

Prueba de expresión genética en el cáncer de mama Oncotype®

Informe de síntesis de tecnología emergente

Gene expression test for breast cancer. Oncotype®. *Executive abstract*

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA 2007/2-20

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación

Instituto de Salud Carlos III
A.I. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD



Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Impreso en cartulina  y papel fabricado con pasta libre de madera.

Prueba de expresión genética en el cáncer de mama Oncotype®

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Gene expression test for breast
cancer. Oncotype®. *Executive
abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007/2-20

Aguado Romeo, María José

Prueba de expresión genética en el cáncer de mama Oncotype®. Informe de síntesis de tecnología emergente. María José Aguado Romeo y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

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

1. Neoplasmas de la mama / anatomía patológica, genética
2. Marcadores biológicos de tumor I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: M.^a José Aguado Romeo y Aurora Llanos Méndez.

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

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

ISBN: 978-84-96990-65-4

NIPO: 477-10-039-2

Depósito Legal: SE-6696-2010

Imprime: Coria Gráfica, S.L.

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

Prueba de expresión genética en el cáncer de mama Oncotype®

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Gene expression test for breast
cancer. Oncotype®. *Executive
abstract*

Conflicto de Interés

Las autoras 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.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	7
Puntos clave.....	9
Executive abstract.....	11
Descripción de la tecnología.....	13
Características clínicas	19
Objetivos	21
Material y Métodos.....	23
Resultados	25
Aspectos económicos.....	29
Referencias	31

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. 21 Genes incluidos en la prueba Oncotype®	14
Tabla 2. Comparación entre Oncotype DX® y Mama Print®	16

Puntos clave

- Oncotype DX® es una prueba genética que permite analizar la expresión de 21 genes pronósticos y predictivos del cáncer de mama a partir de tejido tumoral fijado con formalina e incluido en parafina por la técnica de transcripción inversa de la cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR).
- La evidencia recuperada sobre Oncotype DR® muestra su eficacia como prueba pronóstica y predictiva de recurrencias a distancia (10 años) y de respuesta al tratamiento (tamoxifeno vs tamoxifeno más quimioterapia) pero en un subgrupo clínico bien definido (estadios iniciales de la enfermedad I y II, con receptores estrogénicos positivos y sin afectación ganglionar)
- No existe evidencia suficiente sobre la utilidad del Oncotype DR® en la mejora de los resultados clínicos de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama (mortalidad, morbilidad calidad de vida, etc.).
- La evidencia existente sobre la validez analítica del Oncotype DR® es parcial dado que no existe un patrón de oro con el que la prueba pueda compararse. Los resultados que se publican son únicamente los obtenidos en muestras analizadas con éxito.
- La capacidad del Oncotype DX® como prueba predictiva de la respuesta terapéutica precisa de futuros estudios en diferentes cohortes de pacientes (Ej. estadios avanzados de la enfermedad, afectación ganglionar).
- La evidencia disponible apoya que la aplicación de Oncotype DX® es coste efectiva cuando es utilizado como apoyo en la clasificación de las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y para la selección de tratamiento. No obstante son estudios con importantes limitaciones metodológicas.
- Un conocimiento más amplio de las características del cáncer de mama, como puede ser la expresión de los genes que condicionan su proliferación y diseminación podrían convertirse en una herramienta adicional para una estimación más certera del pronóstico, lo cual ayudaría a los profesionales en la elección de un tratamiento más individualizado.
- es una prueba genética que permite analizar la expresión de 21 genes pronósticos y predictivos del cáncer de mama a partir de tejido tumoral fijado con formalina e incluido en parafina por la técnica de transcripción inversa de la cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR).

