

HALO-RYHMÄ:

JORMA ISOLA
professori, lääketieteen teknologia
ja bioteknologia
Tampereen yliopisto,
biolääketieteellisen teknologian
yksikkö
jorma.isola@uta.fi

MAIJA SAIJONKARI
FM, tutkija
THL, Finohta

VESA KATAJA
professori ma., syöpätaudit
Itä-Suomen yliopisto
ylilääkäri
KYS, Syöpäkeskus

JOHAN LUNDIN
tutkimusjohtaja, professori,
lääketieteen teknologia
Suomen molekyyli- ja lääketieteen
instituutti ja Karolinska Institutet,
Tukholma

MAIJA HYTÖNEN
dosentti, vt. ylilääkäri
THL, Finohta

JAANA ISOJÄRVI
YTM, informaattikko
THL, Finohta

EEVA MÄKINEN
LL, tutkijalääkäri
THL, Finohta

Geeniprofilointitestien merkitys rintasyövän hoidon valinnassa

Lähtökohdat

Kasvainkudoksen geeniprofiloinnilla pyritään tarkentamaan varhaisvaiheen rintasyövän hoidon suunnittelua. Tavoitteena on tunnistaa potilasryhmä, joka ei hyödy liitännäishoidosta solunsalpaajilla. Geeniprofilointitestien väitetään ennustavan rintasyövän päätetapahtumia paremmin kuin perinteiset ennustetekijät tai riskilaskurit. Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa arvioidaan rintasyövän geeniprofilointitestien vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta.

Menetelmät

Arvioitavana oli kolme kaupallista testiä: MammaPrint, OncoType DX ja EndoPredict. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen aineistona on 28 tutkimusta testien ennusteellisesta osuvuudesta ja 21 taloudellista arviointia.

Vaikuttavuus

Ennusteellisesta osuvuudesta on ainoastaan takautuvia tutkimuksia. Kaikkien kolmen testin tuloksella on tilastollinen yhteys rintasyövän päätetapahtumiin. Alle puolet tutkimuksista esitti vertailun perinteisiin ennustetekijöihin, ja kuudessa tutkimuksessa geeniprofilointitesti oli osuvuudeltaan parempi. Geeniprofilointitestit eivät korvaa muita diagnostisia tutkimuksia, eikä niiden kliinistä hyötyä ole toistaiseksi osoitettu.

Päätelmät

Tähän mennessä kertynyt tutkimusnäyttö ei tue geeniprofilointitestien käyttöä rintasyövän hoidon suunnittelussa. Meneillään on kaksi satunnaistettua tutkimusta, joissa potilaiden hoito valitaan geeniprofilointitestin perusteella.

Leikkauksen jälkeen annettu rintasyövän liitännäislääkehoito vähentää taudin etäpesäkkeisen uusiutuman riskiä noin kolmanneksella ja parantaa sekä pre- että postmenopausaalisten potilaiden eloonjäämisenustetta (1,2). Suomalaisissa ja kansainvälisissä hoitosuosituksissa rintasyövän liitännäislääkehoitoa suositellaan, kun taudin uusiutumisen riski on kliinis-patologisten ennustetekijöiden perusteella arvioituna keski-suuri tai suuri (yli 10 %:n uusiutumisvaara kymmenen vuoden kuluessa diagnoosista) (3,4). Näin arvioituna suurin osa varhaisvaiheen invasiivista rintasyöpää sairastavista potilaista saa liitännäislääkehoidon hormonihoidon ja solunsalpaajien yhdistelmällä.

Kun kyseessä on imusolmukkeisiin leviämätön rintasyöpä, etäpesäkkeisen uusiutuman riski on ilman lääkehoitojakin suhteellisen vähäinen, enintään 15 % kymmenen vuoden aikana (5). Huomattava osa tämän ryhmän potilaista saa siis solunsalpaajia tarpeettomasti. Toisaalta

osalla potilaista tauti on biologisesti aggressiivinen ja uusiutuu, vaikka perinteisten ennustetekijöiden perusteella uusiutumisenriski on arvioitu vähäiseksi. Uusiutumisenriskin tarkastelu 10 ensimmäisen seurantavuoden aikana on sekin keinotekoinen rajaus. Estrogeenireseptoreita ilmentävään (ER+) rintasyöpään hormonihoitoa saaneille potilaille myöhään ilmaantuvat uusiutumat (10–25 vuoden kuluttua leikkauksesta) ovat nykyisin varsin yleisiä. Myöhään ilmaantuvien uusiutumien ennustaminen on epävarmaa, mutta alustavaa näyttöä tästä on EndoPredict-testin tutkimuksista.

Uusiutumisenriskin arviointiin on kehitetty kliinisiin ennustetekijöihin perustuvia verkkokäyttöisiä riskilaskureita (6,7,8). Esimerkiksi Adjuvant! Online laskee potilaan eloonjäämisen todennäköisyyden kymmenelle vuodelle seuraavista muuttujista: potilaan ikä, kasvaimen koko, histologinen luokitus ja estrogeenireseptorin ilmentyminen sekä imusolmukestatus (6).



VERTAISARVIOITU



KIRJALLISUUTTA

- 1 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
- 2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R ym. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84.
- 3 Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2013. Suomen Rintasyöpäryhmä ry. http://www.terveysportti.fi/kotisivut/sivut.koti?p_sivusto=583
- 4 Goldhirsch A ym. Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-47.

CancerMath.net huomioi edellä mainittujen lisäksi progesteronireseptorin ja HER2-onkogeenin (7) ja PREDICT edellisten tekijöiden lisäksi kudosmerkkiaine Ki-67:n tason, joka korreloi jakautumisvaiheessa olevien syöpäsolujen määrään (8). Rintasyövän histopatologiaan perustuva WHO:n luokitus on vastikään uusittu (vuonna 2012). Siinä on lyhyt geeniprofilointitestejä esittelevä tekstikappale, mutta kirjassa esitettyihin luokitteluperusteisiin niitä ei ole otettu mukaan.

Kaupalliset geeniprofilointitestit

Kliinisen diagnostiikan kannalta eniten tutkittuja rintasyöpäkudoksen geeniprofilointitestejä ovat alun perin hollantilaisiin tutkimustuloksiin perustuva MammaPrint (Agendia, Amsterdam, Alankomaat) ja amerikkalainen OncoType DX (Genomic Health, Redwood City, CA, Yh-

dysvallat) (taulukko 1). Valmistajien mukaan molemmat testit ovat sekä prognostisia että prediktiviisiä, eli niiden tulos ennustaa sekä rintasyövän taudinkulkua että vastetta solunsalpaaja-hoitoon. Uudempi kaupallinen sovellutus on saksalainen EndoPredict (Sividon Diagnostics GmbH, Köln, Saksa). Testi on prognostinen, ja kahdesta muusta poiketen se voidaan analysoida myös paikallisessa laboratoriossa. Tässä katsauksessa käytämme näistä testeistä nimitystä geeniprofilointitesti.

MammaPrintin avulla tutkitaan 70 geenin ilmentymistasoa. Geenien valinta ja ensimmäinen kliininen tutkimus kuvattiin van de Vijverin ja van't Veerin töissä vuonna 2002 (10,11). OncoTypen analyysimenetelmä ei tarkkaan ottaen perustu mikrosirun käyttöön, vaan laajan mikrosirututkimuksen perusteella valittuihin 21 geeniin, joiden ilmentymistaso mitataan

TAULUKKO 1.

MammaPrint-, OncoType DX- ja EndoPredict-testien ominaisuudet.

Q-RT-PCR = kvantitatiivinen käänteistranskriptaasipolymeerasiketjureaktio, ER = estrogeenireseptori, N0 = ei metastasointia kainaloimusolmukkeisiin, N+ = metastasointi kainaloimusolmukkeisiin, T = kasvaimen koko.

