



IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Pruebas de expresión genómica en
pacientes con cáncer de mama:
MammaPrint®, OncotypeDX® y
Prosigna®**

**Genomic expression tests in patients with breast
cancer: MammaPrint®, Oncotype DX® and Prosigna®**

Informe de Respuesta Rápida N°423

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Agosto 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Ariel Bardach
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 423

Pruebas de expresión genómica en pacientes con cáncer de mama: MammaPrint®, OncotypeDX® y Prosigna®

Fecha de realización: Agosto 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dr. Jorge Lombardo
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gandara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Gonzalez L, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Pruebas de expresión genómica en pacientes con cáncer de mama: MammaPrint®, OncotypeDX® y Prosigna®.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 423, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Pruebas de expresión genómica en pacientes con cáncer de mama: MammaPrint®, OncotypeDX® y Prosigna

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y principal causa de muerte por cáncer en mujeres. El 70% de los casos se diagnostican en estadios tempranos. La decisión de administrar quimioterapia adyuvante se fundamenta en el riesgo estimado de recidiva. Su cálculo se basa en diversos criterios clínicos y patológicos, observándose gran heterogeneidad de decisión entre los profesionales. Actualmente existen varias pruebas que evalúan la expresión de múltiples genes asociados al pronóstico. Una vez realizada la prueba, se asigna una puntuación por cada alteración detectada, permitiendo determinar la probabilidad de recurrencia. En este documento se evalúa la utilidad de las mismas como herramienta pronóstica y predictiva del beneficio de la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama temprano.

Tecnología

Las pruebas MammaPrint® (70 genes), OncotypeDX® (21 genes) y Prosigna® (50 genes) son diferentes ensayos basados en tecnología de micromatrices o reacción en cadena de la polimerasa. Cuentan con la normativa de calidad CE de la Unión Europea, pero solo MammaPrint® y Prosigna® cuentan con autorización para ser comercializados en Estados Unidos. En Argentina no se encuentran aprobados por la ANMAT.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de diferentes pruebas de expresión genómica en pacientes con cáncer de mama.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Para el presente reporte se incluyeron una revisión panorámica (overview) de siete meta-análisis, cinco series de casos retrospectivas, cinco ETS, ocho GPC y siete políticas de cobertura de financiadores de servicios de salud.

MammaPrint®

Una serie de casos retrospectiva (n=541) evaluó la capacidad de predecir el beneficio clínico del

uso de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. El resultado de la prueba permitió discriminar retrospectivamente a los individuos que se beneficiaron con el uso de quimioterapia. Tres series de casos (n=502) identificadas en un overview de siete meta-análisis mostraron que la adición del resultado de la prueba a la toma de decisiones modificaría el tratamiento en aproximadamente el 19% de los pacientes.

OncotypeDX®

Dos series de casos (n=1018) identificadas en cuatro meta-análisis evaluaron el poder predictivo en pacientes con cáncer de mama. Las mujeres fueron una muestra seleccionada de dos ECAs en los que se incluyeron mujeres con ganglios linfáticos positivos y expresión del gen HER2. El resultado de la prueba pudo ayudar a discriminar, en pacientes con ganglios linfáticos negativos y sin expresión del gen HER2, aquellas en las que el uso de quimioterapia disminuyó el riesgo de recurrencia y mortalidad. Otros cinco meta-análisis (12 estudios, n=1617) informaron que el porcentaje de cambio en las recomendaciones de tratamiento luego del resultado oscilaría entre el 21% y 74% de los casos, indicando que el uso de quimioterapia se reduciría entre un 13 a 34%.

Prosigna®

No se encontraron estudios que evaluaran la capacidad predictiva o la modificación de la decisión de tratamiento en base al resultado de la prueba. En tres series de casos retrospectivos (n=3582) el resultado de la prueba se identificó como un potencial factor pronóstico independiente.

Guías de Práctica Clínica

Las principales sociedades internacionales recomiendan el uso de factores clínicos y anatomopatológicos para establecer el riesgo de recurrencia y guiar el tratamiento. Aquellas que mencionan el uso de pruebas genómicas, lo hacen en casos en los que persista la incertidumbre en el riesgo de recurrencia o del beneficio de la quimioterapia. Solo en este contexto el uso de OncotypeDX® es recomendado, considerando aún en etapa investigacional al MammaPrint® y Prosigna®. Destacan que aún la evidencia es escasa y de baja calidad, remarcando la falta de datos sobre el beneficio clínico. Las aseguradoras de salud estadounidenses consultadas prestan cobertura sólo en casos seleccionados similares a los mencionados por las GPC.