- La evidencia recuperada sobre Oncotype DR[®] muestra su eficacia como prueba pronóstica y predictiva de recurrencias a distancia (10 años) y de respuesta al tratamiento (tamoxifeno vs tamoxifeno más quimioterapia) pero en un subgrupo clínico bien definido (estadios iniciales de la enfermedad I y II, con receptores estrogénicos positivos y sin afectación ganglionar)
- No existe evidencia suficiente sobre la utilidad del Oncotype DR[®] en la mejora de los resultados clínicos de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama (mortalidad, morbilidad calidad de vida, etc.).
- La evidencia existente sobre la validez analítica del Oncotype DR[®] es parcial dado que no existe un patrón de oro con el que la prueba pueda compararse. Los resultados que se publican son únicamente los obtenidos en muestras analizadas con éxito.
- La capacidad del Oncotype DX[®] como prueba predictiva de la respuesta terapéutica precisa de futuros estudios en diferentes cohortes de pacientes (Ej. estadios avanzados de la enfermedad, afectación ganglionar).
- La evidencia disponible apoya que la aplicación de Oncotype DX[®] es coste efectiva cuando es utilizado como apoyo en la clasificación de las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y para la selección de tratamiento. No obstante son estudios con importantes limitaciones metodológicas.
- Un conocimiento más amplio de las características del cáncer de mama, como puede ser la expresión de los genes que condicionan su proliferación y diseminación podrían convertirse en una herramienta adicional para una estimación más certera del pronóstico, lo cual ayudaría los profesionales en la elección de un tratamiento más individualizado.

Executive abstract

Title: Gene expresión test for breast cancer. Oncotype®.

Authors: María José Aguado Romeo, Aurora Llanos Méndez.

Key points:

- Oncotype DX® is a genetic test that analyses the expression of 21 predictive and prognostic genes of breast cancer from formalin fixed, and even paraffin wax embedded, tumour tissue, by the technique of reverse transcription polymerase chain reaction in real time (RT-PCR).
- The evidence recovered on Oncotype DR® shows its effectiveness as a prognostic and predictive test of metastasis (10 years) and of response to the treatment (tamoxifen versus tamoxifen plus chemotherapy), but in a clinically well defined sub-group (initial stages of disease I and II, with positive oestrogenic receptors and without nodal involvement)
- There is insufficient evidence on the utility of Oncotype DR® in the improvement of the clinical results of patients diagnosed with breast cancer (mortality, morbidity, quality of life, etc.).
- The existing evidence on the analytical validity of Oncotype DR® is partial, as a gold standard does not exist with which the test can be compared. The results that are published are solely those obtained in successfully analysed samples.
- The capacity of Oncotype DX® as a predictive test of the therapeutic response needs future studies in different cohorts of patients (e.g. advanced stages of the disease, nodal involvement).
- The evidence available supports the cost effectiveness of Oncotype DX® when used as an aid in the classification of the patients with breast cancer in initial stages, and for the selection of treatment. Nevertheless, they are studies with important methodological limitations.
- A wider knowledge of the characteristics of breast cancer is required, including the expression of the genes that influence its proliferation and dissemination, that could produce an additional tool for a more accurate estimation of the prognosis, which would help the professionals in the selection of a more individualized treatment.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Oncotype DX®

Descripción de la tecnología

Oncotype DX® es una prueba diagnóstica *in vitro* que permite medir el perfil de expresión de un grupo de 21 genes específicos del cáncer de mama primario (Tabla 1). La medida de los cambios de expresión de estos genes puede ayudar a establecer el pronóstico de los pacientes, la posibilidad de recaída o metástasis a distancia y la respuesta al tratamiento.

La muestra se obtiene de la tumoración extraída durante la intervención quirúrgica y con el tejido fijado en formalina e incluido en parafina se realiza la medida de la expresión génica mediante transcripción inversa de la cadena de polimerasa en tiempo real RT-PCR.

La RT-PCR es una técnica de biología molecular que permite la cuantificación de una molécula determinada de ácido dextrirribonucélico (ARN). Realiza la transcripción inversa de un RNA específico en su DNA complementario y lo amplifica y cuantifica. Es una técnica automática y por lo tanto reproducible.

La información que aporta la aplicación del Oncotype DX® es un valor numérico al que se denomina índice de recurrencia (IR) con un rango entre 0 y 100. Los valores bajos se correlacionan con un pronóstico favorable y los índices elevados con un pronóstico desfavorable.

