponibles en un plazo de una semana².

Estado de desarrollo de la tecnología

MammaPrint® recibió la marca CE por parte de la Comunidad Europea en 2005 y fue el primer diagnóstico *in vitro* de índice multivariable (IVDMIA) en conseguir la autorización de la FDA (*Food and Drug Administration*) para su comercialización en febrero de 2007¹.

MammaPrint® es comercializado por la compañía Agendia B.V. (Amsterdam, Holanda) y distribuido en España por Ferrer in Code². El servicio de hibridación y análisis puede realizarse en el propio laboratorio de Agendia B.V. o en dos de los laboratorios referencias ubicados en los Estados Unidos de América.

Difusión

No se disponen de datos sobre su difusión en el Sistema Nacional de Salud.

Tecnologías alternativas

La recomendación de usar tratamientos adyuvantes en un paciente con cáncer de mama es compleja y depende de la evaluación del riesgo de recaída, muerte y características del enfermo. Existen varios sistemas útiles para la estadificación de los tumores de mama en relación a la predicción de las recaídas y beneficio de la terapia adyuvante en estos pacientes:

- Panel internacional de consenso de St. Gallen sobre el tratamiento inicial del cáncer de mama (*St. Gallen Guidelines*)
 - 1º. Las Conferencias Oncológicas de St. Gallen se vienen celebrando desde 1978 y han facilitado que un panel de expertos alcance un consenso y desarrollen una serie de directrices y recomendaciones para el tratamiento inicial del cáncer de mama en base a las últimas investigaciones. Han definido categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto) en pacientes con ganglios negativos.
 - 2º. En las pacientes de bajo riesgo no se indica tratamiento adyuvante, ya que el riesgo de recaer en 10 años es inferior al 10%. En cambio, las pacientes de alto riesgo deben recibir estas terapias sistémica, quimioterapia y/u hormonoterapia, ya que el riesgo de recaída es similar a los pacientes axila positiva³.
- Conferencia de Consenso auspiciada por el *National Institute of Health* (NIH)
 - 1º. Los NIH Statements son elaborados por un panel independiente de expertos, considerando presentaciones realizadas durante la sesión por los investigadores que trabajan en aspectos relacionados con las cuestiones consenso⁴.

2º. Clasificación con Adjuvant! Online

3º. Adjuvant! es un modelo informático que puede ser utilizado para predecir objetivamente el beneficio de la terapia sistémica adyuvante en mujeres con carcinoma de mama en etapas I y II⁵.

- Índice Pronóstico de Nottingham (IPN)

1º. El Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) se calcula considerando el tamaño tumoral, grado y ganglios linfáticos afectados⁶.

2º. $IPN = \text{Tamaño (cm)} \times 0,2 + \text{grado (I-III)} + \text{puntuación de ganglios linfáticos (1-3 de acuerdo con estadio A-C)}$, modificado después de muestreo de cuatro ganglios axilares inferiores junto con un muestreo de ganglios mamarios internos, sólo para tumores localizados en la región medial. El estadio A significa no afectación de ganglios regionales; el estadio B, afectación de ≤ 3 ganglios axilares o afectación de los ganglios mamarios internos y el estadio C >3 ganglios axilares o afectación tanto de ganglios mamarios internos como axilares.

Por otro lado, para validar los resultados de MammaPrint® se podrían emplear otras técnicas moleculares, como la RT-PCR cuantitativa y Northern blot. Estas técnicas permiten determinar los niveles de ARN de un gen concreto por lo que se tendrían que realizar 70 reacciones diferentes, una para cada gen incluido en MammaPrint®, y presentan los mismos inconvenientes de MammaPrint® al trabajar con ARN. Sin embargo, en el contexto clínico no existe un estándar definitivo para los perfiles de expresión que permita directamente comparar sensibilidad y especificidad⁷.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

La prueba está indicada para pacientes con cáncer de mama menores de 61 años, con estadio I ó II, tamaño tumoral ≥ 5 cm y que no tienen ningún ganglio afectado.

De acuerdo a la información recogida por la compañía distribuidora (Ferrer in Code), MammaPrint® va dirigido a pacientes con cáncer de mama que cumplan los siguientes requisitos²:

- Estadio I con receptor de estrógeno positivo o negativo.
- Estadio II con receptor de estrógeno positivo o negativo sin células tumorales en los ganglios linfáticos.

Los tumores en estadio III (localmente invasivo) o estadio IV (cáncer metastásico) quedan excluidos como indicación del test con MammaPrint®.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente entre 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. Más de la mitad de los casos se diagnostica en los países desarrollados, 370.000 casos al año en Europa (31,3%) y 230.000 en Norteamérica (20%). En la Unión Europea la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8%⁸.