Conclusiones

La evidencia encontrada que respalda el uso de las pruebas de expresión genómica en pacientes con cáncer de mama temprano es de baja calidad metodológica. La misma se basa en el análisis retrospectivo de muestras seleccionadas y heterogéneas de pacientes en general en estadios tempranos, los cuales muestran que el resultado de la prueba se comportaría como un factor pronóstico independiente, en algunos casos predictivo del beneficio potencial de

administrar quimioterapia sobre resultados como mortalidad y riesgo de recurrencia. La falta de estudios que evalúen la modificación en la decisión terapéutica luego de realizada la prueba y su posterior impacto clínico limita su recomendación. Las principales sociedades internacionales mencionan la posibilidad de su uso en caso de incertidumbre en la evaluación del riesgo de recurrencia luego del análisis de los factores clínicos y anatomopatológicos tradicionales, recomendando el uso sobre todo de OncotypeDX® y considerando aún en etapa investigacional a MammaPrint® y Prosigna®.

ABSTRACT**Genomic expression tests in patients with breast cancer: MammaPrint®, Oncotype DX® and Prosigna®****Introduction**

Breast cancer is the most common neoplasm and the main cause of cancer death in women. Seventy percent of the cases are diagnosed at early stages. The decision whether to administer adjuvant therapy is based on the estimated risk of relapse. It is calculated based on several clinical and pathological criteria, showing wide heterogeneity in decision making among the professionals. There are currently several tests to assess the expression of multiple genes associated with prognosis. Once the test is performed, a score is assigned for each alteration detected, thus allowing determining the likelihood of recurrence. This document assesses their usefulness as a prognostic and predictive benefit of chemotherapy administration in patients with early breast cancer.

Technology

MammaPrint® (70 genes), Oncotype DX® (21 genes) and Prosigna® (50 genes) tests are different assays based on micromatrix technology or polymerase chain reaction. They are CE certified, but only MammaPrint® and Prosigna® are commercially approved in the United States. In Argentina, they are not approved by ANMAT.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspects regarding the use of genomic expression tests in patients with breast cancer.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessment (HTAs) documents and economic evaluations (EEs); clinical practice guidelines (CPGs) and coverage policies of other health systems, when available.

Results

In this report, an overview of seven meta-analyses, five retrospective case series, five HTA documents, eight CPGs and seven coverage policies of health systems were included.

MammaPrint®

One retrospective case series (n=541) evaluated the ability to predict the clinical benefit of chemotherapy use in patients with breast cancer. The result of the test allowed retrospective discrimination of the subjects who benefited from chemotherapy use. Three case series (n=502) identified in one overview including seven meta-analyses showed that considering the test result in decision making would modify treatment in approximately 19% of patients.

Oncotype DX®

Two case series (n=1018) identified in four meta-analyses evaluated the predictive power in patients with breast cancer. Women were a selected sample from two RCTs enrolling those with positive lymph nodes and HER2 gene expression. In patients who were lymph node negative and with no HER2 gene expression, the test result helped differentiate those women whom chemotherapy use decreased the risk of recurrence and mortality. Other five meta-analyses (12 studies, n=1,617) reported that the rate of change in treatment recommendations after the result would range between 21% and 74% of cases, indicating that the use of chemotherapy would decrease 13 to 34%.

Prosigna®

No studies were found assessing the predictive ability or treatment decision change based on the test result. In three retrospective case series (n=3582), the test result was identified as an independent potential prognostic factor.

Clinical Practice Guidelines

The main international societies recommend the use of clinical and anatomopathological factors to determine the risk of recurrence and to guide treatment. Those mentioning the use of genomic tests, do so in cases where there is still uncertainty about the risk of recurrence and chemotherapy benefit. In this context only Oncotype DX® is recommended; while MammaPrint® and Prosigna® are still considered at investigational stage. They emphasize that evidence is still scarce and of low quality, highlighting there is no information about their clinical benefits. US health insurances consulted cover only specific cases, similar to those mentioned by the CPG.

Conclusions

The evidence found supporting the use of the genomic expression tests in patients with early breast cancer is of low methodological quality. It is based on the retrospective analysis of selected and heterogeneous samples from patients who are in general at early stages; they show that the test result would act as an independent prognostic factor, in some cases predictive of the potential benefit of administering chemotherapy on results such as mortality and recurrence risk. The lack of studies assessing the change in therapeutic decision after performing the test and its further clinical impact limit its recommendation. The main international societies mention the possibility of using them when the risk of recurrence assessment is uncertain, after analyzing traditional clinical and anatomopathological factors, specially recommending Oncotype DX®. MammaPrint® and Prosigna® are still considered at investigational stage.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres a nivel mundial. Durante el año 2012 se calcula que se diagnosticaron 1,7 millones de nuevos casos y se registraron 521.900 muertes por cáncer de mama. En los países en vía de desarrollo se presentan aproximadamente la mitad de todos los casos y el 38% de las muertes.¹

Argentina se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad por tumores malignos de la mama. Aproximadamente cada año se diagnostican más de 17.000 casos nuevos y mueren 5.400 mujeres, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad de 74 y 20,1 por 100.000 habitantes. De esta manera constituye la primera causa de mortalidad específica entre las mujeres.² A nivel del continente Americano estas cifras son solamente igualadas por Uruguay.³⁻⁴