El Oncotype DX® ha sido utilizado en el diagnóstico de un subgrupo determinado de mujeres con cáncer de mama: estadios I y II con receptores de estrógeno positivos y sin afectación ganglionar

La aplicación (IR) permite agrupar a las pacientes con estas características en tres grupos que se correlacionan con el riesgo de recidiva de la enfermedad.

- Índice de recurrencia < 18: grupo de pacientes de bajo riesgo y buen pronóstico.
- Índice de recurrencia 18-30: grupo de pacientes de riesgo intermedio.
- Índice de recurrencia >31: grupo de pacientes de alto riesgo y pronóstico desfavorable.

Según los resultados obtenidos en el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 y B-20¹ esta prueba genética parece tener también un valor predictivo de la respuesta al tratamiento en mujeres con tumores con riesgo bajo o intermedio de recurrencia y tratadas con tamoxifeno. Las mujeres que se encuentran en el grupo de bajo riesgo no precisarían de tratamiento adyuvante con quimioterapia pero las de alto riesgo sí se beneficiarían de él.

Recientemente Habel y colaboradores² también han establecido la relación entre el IR del Oncotype DX[®] con la mortalidad en mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos tratadas o no con tamoxifeno ($p = 0,003$ y $P = 0,03$ respectivamente).

El Oncotype DX[®] está siendo estudiado en pacientes con afectación ganglionar con resultados prometedores³.

Tabla 1. 21 Genes incluidos en la prueba Oncotype DX[®]

(Gradishar WJ, Hansen NM, Susnik B. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009;7:1-7)

Gen	Grupo
Ki-67	Proliferación
STK15	
Survivin	
Cyclin B1	
MYBL2	
ER	Estrogeno
PR	
Bcl2	
SCUBE2	
Stromelysin 3	
Cathepsin L2	Invasión
GBR7	
HER2	Otros
GSTM1	
CD68	
BAG 1	Referencia (no relacionados con el cáncer)
Beta-actina	
GAPDH	
RPLPO	
GUS	
TFRC	

Estado de desarrollo de la tecnología

Actualmente Oncotype DX® no ha sido aprobado por la FDA donde fue remitida con fecha 2 de marzo de 2007⁴. Ha sido comercializado sin las validaciones prospectivas habituales.

Según el sitio Web de Genomic Health⁵ en 2008 fueron realizados 40.000 pruebas un 62% más que en el año 2007 y la compañía afirma que esta prueba es aceptada por: *Centers Medicare, Medicaid Services* y por la *American Society of Clinical Oncology*⁶.

Difusión

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

Tecnologías alternativas

Actualmente existen otras firmas genéticas comercializadas disponibles:

- MammaPrint® (Agendia BV)⁷. Desarrollado y validado por el Netherlands Cancer Institute (Amsterdam). Es una prueba de expresión genética que analiza la expresión del ARN de 70 genes. Estos genes están implicados en la regulación de la proliferación, la invasión, la metastatización, la integridad del estroma y la angiogénesis del cáncer de mama en estadios I y II con receptores estrogénicos positivos y sin afectación ganglionar. Requiere de una muestra fresca de tejido que contengan al menos un 30% de células tumorales. La cuantificación de los niveles de expresión de cada gen permite clasificar a los pacientes en dos grupos de riesgo de desarrollar metástasis en un plazo de 10 años (riesgo alto probabilidad de 50% o riesgo bajo probabilidad entre 10% y 15%), en función de los niveles de expresión del ARN. No muestra esta correlación con otras subpoblaciones de pacientes. La principal limitación radica en el método de almacenamiento de la muestra, debe ser congelada de forma inmediata tras su obtención para evitar la degradación del ARN y ser enviado al laboratorio de Agendia BV en Holanda, que aporta los resultados en un plazo de una semana. Su precio aproximado es de 4.200 \$.
- *Theros two gen expression ratio HGOXB13/IL17BR (H/I ratio)* (Theros H/ISM Biotherasnostics)⁵. Prueba desarrollada en el Massachusetts General Hospital /Harvard Medical School con

licencia de Aviara DX. Permite el análisis sobre tejido tumoral fijado en formalina e incluido en parafina la relación entre la expresión de ARN del gen B13 (*HOXB13*) que se expresa únicamente en tejido mamario neoplásico y el gen del receptor de la interleukina 17 (*IL17*) que habitualmente se pierde en tumores invasivos. Permite predecir la recurrencia tumoral en mujeres con cáncer de mama sin afectación ganglionar y receptores estrogénicos positivos tanto si han recibido tamoxifeno como si no lo han hecho. Su precio aproximado es de 1.400 \$.