Ominaisuudet	MammaPrint http://www.agendia.com/pages/mammaprint/21.php	OncoType DX http://www.oncotypedx.com/en-US/Breast.aspx	EndoPredict http://www.sividon.com/endopredict_en.html
Valmistaja	Agendia (Hollanti)	Genomic Health (USA)	Sividon Diagnostics (Saksa)
Tarvittava kudospäyte	Pakastettu tuorekudospäyte tai formaliini-kiinnitetty parafiinileike	Formaliini-kiinnitetty parafiinileike	Formaliini-kiinnitetty parafiinileike
Analyysitekniikka	DNA mikrosiru, valmistajan laboratorio	Q-RT-PCR, valmistajan laboratorio	Q-RT-PCR, paikallinen laboratorio
Analysoitavien geenien lukumäärä	70	21	11
Vastaus	Kaksiluokkainen tulos, pieni/suuri uusiutumiseriski	Lukuarvo 0-100, kolmiluokkainen tulos < 18, pieni uusiutumiseriski 18-30, keski-suuri uusiutumiseriski 31-100, suuri uusiutumiseriski	EP: lukuarvo 0-15, kaksiluokkainen tulos ≤ 5, pieni uusiutumiseriski 6-15, suuri uusiutumiseriski EPclin (EP + T + N): lukuarvo 0-8,0 < 3,3 pieni uusiutumiseriski ≥ 3,3 suuri uusiutumiseriski
Valmistajan ilmoittama käyttöaika	Varhaisvaiheen invasiivinen rintasyöpä ER+/ER-, N0 tai N+(1-3 positiivista) (USA:ssa N0), pT1-2 5-10 vuoden etäpesäkkeisen uusiutumiseriskin ja solunsalpaajavasteen ennustaminen	Varhaisvaiheen invasiivinen rintasyöpä ER+, N0, postmenopausaaliset N0 tai N+(1-3 positiivista) 10 vuoden etäpesäkkeisen uusiutumiseriskin, solunsalpaajavasteen ja 5 vuoden tautivapaan ajan ennustaminen	Varhaisvaiheen invasiivinen rintasyöpä ER+, HER2 -, N0 tai N+ (1-3 positiivista) 10 vuoden etäpesäkkeisen uusiutumiseriskin ennustaminen
Testin hinta ¹	2 675 euroa	3 089 euroa	1 811 euroa
Vastausaika ²	7-10 pv näytteen saapumisesta	7-10 pv näytteen saapumisesta	1-2 pv (paikallinen laboratorio)

¹ Valmistajien ilmoittama myyntihinta Suomeen touko-kesäkuussa 2013. Testistä ei peritä arvonlisäveroa eikä (Yhdysvalloissa käytössä olevaa) myyntiveroa. OncoTypen hinta on itse maksaville asiakkaille 5 % halvempi (2 935 euroa).

² Valmistajien ilmoittama vastausaika.

5 Fisher B ym. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004;364:858–68.

6 Adjuvant!Online: Decision making tools for health care professionals. <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>

7 CancerMath.net. <http://www.cancermath.net>

8 PREDICT Tool: Breast Cancer Survival. <http://www.predict.nhs.uk/>

9 Kallioniemi A ym. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992;258:818–21.

10 van de Vijver MJ ym. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999–2009.

11 van't Veer LJ ym. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530–6.

12 Paik S ym. A multi-gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817–26.

13 Filipits M ym. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clinical Cancer Research* 2011;17:6012–20.

14 Dubsy P ym. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:640–7.

15 ACCE Model System for Collecting, Analyzing and Disseminating Information on Genetic Tests <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/FBR/>

16 Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011;378:1812–23.

17 Rutjes AWS, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PMM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess* 2007;11(50).

18 Buyse M ym. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183–92.

19 Wittner BS ym. Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. *Clin Cancer Res* 2008;14:2988–93.

20 Bueno-de-Mesquita JM ym. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:483–95.

kvantitatiivisesti polymeraasiketjureaktion avulla (12). Kullakin 21 geenistä on oma painoarvonsa. Vahvin painoarvo on HER2:lla, estrogeeni- ja progesteronireseptorilla ja Ki-67:lla, eli tulos saadaan pääosin jo tunnetuista ja kliinissä diagnostiikassa käytettävistä geneeistä. EndoPredictin validointi perustuu kahden itävaltalaisen rintasyövän hoitotutkimuksen aineistoon (13,14). Testi mittaa 11 geenin ilmentymistä, ja näistä 8 liittyy hormonireseptoriin tai solunjakautumiseen ja 3 toimii referenssigeeneinä.

Geeniprofilointitesteistä ei aiheudu potilaalle ylimääräisiä toimenpiteitä, koska näytteet saadaan leikkauspreparaatista. OncoTypen ja EndoPredictin näytemateriaalina voidaan käyttää patologian laboratorioissa käytettäviä parafiinin valettuja kudosblokkeja. MammaPrintin käyttö edellytti alun perin tuoreeltaan pakastetun kasvainnäytteen, jonka ottaminen resektionäytteistä on hankalaa. Valmistaja tarjoaa nykyään mahdollisuuden myös parafiinileikkkeen käyttöön, mutta kaikki MammaPrintin validointitutkimukset on tehty pakastettuja kudosnäytteitä käyttäen.

Kunkin geeniprofilointitestin tulos kuvaa rintasyövän etäpesäkkeistä uusiutumiseriskistä kymmenen vuoden aikana ilman solunsalpaajahoidoa (taulukko 1). MammaPrintin vastaus ilmoitetaan sanallisesti kaksiluokkaisena: pieni tai suuri uusiutumiseriski. Testin raja-arvot on asetettu siten, että taudin uusiutumisen todennäköisyys on keskimäärin 10 % pienen riskin ja 29 % suuren riskin potilailla (11). OncoType- ja EndoPredict-tulokset ilmoitetaan lukuarvona. OncoType jaottelee potilaat kolmeen riskiryhmään siten, että uusiutumisen todennäköisyys on keskimäärin 7, 14 ja 31 % pienen, keskiuuren ja suuren riskin potilailla, kun kyseessä on

imusolmukenegatiivinen rintasyöpä (12). EndoPredict-tulos on kaksiluokkainen. Pienen riskin ryhmässä uusiutumisen todennäköisyys on keskimäärin 6–8 % ja suuren riskin ryhmässä 15–22 % (13). EndoPredictin validointitutkimuksissa on kehitetty myös riskilaskuri, joka huomioi EP-tuloksen lisäksi kasvaimen histopatologian (koko, imusolmukestatus) ja antaa näihin kolmeen muuttujaan perustuvan yhdistetyn riskiluvun. Näin saatu EPclin-tulos on myös kaksiluokkainen, ja sen raja-arvot määriteltä siten, että pienen riskin ryhmässä keskimääräinen kymmenen vuoden uusiutumiseriski on alle 10 % (13,14).

Geeniprofilointitestien arviointi

Geeniprofilointitestien arviointi on ollut keskeinen syöpäkonferenssien ja tieteellisten lehtien aihe. Kansainvälisissä kokouksissa (mm. St. Gallen) on järjestetty paneelikeskusteluja ja äänestyksiä geeniprofilointitestien kliinisestä käytöstä. Tieteellisissä lehdissä on julkaistu runsaasti kommentti- ja pääkirjoituksia, jotka ovat liittyneet kulloiseenkin julkaistuun tutkimukseen. Systemaattisessa geenitestien arvioinnissa voidaan hyödyntää yhdysvaltalaista ACCE-ohjeistoa (15), jossa erotellaan kolme arvioitavaa osa-aluetta: analyyttinen ja kliininen pätevyys sekä kliininen hyöty (taulukko 2). Rintasyöpäkudoksen geeniprofilointitestit ovat täydentäviä (add-on) diagnostisia tutkimuksia, ne eivät siis korvaa muita menetelmiä. Perusedellytys tällaisen testin käyttöönotolle on, että se on erottelukyvyltään parempi kuin aiemmat menetelmät ja että sen lisääminen diagnostiiseen ketjuun parantaa potilaiden hoitotuloksia ja/tai elämänlaatua.