Cerca del 70% de los cánceres de mama se encuentran en estadios tempranos al momento del diagnóstico (estadio I 44%, estadio IIa 24%). La decisión de administrar o no quimioterapia adyuvante en este grupo de pacientes depende del riesgo estimado de recurrencia. Aproximadamente el 20% de los pacientes en estadio I y el 57% de los pacientes en estadio IIa son sometidos a tratamiento de quimioterapia con intención curativa. En este contexto el uso de quimioterapia adyuvante provoca una reducción del riesgo de recurrencia y muerte del 35% y 25% respectivamente. Sin embargo, el beneficio absoluto depende directamente de la probabilidad de recurrencia.⁵

Actualmente la estimación del riesgo de recurrencia se basa en diversos criterios clínicos y anatomopatológicos llevando a una gran heterogeneidad en la decisión del uso de quimioterapia. Los factores pronósticos más importantes son la edad del paciente, el tamaño tumoral, grado de diferenciación, el número de ganglios linfáticos afectados, el estado de los receptores hormonales y del HER2. Múltiples algoritmos se han publicado y validado para estimar las tasas de recurrencia y muerte (Adjuvant! Online; Predict Plus).^{6,7}

El desarrollo de las técnicas de biología molecular ha permitido estudiarlas características moleculares de la enfermedad demostrando la expresión diferencial de determinados genes en tejidos tumorales, identificando genes asociados al comportamiento. Los listados de genes que se expresan de manera específica en determinadas condiciones se denominan perfiles de expresión génica o firmas genéticas.⁸

En los últimos años se han desarrollado diversas pruebas que evalúan la expresión de diferentes genes seleccionados asociados a un mal pronóstico. Una vez realizada la prueba, mediante un algoritmo se asigna una puntuación por cada alteración detectada que permite

determinar si la paciente presenta mayor o menor probabilidad de recurrencia y de manera indirecta estimar el beneficio del uso de quimioterapia adyuvante. En este documento se plantea el uso de diferentes pruebas de expresión genética diseñada para pronosticar el riesgo de recurrencia en mujeres con estadios tempranos de cáncer de mama y guiar la indicación de quimioterapia.

2. LA TECNOLOGÍA

La prueba MammaPrint® (Agendia, Inc) mide el nivel de expresión de 70 genes en una muestra de tumor fresca obtenida quirúrgicamente. La prueba está basada en tecnología de micromatrices. Una vez realizada la prueba, mediante un algoritmo, se asigna una puntuación que permite determinar si la paciente presenta un riesgo de recurrencia dentro de los próximos 10 años bajo (10%; IC95%: 4-15%) o alto (25%; IC95%:22-35%). La prueba cuenta con la normativa de calidad CE (del francés, *Conformité Européenne*) por parte de la Comunidad Europea y cuenta con la aprobación de la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) para estimar el riesgo de recurrencia a distancia en mujeres con cáncer de mama tempranos (estadio I-II, tamaño tumoral menor de 5cm, ganglios linfáticos negativos). Su uso no se recomienda para confirmación diagnóstica o poder predecir la respuesta al tratamiento de quimioterapia.⁹

El OncotypeDX® (Genomic Health, Inc) analiza el nivel de expresión de 21 genes mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa a tiempo real (PCR-RT). Esta prueba utiliza tejido preservado en parafina. Luego del análisis de la expresión de los genes se determina un índice de recurrencia. El puntaje oscila entre 0 y 100, y corresponde a la probabilidad de recurrencia dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico inicial (a menor índice menor probabilidad de recurrencia). La puntuación permite clasificar a los tumores dentro de tres grupos. Un resultado menor a 18 sugiere bajo riesgo de recurrencia(7%; IC95%: 4-10%). Entre 18 y 31 indica un riesgo de recurrencia intermedio (14%; IC95%: 8-20%) y mayor a 31 alto riesgo (31%; IC 95%:24-37%).Cumple con la normativa de calidad CE pero no cuenta con la aprobación de la FDA.⁸

El estudio Prosigna® (NanoString Technologies, Inc) analiza 50 genes mediante PCR-RT. Esta prueba utiliza tejido preservado en parafina. El resultado de la prueba proporciona puntaje de recurrencia (en una escala del 0 al 100) que se obtiene analizando el perfil genético obtenido, el tamaño tumoral y el índice de proliferación. El puntaje junto con el estado ganglionar permite clasificar a la paciente en una de las tres categorías de riesgo. Cada una de ellas se correlaciona con la probabilidad de recaída a distancia a 5 y 10 años. En pacientes con ganglios negativos un puntaje de 0 a 26 identifica a individuos con bajo riesgo de recurrencia a

distancia a 10 años (3,8%; IC95%: 2,7-5,3%). Mientras que valores de 26 a 68(10,8%; IC95%: 8,3-13,9%) o mayores a 68 (22,3%; IC95%: 18-27%) identifica aquellos con riesgo intermedio o alto respectivamente. Posee la marca CE y se encuentra autorizado por la FDA para determinar la probabilidad de sobrevida sin recurrencia (junto con otros factores clínico-patológicos) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que expresen RH y posean GL positivos o negativos.¹⁰