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. La mayoría de los casos se diagnostican entre los

45 y los 65 años. Su incidencia es una de las más bajas de Europa aunque el número de casos nuevos aumenta lentamente tanto en nuestro país como en el resto del mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. Se estima que el riesgo de sufrir cáncer de mama es de 1 de cada 8 mujeres⁸.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes, con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Los objetivos específicos se centraron en determinar la validez clínica y analítica de MammaPrint® para determinar el riesgo individual de metástasis en determinados pacientes con cáncer de mama.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura. La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Sanitario Público.

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda se centró en localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y estudios de pruebas diagnósticas que describan los resultados del sistema MammaPrint®.

Estrategia de búsqueda. Se diseñaron estrategias de búsquedas (Anexo 1) para la base de datos referencial MedLine y el metabuscador Tripdatabase, que fueron consultadas sin límite de fecha (hasta el 10 de febrero de 2009). Además se examinaron *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD HTA Database), *ECRI Institute*, *Cochrane Library* para localizar informes de evaluación y revisiones sistemáticas además de la *Food and Drug Administration* (FDA).

Criterios de inclusión/exclusión

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión:

- **Población:** pacientes con carcinoma de mama.
- **Intervención:** MammaPrint®.
- **Comparación:** otros sistemas pronóstico estándares (validez clínica) y/o técnicas moleculares (validez analítica).
- **Resultados:** validez de la prueba (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, cocientes de probabilidad), límite de detección, reproducibilidad o resultados clínicos (mortalidad, morbilidad, tiempo libre de metástasis).
- **Idioma:** español e inglés.

Asimismo se eliminaron: series de casos sin grupo control, revisiones de tipo descriptivo narrativo, trabajos con animales, estudios “*in vitro*”, protocolos, encuestas, cartas al editor, comentarios y comunicaciones a congresos.

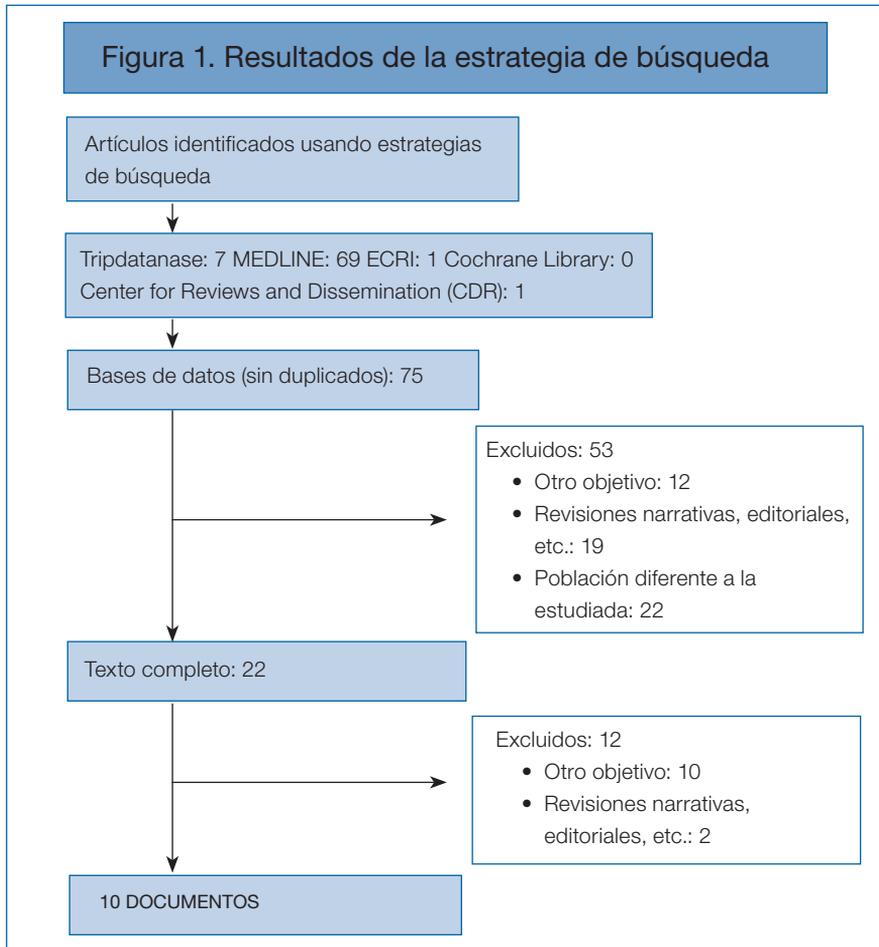
Lectura crítica

Se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados para valorar la calidad metodológica, para ello se utilizaron los criterios CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme Español*) para pruebas diagnósticas y las recomendaciones de INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) para revisiones sistemáticas.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se localizaron 75 documentos sin duplicados procedentes de todas las bases de datos empleadas (Figura 1). Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose inicialmente 53 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir con alguno de los criterios de exclusión (Anexo 2). A continuación se leyó el texto completo de 22 documentos. Tras la lectura de los mismos se eliminaron 12. Finalmente se evaluaron 10 trabajos.