Perinteisten kliinis-patologisten tekijöiden (potilaan ikä, kasvaimen koko ja levinneisyys,

TAULUKKO 2.

Geenitestiin liittyvän tutkimusnäytön arviointi ACCE-mallin mukaan. ¹

Analyttinen pätevyys (tekninen suorituskyky)	Kliininen pätevyys (kliinisen korrelaation vahvuus)	Kliininen hyöty (vaikutus terveystuloksiin)
Testin kyky mitata tarkasti ja luotettavasti haluttua asiaa	Testin kyky tunnistaa tai ennustaa tarkasti ja luotettavasti halutut päätapahtumat	Todennäköisyys sille, että testin käyttö merkittävästi parantaa potilaiden terveystuloksia

¹ ACCE Model System for Collecting, Analyzing and Disseminating Information on Genetic Tests <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/EGAPP/recommend/method.htm#table1>.

- 21 Bueno-de-Mesquita JM, Sonke GS, van de Vijver MJ, Linn SC. Additional value and potential use of the 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer in daily clinical practice. *Ann Oncol* 2011;22:2021–30 (verkossa 2.12.2009).
- 22 Mook S ym. 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* 2009;116:295–302.
- 23 Ishitobi M ym. Clinical utility of the 70-gene MammaPrint profile in a Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:508–12.
- 24 Knauer M ym. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:655–61.
- 25 Kunz G. Use of a genomic test (MammaPrint) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:597–602.
- 26 Mook S ym. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol* 2010;21:717–22.
- 27 Mook S ym. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1406–13.
- 28 Kok M, Koornstra RH, Mook S ym. Additional value of the 70-gene signature and levels of ER and PR for the prediction of outcome in tamoxifen-treated ER-positive breast cancer. *Breast* 2012;21:769–78.
- 29 Esteve FJ ym. Prognostic role of a multigene reverse transcriptase-PCR assay in patients with node-negative breast cancer not receiving adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:3315–9.
- 30 Habel LA ym. 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.
- 31 Paik S ym. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726–34.

histologinen luokitus, hormonireseptorien ja HER2-onkogeenin ilmentyminen) osuvuus rintasyövän ennusteen ja hoitovasteen määrittelyssä on puutteellinen, varsinkin viiden vuoden seuranta-ajan jälkeen (16). Sama pätee niiden pohjalta kehitettyihin riskilaskureihin. Koska varsinaista kultaista standardia ei ole, geeniprofilointitestien ennusteellista osuvuutta on arvioitava suhteessa taudin päätetapahtumiin (17).

Tavoite ja menetelmät

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on arvioida rintasyöpäkudoksen geeniprofilointitestien vaikuttavuutta, turvallisuutta ja kustannusvaikutuksia suomalaisessa terveydenhuoltojärjestelmässä. Arvioitavana on kolme kaupallista testiä, MammaPrint, OncoType DX ja EndoPredict. Katsauksen kysymyksenasettelussa potilaana on varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista, HER2-negatiivista ja imusolmukepositiivista tai -negatiivista rintasyöpää sairastava nainen (taulukko 3).

Kirjallisuushaut tehtiin syyskuussa 2010 ja tammikuussa 2013 sähköisistä tietokannoista (Liitetaulukko 1 artikkelin sähköisessä versiossa, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelo > 50–52/2013). Tavoitteena oli löytää testien ennusteellista osuvuutta, kustannuksia tai kustannusvaikuttavuutta arvioivat alkuperäistutkimukset. Meneillään olevia kliinisiä kokeita haettiin tutkimusrekisteristä.

Testien ennusteellisen osuvuuden määrittämiseen hyväksyttiin julkaisut, joissa testitulosta verrataan kliinisiin päätetapahtumiin (taudin paikallinen tai etäpesäkkeinen uusiutuma tai tautikuolema). Ulkopuolelle rajattiin neoadjuvanttutkimukset, joissa potilaiden ennuste on huono ja geeniprofilointitestin merkitys vähäi-

nen, sekä ns. käytettävyystudiotkimukset (feasibility studies), joissa raportoidaan testituloksen vaikutus hoitopäätöksiin muttei hoitotuloksia.

Tutkimustieto

Aineisto

Testien ennusteelliseen osuvuuteen liittyviä alkuperäistutkimuksia löytyi yhteensä 28: MammaPrintistä 13 (10,11,18–28), OncoTypestä 13 (12,29–40) ja EndoPredictistä 2 tutkimusta (13,14). Yhteenvedo tutkimuksista ja niiden tuloksista on koottu sähköisiin Liitetaulukoihin 2, 3 ja 4. Yhdessä MammaPrint-tutkimuksessa on mukana pieni prospektiivinen kohortti, mutta siitä raportoidaan ainoastaan potilaiden jakautuminen riskiryhmiin, ei kliinisiä päätetapahtumia (25). Kaikki muut työt ovat takautuvia kohortti- tai tapaus-verrokkitutkimuksia: analysoitu kudosmateriaali on saatu rintasyövän hoitotutkimuksiin osallistuneiden potilaiden kasvainkudosnäytteistä, ja geeniprofilointitestin tulosta verrataan hoitotutkimuksen kliinisiin päätetapahtumiin. Saman aineiston tuloksia on saatettu raportoida useammassa tutkimuksessa. Esimerkiksi Van de Vijverin vuonna 2002 julkaistu MammaPrint-aineisto (10) on mukana viidessä myöhemmässä julkaisussa (17,18,19, 23,24).

Taloudellisia arvioiteja löytyi 21 (Liitetaulukko 5) (41–61). Arvioitava testi on näissä joko MammaPrint, OncoType DX tai molemmat. Näissä, kuten kliiniseen validointiinkin liittyvissä tutkimuksissa, on päällekkäisyyttä: samaa mallia tai mallin muuttujia on hyödynnetty useammassa työssä.

Artikkelien puolueettomuuden arviointia vaikeutti se, että monilla kirjoittajilla näyttää olevan sidonnaisuuksia alan kaupallisiin yrityksiin.

Ennusteellinen osuvuus

Kunkin testin tuloksella on osoitettu tilastollisesti merkitsevä yhteys kliinisiin päätetapahtumiin eli tautikuolemaan tai rintasyövän paikalliseen tai etäpesäkkeeseen uusiutumaan (Liitetaulukot 2, 3 ja 4). Tilastollinen yhteys on ilmoitettu vaihtelevia tunnuslukuja käyttäen. Yleisimmin on käytössä HR (hazard ratio) eli riskitaajuuksien suhde, joka ilmoittaa päätetapahtuman todennäköisyyden testipositiivisella henkilöllä testinegatiiviseen verrattuna. Osa tutkimuksista ilmoittaa vain päätetapahtumien prosentuaalisen osuuden testituloksen mukaisissa riskiryhmissä. Päätetapahtumien ilmaantumi-

TAULUKKO 3.

PICO-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

P (potilas)	Rintasyöpäpotilas, varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen syöpä
I (interventio)	Geeniprofilointitesti
C (vertailuinterventio)	Perinteiset ennustetekijät
O (tulomuuttujat)	Testin ennusteosuvuus Kliiniset mittarit: kuolleisuus, tauditon aika, elämänlaatu, hoitojen määrät Kustannukset

- 32 Badve SS ym. Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG 2197: Comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol* 2008;26:2473–81.
- 33 Goldstein LJ ym. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2008;26:4063–71.
- 34 Albain KS ym. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55–65.
- 35 Dowsett M ym. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829–34.
- 36 Mamounas EP ym. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010;28:1677–83.
- 37 Toi M ym. Clinical significance of the 21-gene signature (oncoType DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer* 2010;116:3112–8.
- 38 Yorozyu K ym. Evaluation of oncoType DX recurrence score as a prognostic factor in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative primary stage I or IIA breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:939–44.
- 39 Cuzick J ym. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4273–8.
- 40 Tang G ym. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:133–42.
- 41 Oestreicher N ym. Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications? *Genet Med* 2005;7:380–9.
- 42 Retel VP, Joore MA, Knauer M, Linn SC, Hauptmann M, Harten WH. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:1382–91.

sen todennäköisyys ilmoitetaan yleisesti 5 tai 10 vuoden ajalle; yksittäisten potilaiden seurantaajat ovat pisimmillään yli 20 vuotta.