Tabla 2: Comparación entre Oncotype DX® y MamaPrint®

	Oncotype DX®	MamaPrint®
Proveedor	Genomic Health, Inc	Agendia, BV
Muestra	Fijación en formalina e inclusión en parafina	Tejido fresco y congelado
Número de genes	21	70
Análisis	- Proliferación - ER - HER-2	- Proliferación - ER - HER-2
Indicación actual	Nódulo negativos RE positivos	Nódulo negativos RE positivos RE negativos
Edad de los pacientes	Pacientes mayores	Pacientes jóvenes y mayores
Valor pronóstico vs predictivo	Pronóstico, probablemente predictivo	Pronóstico
Realización Adjuvant!Online* en la predicción de pronóstico	Si	Si
Validación prospectiva	Limitada (1 estudio)	No
Estado en la American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Recomendada	En investigación
Validación coste efectividad	Positiva en un estudio publicado	No aportada
Estado en la US Food and Drug Administration (FDA)	No remitida	Aprobada

RE: Receptores estrogénicos; HER-2: Receptores de factores de crecimiento epidérmicos humanos.
 * Adjuvant! Online 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 II (<http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>).

En desarrollo se encuentran las siguientes tecnologías⁵:

- Rotterdam Signature (*Erasmus University Cancer Center, Rotterdam, Netherlands*), en vías de comercialización por Veridex Corp (*Veridex LLC, Warren, New Jersey, EE.UU.*)
- Invasiveness Signature, que utiliza el Affymetrix U-133 GeneChip (*OncoMed Pharmaceuticals, Redwood City, California, EE.UU.*).
- Celera Metastasis Score (*Celera Inc., Rockville, Maryland EE.UU.*). Prueba con licencia y comercialización por el Laboratory Corporation of America (*Lab Corp, Burlington, North Carolina, EE.UU.*).
- Breast Bioclassifier (*Salt Lake City, Utah, EE.UU.*) (*Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Indiana, EE.UU.*)

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

De acuerdo a la información recogida por la compañía distribuidora Oncotype DX® va dirigido a pacientes con cáncer de mama que cumplan los siguientes requisitos:

- Estadio I con receptor de estrógeno positivo.
- 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.

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. 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.

Este tumor es la segunda causa de mortalidad relacionada con el cáncer en las mujeres.

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.

El tratamiento del cáncer de mama consiste en la resección quirúrgica del tumor, que en algunas ocasiones precisa de la amputación de la glándula mamaria y de los ganglios linfáticos. Según el estadio de la enfermedad puede ser necesario también el tratamiento radioterápico, el tratamiento hormonal si la paciente presenta receptores estrogénicos positivos y /o quimioterapia en aquellos casos de alto riesgo (una gran masa tumoral, afectación ganglionar, diseminación de la enfermedad o cáncer de mama inflamatorio). Con estos tratamientos más de las tres cuartas partes de las pacientes pueden sobrevivir a la enfermedad pero no están exentos de morbilidad y mortalidad^{9,10}

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 Oncotype DX® para determinar el riesgo individual de afectación a distancia en determinados pacientes con cáncer de mama y su valor pronóstico y predictivo en relación al tratamiento hormonal y/o quimioterápico.

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 ya implantados.

Estrategia de búsqueda.