Eficacia, efectividad y seguridad

Resultado de la búsqueda bibliográfica

El tipo de documentos incluidos en esta revisión sistemática fueron: 7 artículos originales⁹⁻¹⁵, 1 revisión sistemática¹⁶ y 2 trabajos de síntesis de evidencia científica¹⁷⁻¹⁸ (Anexo 3).

Revisión sistemática

El objetivo de la revisión sistemática¹⁶ fue recopilar la evidencia científica disponible en cuanto a validez y utilidad de las pruebas pronósticas del cáncer de mama basadas en los perfiles de expresión: MammaPrint®, Oncotype® y H/I®. Seleccionaron estudios publicados en inglés que trataron sobre la seguridad en el pronóstico y el beneficio en la predicción del tratamiento. Se obtuvieron los datos clínicos de los pacientes y de los tumores de mama. Todos los trabajos mencionados en esta revisión fueron incluidos en la presente investigación, excepto el trabajo original de van't Veer *et al.* (2002) por no cumplir los criterios de inclusión¹⁹.

Se utilizó el listado de comprobación para revisiones sistemáticas de INHATA para valorar la calidad metodológica de la revisión. De acuerdo a los criterios INHATA, la calidad de este trabajo fue baja. Aunque se trató un tema claramente definido (población de estudio e intervención realizada) y se identificaron los trabajos más relevantes, no se llevó a cabo una evaluación de la calidad de los artículos.

Se observó una excelente reproducibilidad de la técnica de *microarrays*, en cuanto a los protocolos de trabajo (hibridación y escaneado), sitio de hibridación y tiempos^{11,12,20}. El marcaje del ARN fue el factor que más contribuyó a la variabilidad inter-laboratorio, aunque los resultados de la firma genética de 70 genes fueron consistentes ($p < 0,05$) entre los laboratorios²⁰.

En cuanto a la validez clínica, esta revisión recuperó y explicó cronológicamente los trabajos que utilizaron tanto la firma genética original de 70 genes como la versión comercial, MammaPrint®. El primer estudio, que validó los primeros resultados de Veer *et al.* (2002)¹⁹, presentó el grupo pronóstico, tamaño tumoral y quimioterapia adyuvante como los mejores predictores de metástasis. De este modo, pacientes con una firma genética de pronóstico desfavorable tuvieron un riesgo mayor de desarrollar metástasis

(HR: 4,6 [IC96%=2,3-9,3]¹⁴. Posteriormente, Glas *et al.* (2006) reanalizaron 145 pacientes usando la versión comercial MammaPrint®. Se obtuvieron resultados similares aunque un 9% de los pacientes fueron clasificados en categorías distintas. Para validar los resultados se coordinó un estudio multicéntrico europeo con 302 pacientes con cánceres de mama, no tratados con quimioterapia o tamoxifeno y provistos de seguimiento clínico. Los riesgos de metástasis estimados para esta población (HR ajustado 4,6 *versus* 2,1) fueron menores que los observados en el trabajo de Van de Vijver (2002)¹⁴.

Los autores concluyen que MammaPrint® podría aportar beneficios al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, se requiere de más estudios para mejorar su capacidad pronóstico, características de los pacientes susceptibles de ser beneficiarios de esta tecnología y cómo incorporar esta prueba en el árbol de decisión del tratamiento del cáncer de mama.

Trabajo de síntesis de evidencia científica

Se recuperaron dos trabajos de síntesis de evidencia científica^{17,18}:

El primero de los documentos localizados fue un informe del *National Horizon Scanning Centre*. Se basó en la información disponible en el momento de la investigación (septiembre de 2007), estando limitado por el tiempo y la búsqueda bibliográfica. Localizaron cuatro trabajos (Veer *et al.*¹⁹, Van de Vijver *et al.*¹⁴, Buyse *et al.*¹¹ y el ensayo clínico MINDACT²¹ de los cuales extrajeron los resultados. Estos estudios fueron igualmente incluidos y analizados en la presente investigación.

El segundo de los trabajos, realizado por el ECRI *Institute*, recogió información sobre el tipo de tecnología, indicaciones, regulación, estado de difusión, distribuidores, precio, datos del incidencia/prevalencia del cáncer de mama y ensayos clínicos en curso¹⁸. Los autores concluyen que no existen suficientes estudios que permitan sacar conclusiones acerca de la utilidad clínica de MammaPrint® en la ayuda en la toma de decisiones del tratamiento basada en la probabilidad de recurrencia de cáncer de mama, respecto a la indicación de quimioterapia para pacientes afectados con cáncer de mama en fase inicial, menores de 61 años, con ganglios negativos y receptor de estrógenos positivo o negativo.

Artículos originales

Descripción de los estudios

Los primeros trabajos publicados utilizaron la firma genética original de 70 genes^{11,12,14}, mientras que los más recientes emplearon la versión comercial MammaPrint®^{9,10,13,15}.