Vain osa tutkimuksista vertaa geeniprofilointitestin tulosta perinteisten kliinisch-patologisten ennustetekijöiden tai riskilaskurien antamaan riskiarviointiin. Vertailutestiä ilmoitetaan käytetyn 11 MammaPrint-työssä (10,11,18–23,25,26,28), kuudessa OncoType-työssä (29,33,35,38,39,40) sekä molemmissa EndoPredict-töissä (13,14), mutta näistäkin julkaisuista vain osassa raportoidaan vertailutestin tuloksen. Vertailutuloksia raportoineista 11 tutkimuksesta 6:ssa geeniprofilointitestin osuvuus arvioidaan paremmaksi kuin perinteisten ennustetekijöiden (13,14,18, 20,33,40). Toisaalta tuoreimmassa OncoType-tutkimuksessa todetaan neljään immunohistokemialliseen muuttujaan (ER, PgR, HER2, Ki-67) perustuvan IHC4-algoritmin osuvuus taudin uusiutumisen ennustamisessa yhtä hyväksi kuin OncoTypen (39). Seuranta-aika vaikuttaa tuloksiin. Esimerkiksi yhdessä MammaPrint-tutkimuksessa geenitesti on parempi rintasyöpäkuoleman ennustaja viiden ensimmäisen seurantavuoden aikana, mutta Adjuvant! Online on tarkempi yli viiden vuoden seurannassa (26).

Kaupallisia testejä ei ole verrattu keskenään samassa aineistossa. Yhdessä tutkimuksessa (62) analysoidaan MammaPrintin validointiaineiston (10) kudosnäytteitä viidellä eri geeniyhdistelmällä. Näistä neljällä todettiin merkitsevä yhteys taudin päätapahtumiin, mukaan lukien MammaPrintin ja OncoTypen geeniyhdistelmät, joiden riskiluokituksen keskinäinen korrelaatio oli 77–81 %. Tutkimusta ei kuitenkaan voida pitää kahden kaupallisen testin vertailuna, koska OncoTypen geenit analysoitiin tässä työssä mikrosirulla eikä kvantitatiivisella PCR-menetelmällä.

Geeniprofilointitestikään ei ole teknisesti virheetön. Virheitä voi tapahtua testauksen kaikissa vaiheissa näytteen otosta geenien luentaan. OncoTypen tekninen onnistuminen on ollut 67,7–98,9 % ja MammaPrintin 80,9 % (63), EndoPredictin 95,7–99,5 % (13).

Vaikutukset organisaatioon ja kustannukset

Suomessa todetaan vuosittain lähes 5 000 rintasyöpätapausta (64). Invasiivisen rintasyövän osuus on yli 90 % (64), ja varhaisvaiheen ER-positiivisia syöpiä on noin 82 % (Jorma Isola, hen-

kilökohtainen tiedonanto). ER-positiivisia ja HER2-negatiivisia rintasyöpiä on noin 76 % (prof. Isolan aineisto 2011–2013). Geeniprofilointitestien potentiaalisia käyttäjiä on siis tuhansia vuosittain, riippuen siitä, kuinka käyttö kohdennettaisiin.

OncoType DX ja MammaPrint analysoidaan keskitetysti valmistajan laboratorioissa, joten suomalaisessa patologian laboratorioissa näiden testien aiheuttama lisätyö olisi vähäinen. OncoType DX:n käytössä riittää näytteiden postitus. Jos MammaPrint tehdään tuoreena pakastetusta kudosnäytteestä, sen käyttö edellyttää muutoksia kudosnäytteiden käsittelyyn ja logistiikkaan. Kaikista rintasyöivistä ei koskaan saada otettua riittäviä tuorekudosnäytteitä. EndoPredict voidaan analysoida joko valmistajan tai paikallisessa patologian laboratorioissa, jolloin vastausaika voi olla nopeampi. Ulkomaille lähetettävien testien vastauksen odottaminen aiheuttaa 2–4 viikon lisäviiveen nykyiseen rintasyöpäpotilaan hoitopolkuun. Nykyisin esimerkiksi hormonireseptori- ja HER2-vastaukset pyritään saamaan valmiiksi yhden työviikon aikana, koska tällä voidaan varhentaa hoidon valinnan kannalta ratkaisevaa potilaskäyntiä onkologin poliklinikassa.

Valmistajien ilmoittamat testien myyntihinnot Suomessa vuonna 2013 (taulukko 1) kattavat näytepakkauksen ja näytteen kuljetuskustannukset. Diagnostisesta testistä ei peritä arvonlisäveroa eikä (Yhdysvalloissa käytössä olevaa) myyntiveroa.

Geeniprofilointitestit eivät korvaa muita diagnostisia tutkimuksia, joten niiden käyttö lisäisi diagnostiikan kustannuksia. Lääkehoidossa on mahdollista saavuttaa kustannussäästöjä, jos testien avulla voidaan vähentää solunsalpaajien käyttöä. Suomessa varhaisvaiheen rintasyövän liitännäissolunsalpaajahoido maksaa 2 600–3 800 euroa potilasta kohden, sisältäen lääke- ja vastaanotokulut (Vesa Kataja, henkilökohtainen tiedonanto).

Kustannusvaikuttavuus

Katsaukseen sisältyvät taloudelliset arvioinnit on julkaistu vuosina 2005–2013 (Liitetaulukko 5). MammaPrint-tutkimuksia on neljä (41–44) ja OncoType-tutkimuksia viisi (45–49), lisäksi kahdessa työssä arvioidaan molempia testejä (60,61). Yksi tutkimus on kustannusanalyysi (49), muut mallinnokseen perustuvia kustan-

- 43 Chen E, Tong KB, Malin JL. Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer. *Am J Manag Care* 2010;16:e333-42.
- 44 Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 70-gene prognosis-signature (MammaPrint(REGISTERED)) in hormone receptor-positive, lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor type 2-negative early stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:759-68.
- 45 Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2005;11:313-24.
- 46 Lyman GH ym. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer* 2007;109:1011-8.
- 47 Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Yoshibayashi H, Toi M. Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:175-87.
- 48 Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of gene expression profile data to guide adjuvant treatment in women with early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009;27:953-9.
- 49 Bacchi CE, Prisco F, Carvalho FM, Ojopi EB, Saad ED. Potential economic impact of the 21-gene expression assay on the treatment of breast cancer in Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:186-91.
- 50 Klang SH, Hammerman A, Lieberman N, Efrat N, Doberne J, Hornberger J. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an israeli-managed health-care organization. *Value Health* 2010;13:381-7.
- 51 Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist* 2010;15:457-65.
- 52 Hornberger J, Chien R, Krebs K, Hochheiser L. US insurance program's experience with a multigene assay for early-stage breast cancer. *J Oncol Pract* 2011;7 suppl:e38s-45s.
- 53 Kondo M, Hoshi SL, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:739-49.
- 54 Vanderlaan BF, Broder MS, Chang EY, Oratz R, Bentley TG. Cost-effectiveness of 21-gene assay in node-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2011;17:455-64.

nus-vaikuttavuustutkimuksia. Kaikissa on tehty herkkyyksanalyysi ainakin osalle mallin muuttujista.