En Argentina los estudios, MammaPrint®, OncotypeDX® y Prosigna® no se encuentran aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de diferentes pruebas de expresión genómica en pacientes con cáncer de mama.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: *((gene expression profiling[mesh] or "gene expression profil*" [tiab] or "multigene assays" [tiab] or oncotype* [tiab] or odx [tiab] or "21 gene assay" [tiab] or mamma print [tiab] or "70 gene assay" [tiab] or mammo strat [tiab] or "five gene assay" [tiab] or pam50 [tiab] or "50 gene assay" [tiab] or prosigna [tiab] or blue print [tiab] or ihc4 [tiab]) and (breast neoplasms [mesh] or breast neoplasm* [tiab] or breast tumor* or breast ca* [tiab] or malignant neoplasm of breast [tiab] or malignant tumor of breast [tiab]))*.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el presente reporte se incluyeron una revisión que englobó siete meta-análisis (overview), cinco series de casos retrospectivas, cinco documentos evaluaciones de tecnologías sanitarias,

ocho guías de práctica clínica y siete políticas de cobertura de financiadores de servicios de salud.

MammaPrint®

Marrone y colaboradores publicaron en el año 2014 una revisión de cinco meta-análisis (overview) sobre la utilidad clínica de las pruebas de expresión genética en mujeres con cáncer de mama precoz.¹¹ Se limitó la búsqueda desde el año 2007 a diciembre de 2013. Sólo se incluyeron aquellos meta-análisis que evaluaron el uso de MammaPrint® y OncotypeDX®. Se identificaron cuatro meta-análisis sobre el uso de MammaPrint®. No identificaron estudios que evaluaran de manera predictiva el efecto del tratamiento de quimioterapia. Al evaluar el cambio en las decisiones terapéuticas basadas en el resultado pronóstico de la prueba, dos meta-análisis encontraron dos series de casos. La población seleccionada (n=427) fue heterogénea incluyendo tumores con ganglios linfáticos (GL) y expresión del gen HER2 positivos en el análisis. La adición del resultado de la prueba a la toma de decisiones produjo un cambio real de tratamiento en el 19% de los pacientes, aumentando un 14% la indicación de tratamiento adyuvante (2% más de quimioterapia, un 6% más hormonoterapia, y 6% de tratamiento combinado). Otro estudio, que se basó en el supuesto de que todos los participantes de alto riesgo deberían recibir quimioterapia y aquellos de bajo riesgo no comparó retrospectivamente el tratamiento recibido con el sugerido por la clasificación de riesgo de MammaPrint®. Su uso modificaría un 40% (54/136) la indicación de tratamiento. De un total de 59 participantes clasificados como de alto riesgo, el 32% (19/59) no recibió quimioterapia, mientras que 48% (35/77) de los participantes clasificados como de bajo riesgo recibieron quimioterapia.

Knaus y colaboradores publicaron en el año 2011 una serie de casos retrospectiva que evaluó la capacidad predictiva del uso del MammaPrint®.¹² Un total de 541 pacientes fueron incluidos de una base de datos. El 51% poseían GL positivos, mientras que en el 11% se encontró la sobre-expresión del gen HER2. La mediana de seguimiento fue de 7,1 años. El resultado del MammaPrint® catalogó al 47% de los pacientes (n=252) con bajo riesgo de recurrencia. Todos fueron tratados con hormonoterapia, mientras que sólo el 31%(n=78) recibió previamente quimioterapia. No existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos al evaluar la sobrevida específica a 5 años (99% versus 97%; HR: 0,58; IC95%: 0,07-4,98; p=NS) o libre de enfermedad a distancia (99% versus 93%; HR: 0,26; IC95%: 0,03-2,02 p=NS). Al evaluar al grupo asignado con alto riesgo de recurrencia (53%, n=289) solo aquellos tratados con quimioterapia adyuvante (51%, n=148) presentaron un beneficio en la sobrevida específica a 5 años (94% versus 81%; HR: 0,21; IC95%: 0,07-0,59; p<0,01) o libre de enfermedad a distancia (88% versus 76%; HR: 0,35; IC95%: 0,17-0,7; p<0,01). De esta manera se postuló que su resultado podría discriminar entre aquellas mujeres con bajo riesgo sin beneficio del uso de

quimioterapia, y aquellas con alto riesgo donde el uso de quimioterapia mejoraría la sobrevida específica y libre de enfermedad.

Exner y colaboradores publicaron en el año 2014 una serie de casos que evaluó el cambio en la decisión terapéutica tras los resultados del MammaPrint®.¹³ Un total de 75 mujeres con cáncer de mama RH positivo y un tamaño tumoral entre 1 y 3 cm fueron incluidas. Fueron excluidas aquellas con HER2 y GL negativos. La decisión de tratamiento fue decidida de manera multidisciplinaria siguiendo las recomendaciones del consenso de St. Gallen. En 29 pacientes (38,6%) se encontró una discordancia entre el riesgo clínicamente determinado y el asignado por el resultado MammaPrint®. Tras el resultado existió un cambio de decisión terapéutica en 14 de ellos (18,6%), 10 pacientes asignados a tratamiento con quimioterapia (13,3%) se indicó sólo tratamiento hormonal y en 4 pacientes asignados a hormonoterapia (5,33%) se indicó quimioterapia. Constituyendo una reducción neta en la indicación de quimioterapia del 3,3%.