Validez analítica

La concordancia entre estos dos dispositivos fue analizada por Glas *et al.* (2006)¹². Este trabajo comparó el desarrollo del mini-array personalizado MammaPrint®, que detalla la firma genética a partir de 70 genes, con los resultados obtenidos del microarray original de 25.000 oligonucleótidos (12). Se procesaron tumores de mama congelados procedentes de dos estudios anteriores^{14,19} y se compararon los resultados de MammaPrint® en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama con los obtenidos por el microarray original. Además, se analizó la reproducibilidad de la técnica de microarrays en cuanto a los protocolos de trabajo (hibridación y escaneamiento), sitio de hibridación y tiempos. En el contexto clínico no se ha validado suficientemente la existencia de perfiles de expresión que permitan directamente comparar sensibilidad y especificidad⁷.

Validez clínica

Varios estudios actualizaron los datos de supervivencia de las poblaciones utilizadas previamente por Veer *et al.* (2002)¹⁹ y van de Vijver *et al.* (2002)¹⁴. Por otro lado, el trabajo de Buyse *et al.* (2006)¹¹ clasificó los tumores de acuerdo a la firma genética de 70 genes y a Adjuvant Online!. De acuerdo a los criterios genéticos y clínicos, se dividieron los pacientes en cuatro grupos: ARG (alto riesgo genético), BRG (bajo riesgo genético), ARC (alto riesgo clínico) y BRC (bajo riesgo clínico). Los autores sólo realizaron un análisis descriptivo en función de esta clasificación.

La utilidad clínica de MammaPrint® en el pronóstico de los pacientes asignados a quimioterapia fue determinada comparando con guías de práctica clínica estándares, como St. Gallen Guidelines, Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) y Adjuvant Online!.

Calidad de los estudios incluidos

De acuerdo a los criterios CASPe, los artículos originales recuperados en esta revisión sistemática fueron clasificados de alta calidad metodológica. Los principales problemas metodológicos estuvieron relacionados con la falta de estudios prospectivos y aleatorizados. Sólo un estudio fue prospectivo⁹, el resto utilizó muestras de tumores de mama congeladas en años anteriores.

Se describieron las características de los pacientes de forma adecuada aunque estas fueron diferentes entre los estudios incluidos, dificultando la generalización de los resultados. No obstante, la mayoría de los pacientes presentaron tumores de mama en estadios iniciales, ganglios linfáticos no afectos y con una media de seguimiento entre 14 meses y 13 años. El número de pacientes estuvo entre 123 y 427.

Los investigadores que interpretaron la prueba a estudio no tuvieron información sobre los resultados clínicos de los pacientes en tres trabajos^{9,10,13}.

Los resultados de los estudios retrospectivos fueron útiles para establecer la validez clínica de MammaPrint®. Sin embargo, no proporcionaron el tipo de información necesaria para determinar si el resultado de la prueba afectaba en la toma de decisiones acerca del tratamiento a establecer en los pacientes.

Tabla 1. Características principales de los estudios incluidos en la revisión

Autor, año		Tipo de estudio	Población	Seguimiento (media)	Dispositivo	Prueba de referencia
<i>Estudios de validez clínica</i>						
Bueno-de-Mesquita, 2008 ¹⁰		Retrospectivo	N1=123 <55 años Estadio pT1-2 Ganglios negativos N2=151 van Vijver	N1: 5,8 años N2: 10,2 años	MammaPrint®	St. Gallen Guidelines Índice Pronóstico de Nottingham Adjuvant Online! Dutch CBO Guidelines
Mook, 2008 ¹³		Retrospectivo	N1=241 <71 años Estadio T1, T2 o T3 operable Ganglios afectos N2=106 van Vijver	N1:7,8 años N2: 7,4-10,3 años	MammaPrint®	Adjuvant Online!
Wittner, 2008 ¹⁵		Retrospectivo	N=100 edad media 62,5 años Ganglios negativos	11,3 años	MammaPrint®	Adjuvant Online!
Bueno-de-Mesquita, 2007 ⁹		Prospectivo	N=427 <61 años Ganglios negativos	14 meses	MammaPrint®	St. Gallen Guidelines Índice Pronóstico de Nottingham Adjuvant Online! Dutch CBO Guidelines
Buyse, 2006 ¹¹		Retrospectivo	N=302 <61 años Estadio T1-T2 (<5 cm) Ganglios negativos	13,6 años	Firma genética	St. Gallen Guidelines Índice Pronóstico de Nottingham
van de Vijver, 2002 ¹⁴		Retrospectivo	N=295 <52 años Estadio: pT1-T2 (<5 cm) 151 ganglios negativos	7,8 años	Firma genética	St. Gallen Guidelines National Institutes Of Health NIH consensus criteria
Estudio de validez analítica						
Glas, 2006 ¹²		Retrospectivo	78 pacientes de 't Veer' 145 pacientes ganglios negativos de van de Vijver 39 analizados por duplicado	No datos	MammaPrint®	Firma genética
van Vijver: utilizan pacientes incluidos en el estudio publicado por van Vijver14 (14)						
*Características de los pacientes incluidos en el trabajo de 't Veer(19): <55 años, tamaño tumoral <5 cm y sin afectación ganglionar que se siguieron durante 5 años						

Principales resultados

Validez analítica

Glas *et al.* (2006)¹² describieron el desarrollo de MammaPrint®, generado a partir de un microarray de 25.000 oligonucleótidos y analizaron su uso como herramienta pronóstica. Para determinar la reproducibilidad del método compararon los resultados de MammaPrint® con los anteriormente publicados por Veer *et al.*¹⁹ y van de Vijver *et al.*¹⁴, analizando para ello la misma población estudiada por estos autores.