Potilasryhmä on kaikissa töissä varhaisvaiheen ER-positiivista rintasyöpää sairastavat, useimmiten ilman kainalometaasointia. Kahdessa MammaPrint-työssä on mukana myös reseptorinegatiivisia potilaita (41,43) ja viidessä työssä imusolmukepositiivisia potilaita (41,53,54,57,59). Mallien muuttujat on saatu aiemmista julkaisuista tai kunkin maan rekistereistä ja hoitosuosituksista. Kolmessa tutkimuksessa potilaskohortti ja osa hoidon kustannuksista on saatu vakuutusyhtiön rekisteristä, mutta hoitotulos on näissäkin tapauksissa mallinnettu kirjallisuuden perusteella (50,52,56). Suuren ja pienen uusiutumisen riskin potilaiden osuus on malleissa vaihteleva, samoin niiden potilaiden osuus, joiden riskiluokka ja hoidon valinta muuttuu geenitestin perusteella.

Vanhemmissa tutkimuksissa oletetaan, että kaikki suuren ja keskisuuren riskin potilaat saavat tamoksifeenia ja solunsalpaajaa, pienen riskin potilaat pelkkää tamoksifeenia. Uudemmissa tutkimuksissa on huomioitu myös muita lääkähoidon vaihtoehtoja ja mm. testitulokseen liittyvän hoitomyöntyvyyden vaikutus (60). Kustannuksissa on yleensä otettu huomioon kattavasti liitännäislääkehoitoon liittyvät suorat kustannukset, usein myös uusiutuneen taudin ja elämän loppuvaiheen kustannukset.

Suurin osa tutkimuksista päättyy siihen, että geeniprofiilitestin käyttö on todennäköisesti kustannusvaikuttavaa tai kustannuksia säästävää. Poikkeuksia on kaksi: MammaPrint-tutkimus (41), jonka mallissa noin neljäsosa kasvaimista on reseptorinegatiivisia ja noin puolella potilaista tauti on metastasoinut kinaloon, ja OncoType-tutkimus (55), jonka mallissa kaikilla potilailla on kainalometaasit. Yksi MammaPrint-tutkimus (43) arvioi testin kustannusvaikuttavaksi ER-positiivisilla mutta ei ER-negatiivisilla potilailla. Testien suorassa vertailussa molempia pidetään kustannusvaikuttavina; toinen tutkimuksista (60) arvioi keskinäisen paremmuuden riippuvan siitä, käytetäänkö mittarina saavutettuja elinvuosia (LYS) vai laatu-painotettuja elinvuosia (QALY), toinen arvioi MammaPrintin kustannusvaikuttavammaksi, koska sillä saavutetaan enemmän QALYja pienemmin kustannuksin (61).

Päätelmät

Näyttö rintasyövän geeniprofiilintestien osuudesta kliinisen päätetapahtuman ennustamisessa perustuu toistaiseksi vain takautuviin aineistoihin. Tässä arvioitavien kolmen geeniprofiilintestin tuloksella on osoitettu olevan ennusteellinen yhteys rintasyövän kliinisiin päätetapahtumiin eli tautikuolemaan tai paikalliseen tai etäpesäkkeeseen uusiutumaan. Testien käyttöaiheeksi on muotoutunut hormoni-reseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä.

Testien keskinäistä vertailua vaikeuttaa se, että tutkimuksissa on käytetty useita erilaisia potilaskohortteja ja vaihtelevia diagnostisia tunnuslukuja, eikä testejä ole verrattu samassa potilasaineistossa. Aiheeseen liittyvä tutkimustyö on vilkasta. Julkaisumäärillä mitaten MammaPrint ja OncoType DX ovat kiistatta eniten tutkittuja rintasyövän geeniprofiilintestejä. Toisaalta julkaisuissa on paljon päällekkäisyyttä: samoja aineistoja on analysoitu moneen kertaan erilaisina yhdistelminä ja vaihtelevan pituisilla seuranta-ajoilla. EndoPredictin validointitutkimukset on tehty rajatummalla ja yhtenäisemmällä potilasaineistolla.

Geeniprofiilintestien ja vakiintuneiden ennustetekijöiden yhteneviä tuloksia on pidetty osoituksena mikrosirutestien toimivuudesta. Toisaalta voidaan esittää kysymys, kuinka paljon uutta tietoa mikrosirutesti antaa, jos sen tulos on ennustettavissa jo perinteisten biomarkkerien avulla. Kysymys on erityisen aiheellinen OncoType DX -testin kohdalla, sillä sen 21 geenimarkkerista painoarvoltaan tärkeimmät ovat HER2, hormonireseptorit ja Ki-67, jotka ovat kuuluneet rintasyövän rutiinidiagnostiikkaan Suomessa jo yli kymmenen vuoden ajan.

Geeniprofiilintestien sovellusaiheena on mainittu alusta pitäen niiden mahdollisuus ennustaa solunsalpaajapohjaisen liitännäislääkehoidon hyötyä. Kahden viimeisen vuosikymmenen aikana liitännäishoito on kuitenkin muutunut oleellisesti. Useat retrospektiiviset tutkimukset ovat pyrkinet ennustamaan aiemmin laajassa käytössä olleen syklofosfamidi-metotreksaatti-5-fluorourasiili-tyyppisen (CMF) hoidon tehoeroja, mutta tätä hoitoa käytetään nykyään hyvin vähän. Uudemmissa tutkimuksissa on arvioitu antrasykliinipohjaisen hoidon hyötyä, mutta tämäkin hoito yksistään käytettynä on länsimaissa vähentynyt uudempien taksa-

- 55 Hall PS, McCabe C, Stein RC, Cameron D. Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:56–66.
- 56 Hannouf MB, Xie B, Brackstone M, Zaric GS. Cost-effectiveness of a 21-gene recurrence score assay versus Canadian clinical practice in women with early-stage estrogen- or progesterone-receptor-positive, axillary lymph-node negative breast cancer. *BMC Cancer* 2012;12:447.
- 57 Lamond NW, Skedgel C, Rayson D, Lethbridge L, Younis T. Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1115–23.
- 58 Reed SD, Dinan MA, Schulman KA, Lyman GH. Cost-effectiveness of the 21-gene recurrence score assay in the context of multifactorial decision making to guide chemotherapy for early-stage breast cancer. *Genet Med* 2013;15:203–11.
- 59 Blohmer JU ym. Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *J Med Econ* 2013;16:30–40.
- 60 Retel VP, Joore MA, van Harten WH. Head-to-head comparison of the 70-gene signature versus the 21-gene assay: cost-effectiveness and the effect of compliance. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:627–36.
- 61 Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: a decision-analytic model. *Cancer* 2012;118:5163–70.
- 62 Fan C ym. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560–9.
- 63 Marchionni L ym. Systematic review: Gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:358–69.
- 64 Suomen Syöpärekisteri. www.syoparekisteri.fi. Päivitetty 5.9.2013.
- 65 ClinicalTrials.gov

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):
 Jorma Isola, Maija Saijonkari, Johan Lundin, Maija Hytönen, Jaana Isojärvi, Eeva Mäkinen: Ei sidonnaisuuksia.
 Vesa Kataja: Asiantuntijalausunto (Merck, Pfizer), luentopalkkioita (Astellas, MSD, Pfizer, Roche Oy, Sanofi-Aventis), kongressimatkan kulut (Pfizer).

ni- ja kapesitabiinipohjaisten solunsalpaajien ja yhdistelmähoitojen myötä. Niiden hyödyn tai pois jättämisen ennustamisesta geeniprofilointitestiä avulla on vain vähän tietoa.

Suurin ongelma retrospektiivisten tutkimusten tulosten sovellettavuuden kannalta on HER2-onkogeeni-positiivinen rintasyöpä, joita on kaikista rintasyövistä noin 15 %. Geeniprofilointitestiä tuloksella ei ole HER2-positiivisessa syövässä kliinistä merkitystä, koska näyttö 2000-luvun alussa käyttöön tulleista HER2:een kohdistuvista täsmähoidosta (trastutsumabi), lapatinibi, pertutsumabi) on niin vahva, että geeniprofilointitestiä tulos tuskin vaikuttaisi hoitopäätökseen (Suomen Rintasyöpäryhmän hoitosuositus 2013) (3).