OncotypeDX®

El overview publicado por Marrone y colaboradores identificó cuatro revisiones sistemáticas (dos series de casos, n=1018) que evaluaron la capacidad del OncotypeDX® para predecir los resultados del tratamiento de la quimioterapia adyuvante. La población fue una muestra parcial de dos ECA (denominados NSABP B-20 y SWOG-8814), siendo heterogénea en su composición al incluir individuos con GL y expresión del gen HER2 positivos. Un solo estudio (n=651) observó que aquellas mujeres con GL negativos e identificadas como de alto riesgo según el resultado de Oncotype® el uso de quimioterapia disminuyó el riesgo de recurrencia a 10 años (HR = 0,26; IC95%:0,13-0,53) y la sobrevida global (HR = 0,31; IC95%:0,16-0,6). Cuando se analizó el uso de quimioterapia adyuvante en el tratamiento de aquellas mujeres clasificadas con riesgo intermedio o bajo no se encontró diferencia en la sobrevida global o el riesgo de recurrencia a distancia. Tampoco existió diferencia estadísticamente significativa al evaluar los mismos resultados entre los individuos que recibieron quimioterapia con GL positivos al compararlos con aquellos que recibieron solo terapia hormonal independientemente de la clasificación de riesgo. Por lo que se postuló que el resultado de la prueba pudo ayudar a discriminar, aquellas en las que el uso de quimioterapia disminuyó el riesgo de recurrencia y mortalidad. Al evaluar el cambio en las decisiones clínicas basadas en el resultado de la prueba, cuatro meta-análisis encontraron 11 estudios y un resumen presentado en un congreso. El cambio en las recomendaciones de tratamiento luego del resultado del OncotypeDX® osciló entre el 21% y 74% de los casos. Seis estudios informaron que la indicación de quimioterapia se redujo entre un 13 a 34%. Otro estudio informó que el 27% de los pacientes cambió su decisión sobre el tratamiento después del resultado del mismo. Los autores concluyen que la evidencia que sustenta el poder predictivo

del OncotypeDX® es de muy baja calidad fundamentándose en riesgo de sesgo del análisis retrospectivo y la imprecisión en las estimaciones del efecto del tratamiento en los tres estratos de riesgo.

En el año 2013 Carlson y colaboradores publicaron los resultados de un meta-análisis donde se evaluó el cambio en las decisiones clínicas basadas en el resultado del OncotypeDX®.¹⁴ La búsqueda de la información se limitó al periodo comprendido entre el año 2005 y 2012. Sólo fueron incluidos aquellos estudios con pacientes con cáncer de mama estadios tempranos, receptores hormonales positivos y GL negativos. Un total de ocho estudios (n=1437) fueron seleccionados según los criterios previos. El resultado de la prueba modificó la indicación de tratamiento en un 33,4% (rango 22,8 – 42,9) de los casos.

Prosigna®

No se encontraron estudios que evaluaran la capacidad predictiva o la modificación en decisión de tratamiento en base al resultado de la prueba Prosigna®.

Dowsett y colaboradores publicaron en el año 2013 una serie de casos retrospectiva donde se comparó la capacidad pronóstica del Prosigna® versus OncotypeDX®.¹⁵ Un total de 1007 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama temprano fueron analizadas. La misma fue una muestra seleccionadas del estudio ATAC (n= 9366) e incluyó pacientes con GL positivos. Ninguna recibió tratamiento de quimioterapia. De la población total sólo 649 mujeres fueron catalogadas (62 eventos) GL y HER2 negativos. Al analizar la población general los autores concluyen que el uso de Prosigna® añade información pronóstica junto con los criterios clínico patológicos habituales, siendo a su vez mayor que la aportada por OncotypeDX® (LRX²: 23,4 versus 10,2; índice de concordancia 0,78 versus 0,76).

Gnant y colaboradores publicaron en el año 2014 una serie de casos retrospectiva que evaluó la capacidad pronóstica de Prosigna®.¹⁶ Un total de 1478 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama temprano fueron analizadas. Las mismas fueron seleccionadas del estudio ABCSG-8 (n=3901) que aleatorizó mujeres con cáncer de mama precoz a tamoxifeno durante 5 años o tratamiento secuencial con tamoxifeno y anastrozol. Ninguna de ellas fue sometida a tratamiento de quimioterapia con intención adyuvante. Dentro del grupo de análisis se incluyeron un total de 77 mujeres con expresión del gen HER2 y 431 con metástasis en ganglios axilares. Luego de una mediana de seguimiento de 11 años se registraron un total de 172 eventos (recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama). El riesgo de recurrencia a 10 años fue de 3,3%(IC95%:2-5,4%), 8,7%(IC95%: 6,2- 11,9%) y 20,1%(IC95%:16,6-24,3%) para las mujeres clasificadas dentro de los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. Por cada 10 puntos de aumento en el resultado se correspondió a un aumento en el riesgo de recaída de 37,5%.La correlación entre los

parámetros clínico-patológicos y el ROR fue débil a moderada (coeficiente de correlación de Spearman: 0,32; $p < 0,01$).