Calcularon la probabilidad de permanecer libre de metástasis de acuerdo al pronóstico dado por MammaPrint® (buen pronóstico vs. mal pronóstico) y a continuación lo compararon con los datos anteriormente publicados por Veer *et al.*¹⁹ y van de Vijver *et al.*¹⁴, obteniendo una excelente correlación ($r = 0,92$ $p < 0,0001$; $r = 0,88$ $p < 0,000$, respectivamente).

Confirmaron que el pronóstico dado por MammaPrint® no variaba con el tiempo, para ello amplificaron e hibridaron 49 muestras por segunda vez ($r = 0,995$), dos muestras con una diferencia de 12 meses (desviación estándar = 0,028) y analizaron 40 veces una muestra durante 4 meses (desviación estándar = 0,028).

Tabla 2. Resultados del estudio de validez analítica

Autor	Población	Metástasis a los 5 años IC95%		
		MammaPrint®	Firma genética	Correlación
Glas, 2006 ¹²	78 pacientes de Veer	OR: 13,95 [3,9-44]	OR: 15,95 [2,1-19]	$r = 0,92$ $p < 0,0001$
	145 pacientes ganglios negativos	HR: 5,6 [2,4-7,3]	HR: 5,5 [2,5-12,2]	$r = 0,88$ $p < 0,0001$

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

OD: odds ratio

r: coeficiente de correlación de Pearson

Validez clínica

MammaPrint® fue clínicamente estudiado en varios estudios retrospectivos^{10,15} y uno prospectivo⁹. Estos estudios trataron de determinar las medidas de la validez de la prueba, incluyendo (Tabla 3):

- El análisis de la **proporción de pacientes que estaban libres de metástasis o vivos** durante el periodo de seguimiento después de la cirugía, mostró resultados favorables en el grupo de bajo riesgo con respecto al grupo de alto riesgo.
 - En el grupo de buen pronóstico, entre un 98%¹⁰ y un 85,2%¹⁴ estuvieron libres de metástasis durante su periodo de seguimiento, con un porcentaje de supervivencia de entre un 99% (5 años) y un 94% (10 años)¹³.
 - En el grupo de mal pronóstico entre un 80%¹³ y un 50%¹⁰ estuvieron libres de metástasis durante su periodo de seguimiento. El porcentaje de supervivencia estuvo entre un 88%¹³ y un 51%¹⁰.

- Análisis de la existencia de una **relación estadísticamente significativa o no entre los resultados de MammaPrint® y el riesgo de metástasis y/o supervivencia**.
 - Los riesgos estimados para presentar metástasis en el grupo de mal pronóstico *versus* buen pronóstico oscilaron entre 5,7 (IC95%=1,6-20) para un seguimiento de 5,8 años¹⁰ y 2,32 (IC95%=1,35-4,00) para un seguimiento de 13,6 años¹¹.
 - La probabilidad de supervivencia asociada a la firma de mal pronóstico *versus* buen pronóstico varió entre 10,7 (IC95%=3,9-30)¹⁰ y 2,79 (IC 95%=1,60-4,87) a los 10 años¹¹.

- **Análisis multivariante para establecer el valor pronóstico** independiente de MammaPrint®:
 - Comparando los resultados de MammaPrint® con las medidas estándar de predicción del riesgo tales como tamaño tumoral, receptor de estrógenos, estado del oncogen HER2, etc.
 - o Un único trabajo (van de Vijver *et al.*) cotejó las variables edad, afectación ganglionar, diámetro tumoral, invasión vascular, expresión del receptor de estrógenos, mastectomía, quimioterapia y tratamiento hormonal con MammaPrint®. El análisis multivariable identificó como factores pronóstico de recurrencia independientes MammaPrint® [OR: 4,6 (IC95%: 2,3-9,2)], diámetro tumoral y el no uso de quimioterapia¹⁴.
 - Comparando los resultados de MammaPrint® frente a los estándares clínicos de *St. Gallen Guidelines*, Índice Pronóstico de Nottingham, Adjuvant Online!, *NIH consensus criteria* y/o *Dutch CBO Guidelines*.