Se consultaron el *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD HTA Database), ECRI Institute, Cochrane Library para localizar informes de evaluación y revisiones sistemáticas. Se diseñó una estrategia de búsqueda empleando las palabras clave “gene expresión profiling”, “21 gene RT-PCR”, “breast cancer” y “breast neoplasma” para las bases de datos referenciales MedLine y Embase que fueron consultadas sin límite de fecha (hasta el 10 de septiembre 2009).

Se consultaron, así mismo, la *Food and Drug Administration* (FDA) y el sitio Web de Genomic Health⁵.

Criterios de inclusión/exclusión

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

- **Población:** pacientes con carcinoma de mama.
- **Intervención:** Oncotype DX[®]
- **Comparación:** otros sistemas y/o técnicas moleculares.
- **Resultados:** validez de la prueba (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo), límite de detección, reproducibilidad o resultados clínicos (mortalidad, morbilidad, tiempo libre de metástasis).
- **Idioma:** español, inglés, francés, italiano.

No fueron considerados para la evolución crítica las 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)¹¹ para pruebas diagnósticas y las recomendaciones de INHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)¹ para revisiones sistemáticas e informes gubernamentales.

¹International Network of Agencies for Health Technology Assessment. URL <http://www.inahta.org/publications>.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se recuperó un informe de evaluación de tecnologías¹² y 26 documentos sin duplicados procedentes de las bases referenciales empleadas. Dado que el informe de evaluación era reciente (2008) y de alta calidad metodológica se seleccionó como estudio principal de la revisión. Del resto de trabajos se revisaron aquellos con fecha posterior a la publicación del informe. Se realizó una primera selección sobre título y resumen y una segunda tras la lectura del texto completo de los trabajos seleccionados en la primera y que cumplieron los criterios de inclusión definidos. Finalmente se evaluó este único trabajo.

Descripción de los estudios

El objetivo del informe de evaluación seleccionado¹² fue recuperar la evidencia científica existente sobre los tres marcadores de expresión genética (Oncotype DX[®], MamaPrint[®] y Breast Cancer Profiling H/I ratio) disponibles en la actualidad útiles para establecer el pronóstico y selección del tratamiento en mujeres diagnosticadas de un cáncer de mama en estadios iniciales.

Describiremos únicamente de los resultados relacionados con la aplicación del Oncotype DX[®]. Los aspectos abordados fueron:

1. Evidencia directa de que el uso de Oncotype DX[®] pudiera mejorar los resultados directos del cáncer de mama (morbilidad, mortalidad, calidad de vida etc). Los autores no recuperaron estudios en los que el uso o no de esta prueba influyera en estas medidas de resultados.
2. Validez analítica de Oncotype DX[®] como estimador pronóstico. Esta prueba carece de “*gold standard*” por lo que realizar una evaluación de validez analítica fue difícil y la evidencia recuperada fue parcial y limitada. Los estudios evaluados fueron informes técnicos de cómo obtener la muestra y procesarla dando información de las posibles fuentes de variabilidad^{13,14} y series de casos en las que se describieron buenos resultados en el 78,9 a 98,9 de las muestras analizadas. Sólo alguno de los estudios analizaron el fallo de la prueba y sus posibles motivos (número insuficiente de células tumorales, mala calidad

del RNA obtenido, fallo de la RT-PCR). Los aspectos sobre la variabilidad y reproductibilidad de la técnica fue insuficientemente tratada.