Sestak y colaboradores publicaron en el año 2015 una serie de casos que evaluó la capacidad pronóstica en la recurrencia a distancia luego de 5 años de tratamiento hormonal adyuvante.¹⁷ Un total de 2137 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama temprano fueron analizadas de manera retrospectiva. Las mismas representaron una muestra seleccionada de los estudios ABCSG-8 y ATAC. Luego de un seguimiento promedio de 10 años se detectaron un total de 148 eventos. La probabilidad de recurrencia en mujeres con GL y HER2 negativos ($n=1455$, 70 eventos) fue del 11,5 % (IC95%: 6,8-19%), 9% (IC95%: 6,3-13%), y 2% (IC95%: 1,3-3,2%) en las mujeres pertenecientes a los grupos de alto, intermedio o bajo riesgo respectivamente. Las mujeres en el grupo de alto riesgo tuvieron unas 5,49 veces mayor probabilidad de recurrencia tardía (HR: 5,49; IC95%: 2,92-10,35), mientras que las de riesgo intermedio la probabilidad fue de 3,75 veces mayor (HR: 3,26; IC95%: 2,19-6,41) en comparación con aquellas en el grupo de bajo riesgo.

5.1 Guías de práctica clínica

En Estados Unidos la guía elaborada por la Red Nacional del Cáncer de Estados Unidos en el año 2015 (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) , considera el uso de OncotypeDX® como una opción en la evaluación de los pacientes con tumores primarios de 0,6 a 1,0 cm y características desfavorables, o tumores mayores a 1 cm, GL negativos, receptores hormonales positivos y HER2-negativo (categoría 2A basados en evidencia de bajo nivel, con consenso de que la intervención es apropiada).⁶ En esta circunstancia podría ayudar a la estimación de la probabilidad de recurrencia y el beneficio de la quimioterapia. No recomienda el uso de MammaPrint® en la toma de decisiones.

La Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) si bien menciona la posibilidad del uso, sólo debería realizarse en caso de persistencia de incertidumbre en la indicación de quimioterapia adyuvante (después de considerar otras pruebas), y se encuentre disponible para determinar el riesgo de recurrencia individual y predecir el beneficio de la quimioterapia. Sin embargo, su verdadera utilidad clínica todavía está siendo evaluada en ECAs como MINDACT, TAILORx y RxPONDER.⁷

El Consenso Internacional de Expertos en cáncer de mama desarrollado en St. Gallen del año 2013 recomienda el uso solo en aquellos individuos donde la probabilidad de recurrencia y el consecuente beneficio de la quimioterapia permanezcan inciertos luego del análisis de las principales características clínicas y anatomopatológicas. En este caso solo el Oncotype® debería utilizarse para estimar el beneficio del tratamiento de quimioterapia

adyuvante.¹⁸ Remarca que los niveles de evidencia que sustentan su uso son muy variables y que los resultados de los ECAs en curso definirán mejor su rol.

El grupo Alemán de Ginecología Oncológica (AGO, *German Gynaecological Oncology Group*) establece que las pruebas de expresión genética pueden ser utilizadas en casos seleccionados en los que los factores pronósticos clásicos ofrecen resultados contradictorios. Sin embargo no se puede realizar una recomendación general debido a la falta de datos prospectivos (recomendación basada en estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad).¹⁹

En el año 2012 fueron publicadas las recomendaciones del panel de expertos del grupo IMPAKT (*Improving care And Knowledge through Translational research*).²⁰ El grupo concluye que al momento de realizar el documento ninguna de las pruebas genómicas existentes (entre las que se menciona las evaluadas en este documento) ha demostrado tener utilidad clínica. Con la evidencia analizada se desconoce cómo podrían impactar de manera favorable en diferentes resultados clínicos la modificación de las decisiones en el tratamiento basadas en los resultados de una prueba genómica.

En el año 2007 la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) señaló que el OncotypeDX® podría ser utilizado en pacientes recién diagnosticadas para predecir el riesgo de recurrencia en aquellas tratadas con tamoxifeno e identificar a pacientes que podrían requerir quimioterapia adyuvante.²¹ La utilidad clínica de otras pruebas (dentro de las cuales menciona al MammaPrint®) aún están bajo investigación.