Eri maissa tehdyt kustannusvaikuttavuustutkimukset arvioivat MammaPrintin ja OncoType DX:n käytön olevan todennäköisesti kustannusvaikuttavaa tai kustannuksia säästävää, jos potilaalla on varhaisvaiheen reseptori-positiivinen ja paikallinen tai enintään N1-levinneisyysasteen rintasyöpä. Tulokset perustuvat siihen, että tes-

tauksen oletetaan selvästi vähentävän solunsalpaajien käyttöä, jolloin lääkehoidon kulut pienevät. Toinen tutkimuksiin sisältyvä oletama on, että perinteisten ennustetekijöiden merkitys solunsalpaajahoidon kohdentamisessa on vähäinen. Arvioinnit perustuvat mallinnuksiin ja kunkin maan paikallisiin rekisteri- ja kustannustietoihin, joten tuloksia ei voi suoraan yleistää Suomen olosuhteisiin. Kolmesta testistä hinnaltaan edullisin on EndoPredict, josta ei ole toistaiseksi julkaistu kustannusvaikuttavuusarvioiteja.

Kiistaton näyttö testien kliinisestä hyödystä voidaan saada vain satunnaistettujen hoitokokeiden avulla. Meneillään on kaksi laajaa satunnaistettua monikeskustutkimusta, MINDACT ja TAILORx, joissa osa rintasyöpäpotilaista satunnaistetaan geeniprofilointitestiä (MammaPrint, OncoType DX) tuloksen perusteella solunsalpaajapohjaista liitännäishoitoa saavaan ryhmään tai ilman solunsalpaajahoitoa jäävään verrokkiryhmään (Liitetaulukko 6). Näiden tuloksia odotetaan lähivuosina (65). ■

■ ENGLISH SUMMARY WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH
 Gene profiling assays for planning breast cancer treatment

■ ENGLISH SUMMARY

Gene profiling assays for planning breast cancer treatment

JORMA ISOLA
Professori in Medical Technology
and Biotechnology
Institute of Biomedical
Technology, University of
Tampere
E-mail: jorma.isola@uta.fi

MAIJA SAIJONKARI
VESA KATAJA
JOHAN LUNDIN
MAIJA HYTÖNEN
JAANA ISOJÄRVI
EEVA MÄKINEN



Background

Gene expression profiling of breast cancer tissue is aimed to help treatment planning for early-stage breast cancer. Gene profiling is stated to define a more precise prognosis than traditional clinicopathological risk markers (age, tumor size, histological grade, hormone receptor expression and lymph node status) or web-based risk calculators based on these markers. Testing should identify the group of patients who do not benefit from adjuvant chemotherapy, thus giving the advantage of avoiding the potential harmful effects and costs of medication.

Aim and methods

This study was planned to assess the effectiveness and cost-effectiveness of three commercial gene expression assays for breast cancer: MammaPrint, OncoType DX and EndoPredict. The study is based on a systematic literature review including 28 studies on prognostic accuracy and 21 on economic evaluations.

Effectiveness

Prognostic and predictive accuracy has been evaluated only in retrospective studies based on variable and partly overlapping patient cohorts. The results of these three tests are proved to have a statistical connection with breast cancer outcomes and some studies show improved risk stratification over standard predictors. However, comparable results with other breast cancer outcome calculators are rare and evidence of clinical utility is lacking. The gene profiling assays do not replace other diagnostic tests, so their usage would increase the costs of the diagnostic pathway.

Conclusions

The available research evidence does not support routine clinical application of these tests. Two ongoing randomized trials are assessing the clinical value of MammaPrint and OncoType DX. Their results will be available in the near future.

LIITETAULUKKO 1.

Hakustrategiat.

Ovid MEDLINE(R) <1950 to August Week 4 2010> 2.9.2010 + 3.1.2013

- 1 (mammaprint or oncotype).ti,ab. (92)
- 2 Gene Expression Profiling/ (50940)
- 3 exp Breast Neoplasms/di, ge, pa, mo, th, dt (119712)
- 4 2 and 3 (2044)
- 5 21-gene.ti,ab. (303)
- 6 70-gene.ti,ab. (293)
- 7 5 or 6 (591)
- 8 3 and 7 (86)
- 9 1 or 4 or 8 (2106)
- 10 (news or letter or comment or editorial or interview).pt. (1158547)
- 11 9 not 10 (2003)
- 12 animals/ not (animals/ and humans/) (3440150)
- 13 11 not 12 (1986)
- 14 limit 13 to yr="2008-current" (843)
- 15 exp economics/ (426653)
- 16 Quality-Adjusted Life Years/ (4531)
- 17 15 or 16 (427600)
- 18 14 and 17 (13)
- 19 exp "Sensitivity and Specificity"/ (318869)
- 20 14 and 19 (75)
- 21 Survival Analysis/ (80565)
- 22 Disease-Free Survival/ (28349)
- 23 Survival Rate/ (98884)
- 24 Prognosis/ (293208)
- 25 Risk Factors/ (425908)
- 26 Risk assessment/ (120657)
- 27 Mortality/ (30346)
- 28 Treatment Outcome/ (437643)
- 29 "Quality of Life"/ (85061)
- 30 or/21-27 (916899)
- 31 14 and 30 (308)
- 32 14 and 28 (75)
- 33 (systemat* adj2 review*).ti. (13696)
- 34 (meta-analys* or meta analys* or metaanalys*).ti. (14448)
- 35 33 or 34 (25997)
- 36 14 and 35 (8)
- 37 limit 14 to systematic reviews (26)
- 38 limit 14 to meta-analysis (10)
- 39 18 or 20 or 31 or 36 or 37 or 38 (350)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September 01, 2010>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <September 01, 2010> 2.9.2010 + 3.1.2013

- 1 (oncotype or mammaprint).ti,ab. (12)
- 2 breast cancer.ti,ab. (4075)
- 3 breast neoplasm*.ti,ab. (12)
- 4 2 or 3 (4079)
- 5 gene expression profil*.ti. (225)
- 6 4 and 5 (20)
- 7 21-gene.ti,ab. (7)
- 8 70-gene.ti,ab. (12)
- 9 7 or 8 (18)

LIITETAULUKKO 1.

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September 01, 2010>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <September 01, 2010> 2.9.2010 + 3.1.2013

10 4 and 9 (9)
 11 1 or 6 or 10 (35)
 12 (animal* or mouse or mice*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (38223)
 13 11 not 12 (33)
 14 limit 13 to yr="2010 -Current" (19)
 15 (news or comment or letter or editorial or interview).pt. (46858)
 16 14 not 15 (18)

Cochrane Central Register of Controlled Trials <2nd Quarter 2010> 2.9.2010 + 3.1.2013

1 (mammaprint or oncotype).ti,ab. (1)
 2 Gene Expression Profiling/ (141)
 3 exp Breast Neoplasms/di, ge, pa, mo, th, dt (4421)
 4 2 and 3 (15)
 5 21-gene.ti,ab. (4)
 6 70-gene.ti,ab. (3)
 7 5 or 6 (7)
 8 3 and 7 (4)
 9 1 or 4 or 8 (17)
 10 limit 9 to yr="2008-current" (5)

Centre for Reviews and Dissemination 31.8.2010 + 3.1.2013

1 MeSH Breast Neoplasms EXPLODE 1 2 1237
 # 2 "breast cancer" 1220
 # 3 #1 OR #2 1524
 # 4 mammaprint OR oncotype 5
 # 5 MeSH Gene Expression Profiling EXPLODE 1 17
 # 6 #4 OR #5 19
 # 7 #3 AND #6 11
 # 8 #3 AND #6 RESTRICT YR 2008 2010 5