- o La comparación de los distintos sistemas predictores de metástasis y supervivencia presentó MammaPrint® como el más fuertemente asociado (con valores de HR entre 5,7 para determinar el riesgo de metástasis y 7,2 para riesgo de supervivencia a los 5 años)^{10,13} o uno de los mejores factores pronósticos independientes¹⁴.
- o MammaPrint® fue el segundo sistema más sensible (0,96 [IC95%=0,86-0,99]; 0,84 [IC95%=0,73-0,92]) y específico (0,42 [IC95%=0,36-0,48]; 0,42 [IC95%=0,36-0,48]) para predecir metástasis a los 5 años y supervivencia a los 10 años, respectivamente¹⁰. St. Gallen fue el método más sensible mientras que IPN fue el más específico.

Además, el estudio prospectivo⁹ mostró el porcentaje de discordancia en la clasificación obtenida con el MammaPrint® y las diferentes guías de evaluación de riesgo clínico-patológico, que osciló entre el 27% (IC95%: 23-31; kappa=0,45) de discordancia con el IPN y el 39% (IC95%: 34-44; kappa=0,23) con el St. Gallen Guidelines.

Tabla 3. Resultados de los estudios de validez clínica

Autor, año	Clasificación pronóstica (%)		Libre de metástasis (%) [IC95%]				Supervivencia (%) [IC95%]		Análisis multivariante	
	Bueno	Malo	Buen pronóstico		Mal pronóstico		Buen pronóstico	Mal pronóstico	Factor de riesgo de metástasis [IC95%]	Factor de riesgo de supervivencia [IC95%]
			Buen pronóstico	Mal pronóstico	Buen pronóstico	Mal pronóstico				
Bueno de Mesquita, 2008 ¹⁰	N1	64 (52)	59 (48)	98	78	97	82	HR: 5.7 [4,8-5,8]	HR: 3.4 [2,7-3,3]	
	N2	60 (40)	91 (60)	HR: 5,7 [1,6-20]	86	50	94	HR: 3,4 [1,2-9,6]		
Buyse, 2006 ¹¹	BRC	52 (65)	28 (35)	HR: 5,5 [2,5-12]	HR: 2,32 [1,35-4,00]	HR: 10,7 [3,9-30]				
	ARC	59 (27)	163 (73)			HR 2,79 [1,60-4,87]		NSR		
Mook, 2008 ¹³		99 (41)	142 (59)	98 (5 años)	80 (5 años)	99 (5 años)	88 (5 años)	HR: 2,9 [0,9-8,9]	HR: 7,2 [1,8-28,4]*	
				91 (10 años)	76 (10 años)	96 (10 años)	76 (10 años)			
				HR: 4,13 [1,72-9,96]		HR: 5,7 [2,01-16,23]				
van de Vijver, 2002 ¹⁴		115 (9)	180 (61)	85,2+4,3	50,6+4,5	94,5+2,65	54,6+4,4	OR: 4,6 [2,3-9,2]	NSR	
				HR: 5,1 [2,9-9,0]		HR: 8,6 [4,0-19]				
Bueno de Mesquita, 2007 ⁹	MM	219 (51)	208 (49)	NSR		NSR		NSR	NSR	
	St. G	73 (17)	353 (83)	NSR		NSR		NSR	NSR	
	IPN	248 (58)	179 (42)	NSR		NSR		NSR	NSR	
	ADJ	133 (21)	294 (69)	NSR		NSR		NSR	NSR	
	Dutch CBO	243 (57)	184 (43)	NSR		NSR		NSR	NSR	

*Supervivencia específica por cáncer, ADJ: Adjuvant Online, ARC: alto riesgo clínico, BRC: bajo riesgo clínico, Dutch CBO: DutchCBO online, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, IPN: índice pronóstico de Nottingham, MM: MammaPrint®, N1: población de estudio, N2: población procedente de estudios anteriores en la que se actualizan los datos de supervivencia, NSR: no se realiza este análisis, OR: odds ratio, St. G: St. Gallen Guidelines.

Tabla 4. Resultados de los estudios

Autor, año	Dispositivo	Buen pronóstico (%)	Mal pronóstico (%)	VPP/VPN	Metástasis a los 5 años		Fallecimiento a los 10 años	
					Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Wittner, 2008 ¹⁵	MammaPrint®	27 (27)	73 (73)	12%/100%	1*	0,29*	ND	ND
Buyse, 2006 ¹¹	MammaPrint®	113 (37)	194 (63)	NSR	0,90 [0,78-0,95]	0,42 [0,36-0,48]	0,84 [0,73-0,92]	0,42 [0,36-0,48]
	St Gallen	27 (9)	274 (91)	NSR	0,96 [0,86-0,99]	0,10 [0,07-0,14]	0,95 [0,86-0,98]	0,10 [0,07-0,14]
	IPN	130 (43)	169 (57)	NSR	0,79 [0,65-0,88]	0,48 [0,42-0,54]	0,70 [0,57-0,80]	0,47 [0,41-0,53]
	Adjuvant Online!	80 (26)	222 (74)	NSR	0,87 [0,75-0,94]	0,29 [0,24-0,35]	0,82 [0,71-0,90]	0,29 [0,23-0,35]

* Datos calculados a partir de la información recogida en el artículo
 ARC: alto riesgo clínico
 BRC: bajo riesgo clínico
 IPN: Índice Pronóstico de Nottingham
 ND: no disponible
 NSR: no se realiza este análisis
 VPP: valor predictivo positivo
 VPN: valor predictivo negativo

Estudios en marcha

MINDACT (*Microarray In Node Negative Disease May Avoid Chemotherapy*)

Actualmente está en curso un ensayo clínico prospectivo multicéntrico (fase III) que finalizará en 2016 (2006-2016), en el que se prevé que participen 6.000 pacientes con cáncer de mama ganglios negativos, de entre 18 a 70 años, procedentes de 250 hospitales y de 13 países europeos²¹.