Las guías del Ministerio de Salud de Chile y del Sistema Nacional de Salud de México no mencionan el uso de pruebas de expresión genéticas en sus algoritmos de diagnóstico y tratamiento.^{22,23}

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

En el año 2013 un documento realizado por el organismo de evaluación de tecnologías del Reino Unido (NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) menciona el uso de OncotypeDX® como una prueba opcional que podría realizarse sólo en aquellas personas con cáncer de mama temprano receptores hormonales positivos (RH+), GL y HER2 negativos a los cuales se les asignó un riesgo intermedio de recurrencia (definido como una puntuación por encima de 3,4 del Índice pronóstico de Nottingham). Mientras que no recomienda el uso de MammaPrint® en estas personas debido a la incertidumbre sobre su beneficio clínico global y costo-efectividad, salvo que se trate de un estudio de investigación.²⁴

De manera similar al informe realizado por el NICE, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el año 2014, concluyó que la prueba OncotypeDX® podría realizarse cuando persistan dudas sobre el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de

mama en estadios tempranos, RH+, GL y HER2 negativos y presenten un riesgo intermedio de recurrencia según los índices clínico-patológicos convencionales. No recomienda el MammaPrint® para su uso de forma generalizada en el sistema nacional de salud al considerar que su utilidad clínica y su uso adecuado se encuentran aún en periodo de investigación.⁸

Un informe publicado por la Agencia para la Investigación y Calidad en Salud de los Estados Unidos (AHRQ, *Agency for Healthcare Research and Quality*) llegó a la conclusión que evidencia de moderada calidad demuestra que MammaPrint® y OncotypeDX® pueden añadir información pronóstica más allá de los factores anatómo-patológicos y clínicos tradicionales. También encontró evidencia que el uso de OncotypeDX® produce cambios en la conducta terapéutica llevando a un menor uso de quimioterapia. Sin embargo no se encontraron pruebas de que su uso se relacione con mejores resultados para los pacientes al no existir estudios que hayan evaluado directamente el impacto para establecer la utilidad clínica.²⁵

En Canada, dos documentos publicados en 2014 por la Agencia Canadiense de Tecnología Sanitaria (CADTH, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), evaluaron el uso OncotypeDX®. Al hacer referencia sobre su uso en pacientes con GL negativos, establece que si bien existe evidencia que su uso ayuda a establecer el pronóstico de la enfermedad y colabora con la planificación del tratamiento, la medida del beneficio todavía no es clara. Pudiendo recomendarse su uso, a la espera de los estudios en marcha, en aquellos pacientes clasificados con riesgo intermedio de recurrencia con los métodos tradicionales.²⁶ En otro documento concluye que la utilidad clínica en pacientes con GL positivos todavía permanece indeterminada.²⁷

5.3 Políticas de cobertura

Las aseguradoras de salud norteamericanas consultadas (Aetna, Anthem, BlueCross BlueShield, Cigna, Priority Health, UnitedHealthcare) prestan cobertura al uso de OncotypeDX® en pacientes con cáncer de mama temprano (tumores mayores a 0,5 cm y menores de 5 cm), RE+, HER2 y GL negativos cuando persisten dudas del uso de tratamiento adyuvante.²⁸⁻³³ Algunas de ellas también incluyen aquellas mujeres que tengan la presencia de células tumorales aisladas, o micrometástasis menores a 2 mm en ganglios axilares. Las aseguradoras mencionadas anteriormente consideran aún en etapa de investigación y por lo tanto no pasible de cobertura el uso de MammaPrint® y Prosigna®, siendo excepción Priority Health y UnitedHealthcare que dan cobertura también al MammaPrint®.

En el Reino Unido el sistema nacional de salud presta cobertura al OncotypeDX® siguiendo las recomendaciones elaboradas por el NICE, considerando al MammaPrint® aun en etapa investigacional.²⁴

En Argentina el uso de OncotypeDX®, MammaPrint® y Prosigna® no se encuentran incorporados al Programa Médico Obligatorio, ni es posible el reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR).

5.4 Costos

En Argentina los estudios OncotypeDX®, MammaPrint® y Prosigna® no se encuentran aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Los costos internacionales estimados serían U\$S4.500 (dólares estadounidenses Mayo/2015) del MammaPrint®, U\$S4.000 del OncotypeDX® y U\$S2.200 del Prosigna®.

6. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada que respalda el uso de las pruebas de expresión genómica en pacientes con cáncer de mama temprano es de baja calidad metodológica. La misma se basa en el análisis retrospectivo de muestras seleccionadas y heterogéneas de pacientes en general en estadios tempranos, los cuales muestran que el resultado de la prueba se comportaría como un factor pronóstico independiente, en algunos casos predictivo del beneficio potencial de administrar quimioterapia sobre resultados como mortalidad y riesgo de recurrencia. La falta de estudios que evalúen la modificación en la decisión terapéutica luego de realizada la prueba y su posterior impacto clínico limita su recomendación. Las principales sociedades internacionales mencionan la posibilidad de su uso en caso de incertidumbre en la evaluación del riesgo de recurrencia luego del análisis de los factores clínicos y anatomopatológicos tradicionales, recomendando el uso sobre todo de OncotypeDX® y considerando aún en etapa investigacional a MammaPrint® y Prosigna®.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. Mar 2015;65(2):87-108.
2. Viniegra; M, Paolino; M, Arrossi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. *Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales*: Organización Panamericana de la Salud; 2010: http://www.msal.gov.ar/inc/descargas/Publicaciones/cancer_de_mama.pdf. Accessed 23.11.2012.
3. Tendencias se la Mortalidad por Cancer en el Uruguay 1990-2012. Uruguay.Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Programa Vigilancia Epidemiológica. Registro Nacional de Cáncer; 2014: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_216_1.html.
4. Enrique Barrios, Mariela Garau, Rafael Alonso, Carina Musetti. IV Atlas de Incidencia del Cáncer en Uruguay. *Incidencia del Cáncer en Uruguay. Periodo 2007-2011*: Uruguay.Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Programa Vigilancia Epidemiológica. Registro Nacional de Cáncer; 2014: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_394_1.html.
5. Elizalde R, Bustos J, Barbera L, et al. Características epidemiológicas del cáncer de mama en el área metropolitana de Buenos Aires y La Plata. Estudio de una serie de 4.041 casos del Registro de Cáncer de Mama (RCM) / Epidemiological aspects of breast cancer in metropolitan area of Buenos Aires and La Plata. Study of 4.041 patients of breast cancer registry (RCM). 2013;32(116):253-268. <http://www.fasgo.org.ar/archivos/revista/13-2-2014.pdf>.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Version 2.2015. National Comprehensive Cancer Network; 2015: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed 02.05.2015.
7. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
8. Isabel M. Martínez-Férez, Sergio Márquez-Peláez, Rebeca Isabel- Gómez, Beltrán-Calvo C. Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. MammaPrint® y Oncotype DX®. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2014: www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa.
9. Mammamprint. *Decision Summary Number: k101454*: U.S. Department of Health & Human Services. Food and Drug Administration; 2007: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K101454.pdf.
10. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay. *Decision Summary Number: K130010*: U.S. Department of Health & Human Services. Food and Drug Administration; 2013: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K130010.pdf. Accessed 10.05.2015.
11. Marrone M, Stewart A. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. Dec 4 2014.
12. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. Apr 2010;120(3):655-661.
13. Exner R, Bago-Horvath Z, Bartsch R, et al. The multigene signature MammaPrint impacts on multidisciplinary team decisions in ER+, HER2- early breast cancer. *British journal of cancer*. Aug 26 2014;111(5):837-842.
14. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. Aug 2013;141(1):13-22.
15. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 1 2013;31(22):2783-2790.
16. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Feb 2014;25(2):339-345.
17. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using

- the PAM50 risk of recurrence score. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 10 2015;33(8):916-922.
18. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. September 1, 2013 2013;24(9):2206-2223.
 19. Scharl A, Thomssen C, Harbeck N, Muller V. AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2013. *Breast care (Basel, Switzerland)*. Jun 2013;8(3):174-180.
 20. Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Mar 2013;24(3):647-654.
 21. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Nov 20 2007;25(33):5287-5312.
 22. Guía Clínica CÁNCER DE MAMA. Chile. Ministerio de Salud; 2011: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c4423d1e04001011f011398.pdf>. Accessed 02.05.2015.
 23. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama en 2ºy 3º nivel de atención. México. Secretaria de Salud http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/232_IMSS_09_Ca_Mama_2oN/EyR_IMSS_232_09.pdf. Accessed 03.05.2015.
 24. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. *NICE diagnostics guidance 10*: National Institute for Health and Care Excellence; 2013: www.nice.org.uk/dg10.
 25. Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of Prognosis for Common Cancers. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014: <http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/Downloads/id94TA.pdf>. Accessed 10.05.2015.
 26. CADTH Rapid Response Reports. *Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive, HER2-Negative Early Stage Breast Cancer who are Lymph Node Negative: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2014 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2014.
 27. CADTH Rapid Response Reports. *Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive HER2-Negative Early Stage Breast Cancer Who are Lymph Node-Positive: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2014 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2014.
 28. Clinical Policy Bulletin: Tumor Markers. *Policy Number: 0352* Aetna Inc.; 2015: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0352.html.
 29. Gene Expression Profiling for Managing Breast Cancer Treatment. *Policy #: GENE.00011*: Anthem; 2015: http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a049879.htm.
 30. Assays of Genetic Expression to Determine Prognosis of Breast Cancer. *Corporate Medical Policy*: Blue Cross and Blue Shield North Carolina; 2015: http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/assays_of_genetic_expression_to_determine_prognosis_of_breast_cancer.pdf.
 31. Genetic Expression Assays for Breast Cancer Prognosis. *Cigna Medical Coverage Policy*: Cigna Inc; 2015: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0298_coveragepositioncriteria_assay_genetic_expr_breast_cancer_patients.pdf.
 32. Genetics: Counseling, testing, screening. *Medical policy No. 91540-R10*: Priority Health's Inc; 2015: <https://www.priorityhealth.com/provider/manual/auths/~media/documents/medical-policies/91540.pdf>.
 33. Genetic Testing. *Coverage Summary. Policy Number: G-SHO-003*. UnitedHealthcare Inc 2015: https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/UnitedHealthcare%20Medicare%20Coverage/Genetic_Testing_SH_Ovations.pdf