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to August 2010> 2.9.2010 + 3.1.2013

1 (mammaprint or oncotype).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (0)
 2 gene expression*.kw. (0)
 3 (gene* adj2 profil*).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (19)
 4 21-gene.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (0)
 5 70-gene.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (0)
 6 (multigene or microarray).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (1)
 7 or/2-6 (19)
 8 breast neoplasms.kw. (38)
 9 breast cancer.ti. (47)
 10 or/8-9 (51)
 11 7 and 10 (0)

PubMed 31.8.2010 + 3.1.2013

pubstatusaheadofprint AND (oncotype OR mammaprint) 5
 pubstatusaheadofprint AND (21-gene OR 70-gene) AND breast cancer 3

ClinicalTrials.gov 31.8.2010 + 3.1.2013

oncotype OR mammaprint (5)
 70-gene OR mammaprint OR 21-gene OR oncotype (10)

LYHENNELUETTELO

Liitetaulukoissa esiintyvät lyhenteet

ARVIOITAVAT KAUPALLISET TESTIT

EP = EndoPredict

MP = MammaPrint

OT = OncoType DX

EPclin = EP-testin tulos + imusolmukestatus + kasvaimen koko

RS (Recurrence score) = OncoType DX -testin ilmoittama uusiutumisriski

HOITOSUOSITUKSET, RISKILASKURIT

AO = Adjuvant Online

DCBO = Dutch CBO guideline

GS3 = German S3

NCCN = National Comprehensive Cancer Center Network

NIH = National Institutes of Health consensus criteria

NPI = Nottingham Prognostic Index

SG = Sankt Gallen -suositus

LIITÄNNÄISHOIDOT

HH = hormonihoido

SS = solunsalpaaja

ANA = anastrosooliCAF = syklofosfamidi

TAM = tamoksifeeni

PÄÄTETAHTUMAT

BCSS/BCFS/DDFS/DFS (breast cancer spesific/free/(distant) disease free survival) = rintasyöpävapaa elossaolo

DMFS/DMFP/DRFS (distant metastasis/recurrence free survival/percentage) = etäpesäkevapaa elossaolo

OS (overall survival) = elossaolo

LRRFS (locoregional recurrence free survival) = paikallisesta uusiutumasta vapaa elossaolo

TILASTOTERMIT

HR (hazard ratio) = riskitaajuuksien suhde

NPV (negative predictive value) = negatiivinen ennustearvo

PPV (positive predictive value) = positiivinen ennustearvo

OR (diagnostic odds ratio) = (diagnostisen testin) kerroinsuhde

RR (risk ratio) = riskisuhde

Se (sensitivity) = herkkyys, Sp (specificity) = spesifisyys

LV = luottamusväli

AUC-ROC (Area under curve of Receiver operating characteristic) = ROC-käyrän alle jäävä pinta-ala

TALOUDELLINEN ARVIOINTI

BVA = budjettivaikutusten arviointi

KVA = kustannus-vaikuttavuusanalyysi

KUA = kustannus-utileettianalyysi

LYG/LYS = (life years gained/saved) saavutettu lisäelinvuosi

ICER = (incremental cost-effectiveness ratio) inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde

CAD = Kanadan dollari

GBP = Ison-Britannian punta

EUR = euro

USD = Yhdysvaltain dollari

MUUT

N+/N- = imusolmukepositiivinen/-negatiivinen rintasyöpä

ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

ET = ei tietoa tai tieto epäselvä

LIITEAULUKKO 2A.								
MammaPrint-tutkimusten kliininen validiteetti. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.								
Tutkimus, julkaisu vuosi	Tutkimustyyppi	Potilasryhmä: n, ikä, rintasyövän tyyppi, liittämissähoito	Geenitestien määrä	Vertailutesti	Seuranta-aika	Riskiryhmien osuus, %: rintasyövän uusiutumisen riski vertailutestin perusteella	Riskiryhmien osuus, %: rintasyövän uusiutumisen riski MP-testin perusteella	Kommentit, tutkimuksen rajoitukset
Kok 2012	retrospektiivinen kohortti	121, yli 50-v. 98 % , N+. Hoito: TAM	121	ER, PR	9,6 v (0,3–16,9)	pieni 43 % suuri 57 %	pieni 69 % suuri 31 %	Yksi kirjoittajista omistaa testiä markkinoivan yhtiön osakkeita.
	retrospektiivinen kohortti	151, yli 50-v. 44 % , N+. Hoito: ei TAM	151	ER, PR	11,1 v (1,0–21,1)	pieni 67 % suuri 33 %	pieni 56 % suuri 44 %	
Ishitobi 2010	retrospektiivinen kohortti	117, ≤ 70 v, T1-3N0 Hoito: SS 73 %, HH 27 %	102	SG(2009)	mediaani 7,1 v (0,5–9,8 v)	pieni 7 % keskisuuri tai suuri 93 %	pieni 20 % suuri 80 %	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita. Kirjoittajien mukaan japanilaisilla N0-potilailla on parempi ennuste kuin länsimaalaisilla.
Knauer 2010	retrospektiivinen kohortti	168, 28–79 v, T1-3, N0-1, M0, HER2+ (89 pot. ei saanut SS:aa, näistä 36 TAM)	168	Ei vertailutestiä, yksittäisten kliinisten tekijöiden ennustevaikutus analysoitu monimuuttujamallissa	mediaani 5,4 v (0,3–25 v)	ET	pieni 22 % suuri 78 % (n = 89)	Sidonnaisuuksia ei ilmoitettu. Rintasyöpädiagnoosi vuosina 1984–2006.
Kunz 2010	prospektiivinen kohortti	56, 32–56 v, pT1-3N0-N3 Hoito: SS 68 %	44	SG(2007/2009) AO	ei seurantaa	SG: pieni 9 %, keskisuuri 77 %, suuri 14 % AO: pieni 43 %, suuri 57 %	pieni 66 % suuri 34 %	Prospektiivisen aineiston päätetapahtumia ei ilmoiteta, ainoastaan jakautuminen eri riskiryhmiin.
	retrospektiivinen kohortti	689, 35–55 v, pT1-3 N0-N+ Hoito: HH 8 %, SS 19 %, HH + SS 12 %	650	SG(2007/2009)	10 v	SG: pieni 3 %, keskisuuri 80 %, suuri 17 %	pieni 38 % suuri 62 %	Retrospektiivinen aineisto on kerätty kolmesta aiemmasta tutkimuksesta (Van de Vijver 2002, Buyse 2006, Mook 2009-BCRT).
Mook 2010 (Ann Surg Oncol)	retrospektiivinen kohortti	964, alle 50-v. 59 %, pT1, N0-N+ Hoito: 7 ryhmää, ei liittämissähoitoa 57 %	964	Ei vertailutestiä, yksittäisten kliinisten tekijöiden ennustevaikutus analysoitu monimuuttujamallissa	mediaani 7,1 v (0,2–25,2 v)	ET	pieni 54 % suuri 46 %	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita. Aineistoon on poimittu pT1-potilaat seitsemästä aiemmasta tutkimuksesta (van de Vijver 2002, Buyse 2006, Bueno-de-Mesquita 2007 + 2009, Mook 2009 + 2010, Kok 2009).
Mook 2010 (Ann Oncol)	retrospektiivinen kohortti	173, 55–70 v, T1-T2N0 Hoito: TAM 18 %	148	AO	eloon jääneillä mediaani 12,5 v, rintasyöpään kuolleilla 7,2 v	pieni 50 % suuri 50 %	pieni 61 % suuri 39 %	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita.
Mook 2009 (Breast Cancer Res Treat)	retrospektiivinen kohortti	292, < 71 v, T1-T3N1(1-3) Hoito: HH/SS/HH + SS/ ei liittämissähoitoa	241	AO	mediaani 7,8 (0,01–12,3 v)	pieni 13 % suuri 87 %	pieni 41 % suuri 59 %	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita.
Bueno-de-Mesquita 2009 B (Ann Oncol)	retrospektiivinen kohortti	701 (kolme potilassarjaa: 151, 123, 427), 26–60 v, pT1-4N0M0 Hoito: HH 11 %, SS 14 %, HH + SS 20 %	701 → 186	AO NPI SG	vähintään 5 v, mediaani 9 v (NKI)	NKI-potilaat, kohtalainen-suuri riski: AO 73 %, NPI 48 %, SG 82 %	NKI-potilaat: pieni 45 % suuri 55 %	Aineisto on kerätty kolmesta aiemmasta tutkimuksesta (Van de Vijver 2002, Bueno-de-Mesquita 2007 + 2009). Päätetapahtumat ilmoitettu vain niille potilaille, jotka eivät saaneet liittämissähoitoa (NKI-sarja, n = 186)
Bueno-de-Mesquita 2009 A (Breast Cancer Res Treat)	retrospektiivinen kohortti (NKI-RdGG)	123, 27–55 v, pT1-2 N0 Hoito: HH 11 %, SS 15 %, HH + SS 11 %, ei mitään liittämissähoitoa 63 %.	123	SG NPI DCBO(2004) AO	mediaani 5,8 v (0,1–9,0 v)	SG: pieni 13 %, keskisuuri-suuri 87 % NPI: pieni 49 %, keskisuuri-suuri 51 % DCBO: pieni 45 %, suuri 55 % AO: pieni 24 %, suuri 76 %	pieni 52 % suuri 48 %	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita.
	retrospektiivinen kohortti	151, pT1-2N0. Hoito: HH 3 %, SS 3 %, HH + SS 1 %, ei mitään liittämissähoitoa 93 %.	151		mediaani 10,2 v (0,7–21,3 v)	SG: pieni 13 %, keskisuuri-suuri 87 % NPI: pieni 44 %, keskisuuri-suuri 56 % DCBO: pieni 37 %, suuri 63 % AO: pieni 25 %, suuri 75 %	pieni 40 % suuri 60 %	151 potilaan aineisto on kerätty aiemmasta tutkimuksesta (Van de Vijver 2002, päivitetty seuranta).