Su objetivo es comparar la eficacia de MammaPrint® versus los criterios clínico-patológicos estándares en la decisión de administrar quimioterapia. Además, MINDACT llevará a cabo un análisis coste-efectividad.

MINDACT asume que MammaPrint® ha sido validado para predecir la probabilidad de recurrencia del cáncer de mama. Los participantes en el ensayo son evaluados y asignados a una categoría de riesgo según el resultado de las pruebas genómicas y la evaluación clínica. Las categorías fueron: alto riesgo (alto riesgo genómico, ARG, y alto riesgo clínico, ARC) y bajo riesgo genómico (bajo riesgo genómico, BRG y bajo riesgo clínico, BRC). Sobre la base de estos resultados, los participantes en el estudio son asignados a uno de los siguientes grupos de tratamientos:

- Las mujeres con la ARG y ARC reciben quimioterapia.
- Las mujeres con BRG y BRC no reciben quimioterapia.
- Las mujeres con riesgo discordantes entre los dos instrumentos se asignan aleatoriamente para recibir o no quimioterapia.

Aspectos económicos

Estudios de Evaluación económica

No se han recuperado estudios que evalúen desde el punto de vista económico este sistema.

Coste por unidad y precio

Aproximadamente el precio de la prueba está entre 1.650 libras esterlinas¹⁷ y 3.000 dólares¹⁸.

Referencias

1. Food and Drugs Administration (FDA). FDA Clears Breast Cancer Specific Molecular Prognostic Test [internet]. Silver Spring: FDA, 2007. URL:<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108836.htm>. Accessed: 2008-01-22. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5tn0VebtB>)
2. Ferrer incode. Mammaprint [internet]. Barcelona: Ferrer incode, 2008. URL:http://www.ferrerincode.com/es_ES/01Oncologia/Oncologia_Productos.asp?tipo=profesionales. Accessed: 2008-01-22. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5tn1GLHnA>)
3. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1133-1144.
4. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ, Jr., Deshler A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(13):979-989.
5. Adjuvant! Online Decision making tools for health care professionals. [consultado 22 de enero de 2008]. Disponible en <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>
6. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Evaluation of the prognostic value of triple node biopsy in early breast cancer. *Br J Surg.* 1990; 77(2):163-167.
7. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 9 A.D.; 11(1):66-73.
8. Asociación española contra el cáncer (AECC). Cáncer de mama [internet]. Madrid: AECC, 2008. URL:<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/incidencia.aspx>. Accessed: 2008-01-22. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5tn3fb7hQ>)
9. Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, Van't Veer LJ, van Dam FS, Karsenberg K, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol.* 2007;8(12):1079-1087.

10. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DS, van Krimpen C, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;117(3):483-495.
11. Buyse M, Loi S, Van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1183-1192.
12. Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, Witteveen AT, Pover RC, Bakx N, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics.* 2006;7:278.
13. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2008. 2009; 116(2):295-302.
14. van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(25):1999-2009.
15. Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, Bruinsma TJ, Glas AM, Male A, et al. Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):2988-2993.
16. Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):358-369.
17. National Horizon Scanning Centre. MammaPrint prognostic test for breast cancer [internet]. Birmingham: National Horizon Scanning Centre, 2007 URL: <http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2007/september/MammaPrint.pdf>. Accessed: 2008-01-22 (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5toTRsfPm>)
18. ECRI Institute. Emerging technology evidence report. Gene expression profiling of breast cancer to predict the likelihood of recurrence [internet]. Philadelphia: ECRI, 2008. URL: <https://members2.ecri.org/Components/Target/Pages/8769.aspx> Accessed: 2008-01-22 (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5toTyawx3>)
19. 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415(6871):530-536.
20. Ach RA, Floore A, Curry B, Lazar V, Glas AM, Pover R, et al. Robust interlaboratory reproducibility of a gene expression signature measurement consistent with the needs of a new generation of diagnostic tools. *BMC Genomics.* 2007;8:148.
21. European Organisation for Research and Treatment of Cancer

(EORTC). MINDACT (Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy) [internet]. Brussel: EORTC, 2008. URL:http://www.eortc.be/services/unit/mindact/MINDACT_websiteii.asp. Accessed: 2008-01-22. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5tprowQgQ>).