3. Validez clínica Oncotype DX®: El informe recuperó la evidencia disponible sobre el valor de la esta prueba en predecir la recurrencia de la enfermedad y si poseía beneficios sobre otros indicadores existentes. Es decir la posibilidad de predecir un resultado (calibración) y de separar a los pacientes según los resultados en grupos de riesgo (discriminación). Los resultados del Oncotype DX® en este aspecto se obtuvieron a partir de series de casos y de un único ECC randomizado el *National Breast Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP-14)¹⁵. Este ECC fue el único estudio en el que se analizó Oncotype DX® en un grupo de pacientes con características clínicas homogéneas y con claras implicaciones en su tratamiento. De las 668 mujeres incluidas, al establecer el IR con Oncotype DX® éstas pudieron ser reclasificadas en tres grupos de riesgo de recaída a los 10 años que pasaron de ser de bajo (51%), medio (22%), alto (27%) a 6,8%, (IC95% 4,0-9,6), 14,3% (IC95% 8,3-20,3) y 30,5 (IC95% 23,6-37,4) respectivamente. La prueba mostró un valor predictivo de recurrencia con independencia a la edad y el tamaño del tumor ($p < 0,001$)
4. Utilidad clínica: Determinar la capacidad de la prueba para identificar que paciente se pueden beneficiar más de un tratamiento u otro. El informe aportó los datos de un ECC¹⁶ (NSABP-20) realizado en 651 mujeres con cáncer de mama con RE positivos y sin afectación ganglionar. El objetivo fue determinar el IR como predictor de la respuesta a la quimioterapia y comparó los resultados en un grupo de mujeres que recibieron sólo tamoxifeno frente a las que recibieron tamoxifeno y quimioterapia. Oncotype DX® mostró que las pacientes del grupo de alto IR se beneficiaron más del tratamiento con tamoxifeno y quimioterapia (RR 0,26; IC 95% 0,13-0,53) que las de bajo IR donde los resultados fueron mejores al administrar únicamente tamoxifeno (RR 1,31; IC 95% 0,46-3,78). Otros estudios aportados en el informe no mostraron esta correlación en estadios avanzados de la enfermedad.

Estos resultados pueden tener, de confirmarse, un importante impacto en la toma de decisiones clínicas.

Estudios en marcha

1. Ixabepilone and Cyclophosphamide as Neoadjuvant Therapy in HER-2 Negative Breast Cancer.

Este ECC está en fase de reclutamiento de pacientes.

Patrocinadores y colaboradores: *Sarah Cannon Research Institute, SCRI Oncology Research Consortium Bristol-Myers Squibb*

Identificador del ClinicalTrials.gov: NCT00866905

Uno de los objetivos de este estudio es evaluar el índice del Oncotype DX® en la predicción de la eficacia de la combinación de ixabepilona/ciclofosfamida como neoadyuvantes en el cáncer de mama HER2-negativo.

2. Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial)

ECC en fase de reclutamiento de pacientes

Patrocinadores y colaboradores: *Eastern Cooperative Oncology Group, (National Cancer Institute NCI), Southwest Oncology Group, Cancer and Leukemia Group B, American College of Surgeons, North Central Cancer Treatment Group, NCIC Clinical Trials Group, y NSABP.*

Identificador del ClinicalTrials.gov: NCT00310180

Es un ECC en fase III en el que se intenta encontrar el mejor tratamiento individual en mujeres con cáncer de mama con nódulos negativos y receptores de estrógenos positivos utilizando la prueba Oncotype DX® y si en mujeres con una prueba de recurrencia Oncotype DX® entre 11-25 es más adecuado el tratamiento hormonal único o combinado con quimioterapia.

3. Studying Tumor Tissue Samples From Patients With Early-Stage Breast Cancer

ECC en fase de reclutamiento de pacientes

Patrocinadores y colaboradores: *Cancer Institute of New Jersey National Cancer Institute (NCI).*

Identificador del ClinicalTrials.gov: NCT00899639

El objetivo del estudio es determinar la correlación del Oncotype DX® con hallazgos por imagen y las características moleculares del cáncer de mama.

Aspectos económicos

Estudios de Evaluación económica

En el informe se consideraron dos estudios de evaluación económica^{17,18}.

El primer trabajo¹³ utilizó el Oncotype DX® para la reclasificación de las enfermas en grupos de riesgo y que habían sido identificadas previamente como pacientes de bajo riesgo en intermedio o alto, Con ello consiguieron mejorar la supervivencia media de las pacientes en 1,86 años. El coste total estimado de la enfermedad supuso un aumento de 25 \$ (12.190 \$ por aumento del número de mujeres en grupos de riesgo más alto y 15.000 \$ por el tratamiento quimioterápico). El coste utilidad de esta prueba fue de 31.452 \$ por QALY ganado. Reclasificar pacientes del grupo de alto riesgo en bajo riesgo también supuso un ahorro de 7.073 \$ por paciente y de 15 \$ por tratamiento quimioterápico no administrado. Aplicar el Oncotype DX® supuso, para los autores, un aumento de la supervivencia media por QALY de 8,6 con una reducción del costo de 203.000 \$ en una hipotética población de 100 pacientes con las características de las pacientes incluidas en el NSABP-14¹³. El trabajo no incluyó todos los costes, no aportó información sobre datos con perspectiva social como la productividad o días laborales perdidos y únicamente aportan datos a los cinco años sin realizar extrapolaciones a espacios temporales mayores.

En el segundo estudio¹⁸ los autores realizaron un estudio coste efectividad estimada comparando la aplicación del IR obtenido con Oncotype DX® en la elección del tratamiento hormonal frente al tratamiento hormonal combinado con quimioterapia en 645 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadios iniciales sin afectación ganglionar y con ER positivos. Los autores describieron, un incremento de la relación costo efectividad de 1.944 \$ por año de vida ganado (lo que en su sistema sanitario suponía un bajo coste por QALY ganado. Esta selección de tratamiento, en este grupo de pacientes, les supuso un ahorro neto de 2.256 \$. Este fue un trabajo financiado por Genomic Health.

Coste por unidad y precio

Su precio es de 3.460 \$ por prueba⁵.

Referencias

- 1 Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated node negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-26.
- 2 Habel LA, Shak S, Jacobs MK. A population based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R25.
- 3 Mumby PB, Lo SS, Norton J. Prospective multicenter study of the impact of the 21 gene recurrence score assay on patient satisfaction, anxiety and decisional conflict for adjuvant breast cancer treatment selection (abstract). *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106:S73.
- 4 Food and Drugs Administration (FDA). [consultado 17 de septiembre de 2009]. Disponible en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/06d0347/06D-0347-EC46-Attach-1.pdf>
- 5 Genomic Health. Information That Can Help Define Treatment Options and Make Treatment Decisions for Breast and Colon Cancer Patients [Internet]. Redwood City, CA: Genomic Health, Inc. URL:<http://www.genomichealth.com/OncotypeDX/Index.aspx?Sid=33>. Accessed: 2010-09-20. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ssqkgVXY>)
- 6 Ross JS. Multigene classifiers prognostic factors and predictors of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol.* 2009;16:204-15.
- 7 Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5287-5312.
- 8 Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). La situación del cáncer en España. Madrid: MSC, 2005. p. 80.
- 9 Goldhirsh A, Wood WC, Gelber RD. Meeting highlights: update international expert consensus on the primary therapy or early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:3357-65.
- 10 NCCN Guidelines for Breast Cancer. NCCN Task Force Report: adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4(Suppl 1): S1-S6.
- 11 Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura. 11 preguntas para entender una evaluación económica [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General. 2005. [consulta 20/09/2010]. URL: <http://www.redcaspe.org/descargas/fichero/475>.
- 12 Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB, *et al.* Impact of gene expression profiling test on breast cancer outcomes. Evidence Report Technology Assessment. N° 160 (Prepared

by The Johns Hopkins University Evidence based Practice Center under contract n° 290-02-0018) AHRQ publication N° 08-E002. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2008.

- 13 Cronin M, Pho M, Dutta D. Measurement of gene expression in archival paraffin embedded tissues: development and performance of a 92 gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Am J Pathol.* 2004;164:35-42.
- 14 Cronin M, Sangli C, Liu ML, Pho M, Dutta D, Nguyen A, *et al.* Analytical validation of the Oncotype DX genomic and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. *Clin Chem.* 2007;53:1084-91.
- 15 Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated node negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-26.
- 16 Paik S, Tang G, Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-34.
- 17 Philips Z, Ginnell L, Sculper M. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess.* 2004;8:1-58.
- 18 Lyman GH, Cosler LE; Kuderer NM, Hornberger J. Impact of a 21 gene TR-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer. An economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer.* 2007;15:1011-18.

ISBN 978-84-96990-65-4



9 788496 990654

Precio: 10 €