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

MEDLINE

```
#1 exp *Breast Neoplasms/  
#2 exp *Neoplasm Metastasis/  
#3 ((breast* or mamma*) and (cancer* or neoplasm* or  
tumor* or tumour* or carcinoma* or metastas?s)).  
ti,ab.  
#4 1 or 3 or 2  
#5 mammaprint*.af.  
#6 (70* adj3 (signature* or "prognosis signature" or  
"prognostic signature")).af.  
#7 6 or 5  
#8 4 and 7
```

ECRI

- Descriptor: MammaPrint®:
- Descriptor: MammaPrint® OR 70-gene prognosis signature:

TRIPDATABASE

- Descriptor: MammaPrint®: 7
 - Revisiones sistemáticas: 3
 - Evidence based synopsis: 2
 - Guía de práctica clínica EEUU: 1
 - Otros: 1
- Descriptor: 70 gene prognosis AND breast: 7
 - Evidence Based Synopses: 1
 - Core Primary Research: 6

CRD

- Descriptor: MammaPrint®: 1
- Descriptor: 70 gene prognosis signature: 0
- Descriptor: 70 gene prognosis AND signature: 0

Cochrane Library plus

- Descriptor: MammaPrint®: 0
- Descriptor: 70 gene prognosis signature: 0
- Descriptor: 70 gene prognosis AND signature: 0

Cochrane

- Descriptor: MammaPrint®: 0
- Descriptor: 70 gene prognosis signature: 1 clinical trials no relacionado
- Descriptor: 70 gene prognosis AND signature: 1 clinical trials, no relacionado

Anexo 2. Artículos excluidos de la revisión sistemática tras la lectura del título y resumen

Trabajos eliminados tras la lectura del título o resumen		
	Autor	Criterio de exclusión
1	Habermann JK, 2009	Otro objetivo o firma genética
2	Van Laere S, 2009	
3	Acharya CR, 2008	
4	Liu J, 2008	
5	Mercaldo ND, 2007	
6	Riu Lo, 2007	
7	Vuaroqueaux V, 2007	
8	Kaklamani V, 2006	
9	Sun Y, 2006	
10	Chang HY, 2005	
11	Kang HJ, 2005	
12	Wang Y, 2005	
16	Bao T, 2008	
17	Cardoso F, 2008	
18	Desmedt C, 2008	
19	Dobbe E, 2008	
20	Dowsett M, 2008	
21	Hyams DM, 2008	
22	Koscielny S, 2008	
23	Ross JS, 2008	
24	Strunz K, 2008 (alemán)	
25	Lacal JC, 2007	
26	Malinowski DP, 2007	
27	Modlich O, 2007	
28	Mook S, 2007	
29	Morris SR, 2007	
30	Morris SR, 2007	
31	Siegelmann-Danieli N, 2007 (hebreo)	
32	Zhan FH, 2007	

33	Bogaerts J, 2006	Revisión, editorial, comunicación
34	Ahr A, 2002	
36	Wang X, 2009	Población
37	Saint-Mezard P, 2008	
38	Yaccoby S, 2008	
39	Eum JH, 2007	
40	Kim S, 2007	
41	Lee GY, 2007	
42	Shimada M, 2007	
43	Altenhein B, 2006	
44	Barrier A, 2006	
45	Blakely CM, 2006	
46	Mandruzzato S, 2006	
47	Shaughnessy JD Jr, 2006	
48	Song L, 2006	
49	Zocco MA, 2006	
50	Barrier A, 2005	
51	Zhang XY, 2005 (chino)	
52	Yang LY, 2004	
53	Chung C, 2003	
54	Cowart LA, 2003	
55	Wu H, 2003	
56	Varela JC, 2002	
57	Mirnic K, 2001	
Trabajos eliminados tras la lectura del texto completo		
	Autor	Criterio de exclusión
56	Retèl VP, 2009	Otro objetivo
57	EGAPP Working Group, 2009	
58	Haibe-Kains B, 2008	
59	Nuyten DS, 2008	
60	Thomassen M, 2007	
61	Fan C, 2006	
62	Naderi A, 2006	
63	Nuyten D, 2006	
64	Glinsky GV, 2005	
65	Weigelt B, 2005	
66	Marchionni L, 2007	Revisión
67	van de Vijver M, 2005	

Anexo 3. Trabajos incluidos en el informe

Autor, año	Tipo de trabajo
Bueno-de-Mesquita JM, 2008 ¹⁰	Artículo original
Marchionni L, 2008 ¹⁶	Revisión sistemática
Mook S, 2008 ¹³	Artículo original
Wittner BS, 2008 ¹⁵	Artículo original
Bueno-de-Mesquita JM, 2007 ⁹	Artículo original
Buyse M, 2006 ¹¹	Artículo original
Glas AM, 2006 ¹²	Artículo original metodológico
van de Vijver MJ, 2002 ¹⁴	Artículo original
ECRI Institute ¹⁸	Síntesis de la evidencia
National Horizon Scanning Centre ¹⁷	Síntesis de la evidencia



9788496199062

Precio: 10 €