LIITEAULUKKO 2A.								
MammaPrint-tutkimusten kliininen validiteetti. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.								
Tutkimus, julkaisu vuosi	Tutkimustyyppi	Potilasryhmä: n, ikä, rintasyövän tyyppi, liitännäishoito	Geenitestien määrä	Vertailutesti	Seuranta-aika	Riskiryhmien osuus, %: rintasyövän uusiutumisen riski vertailutestin perusteella	Riskiryhmien osuus, %: rintasyövän uusiutumisen riski MP-testin perusteella	Kommentit, tutkimuksen rajoitukset
Wittner 2008	retrospektiivinen kohortti	2 erillistä kohorttia: MGH 100, NKI 151. MGH mediaani-ikä 62,5 v, pT1-3N0. Hoito MGH: HH 24 %, SS 21 %. Hoito NKI: HH 4 %, SS 4 %.	100 + 151	AO	MGH: mediaani 11,3 v	ET	MGH-potilaat: pieni 27 % suuri 73 %	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita. NKI-kohortin tuloksia raportoitu myös kahdessa aiemmassa julkaisussa (van't Veer ja Van de Vijver 2002).
Buyse 2006	retrospektiivinen kohortti	326, < 61 v, pT1-2N0, ei liitännäishoitoa	302	AO NPI SG(2003)	mediaani 13,6 v	AO: pieni 26 % NPI: pieni 43 % SG: pieni 10 %	pieni 37 % suuri 63 %	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita.
van de Vijver 2002	retrospektiivinen kohortti	295, ≤ 52 v, pT1-T2, 151 pN0, 144 pN+ Hoito: HH 7 %, SS 31 %, HH + SS 7 %	295	SG NIH	mediaani 6,7 v (0,05-18,3 v)	ET	pieni 39 % suuri 61 %	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita. Aineiston 61 N0-potilasta mukana myös aiemmassa julkaisussa (van't Veer 2002).
van't Veer 2002	retrospektiivinen kohortti	2 erillistä kohorttia: 78 + 19, < 55 v, T1-2, N0	78 + 19	SG NIH	> 5 v potilaille, joilla ei todettu etäpesäkkeitä	SG: pieni 18 % NIH: pieni 8 % (n = 78)	pieni 45 % suuri 55 % (n = 78)	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja patentin haltijoita. Testin raja-arvot määritelty 78 potilaan aineistosta. Julkaisussa mukana myös 20 BRCA-potilaan MP-tulokset, ei päätetapahtumia.

TAULUKKO 2B.

MammaPrint-testin ennusteellinen osuvuus. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisuvuosi	Potilaita, kuo = kuolema, met = etäpesäke	Päätetapahtuma	Päätetapahtuman osuus pienen riskin ryhmässä (MP-tuloksen mukainen riskiryhmä)	Päätetapahtuman osuus suuren riskin ryhmässä (MP-tuloksen mukainen riskiryhmä)	MP-tuloksen ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Vertailutestin ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Kommentit
Kok 2012	121	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	90%	63%	HR 2,78 (95 % LV 1,30–5,94)	ET	
	151	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	81%	63%	HR 4,52 (95 % LV 2,01–10,2)	ET	
Ishitobi 2010	102 (8 met)	5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	100%	90%	PPV 9,8 %, NPV 100 %	SG: PPV 8,6 %, NPV 100 %	
Knauer 2010	541 (33 kuo)	5 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	97 %	87 %	HR 4,81 (p < 0,01)	ET	
	HH 315 HH + SS 226		HH 97 %, HH + SS 99 % HR 0,58 (p = 0,62)	HH 81 %, HH + SS 94 % HR 0,21 (p < 0,01)		ET	Tulokset erikseen ryhmille hormonihoito (HH) ja hormonihoito + solunsalpaajahoito (HH + SS).
	541 (52 met)	5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DDFS)	95 %	82 %	HR 3,88 (p < 0,01)	ET	
Kunz 2010	HH 315 HH + SS 226		HH 93 %, HH + SS 99 % HR 0,26 (p = 0,20)	HH 76 %, HH + SS 88 % HR 0,35 (p < 0,01)		ET	Tulokset erikseen ryhmille hormonihoito (HH) ja hormonihoito + solunsalpaajahoito (HH + SS).
	650 (ET)	10 vuoden elossaolo (OS)	90 %	65 %	ET	ET	
			SG pieni 89,6 %, SG keskiuuri 77,2 %, SG suuri 60,9 %		ET	ET	Tulokset SG-luokittelun mukaisille riskiryhmille.
	650 (170 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	88 %	65 %	ET	ET	
			SG pieni 76,2 %, SG keskiuuri 76,4 %, SG suuri 55 %		ET	ET	Tulokset SG-luokittelun mukaisille riskiryhmille.
Mook 2010 (Ann Surg Oncol)	964 (130 kuo)	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	91 %	72 %	HR 3,25 (p < 0,001)	ET	
	964 (154 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	87 %	72 %	HR 2,43 (p < 0,001)	ET	
Mook 2010 (Ann Oncol)	148 (34 kuo)	5 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	99 %	80 %	HR 19,1 (p = 0,005)	ET	
		10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)				HR 6,2 (p = 0,001)	
	148 (42 met)	Rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS) koko seuranta-ajalle	93 %	72 %	HR 2,0 (p = 0,04)	ET	
Mook 2009 (Breast Cancer Res Treat)		5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)			HR 4,6 (p = 0,001)	ET	
		Etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS) koko seuranta-ajalle			HR 1,8 (p = 0,07)	ET	
	241 (33 kuo)	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	96 %	76 %	HR 5,70 (p = 0,001)	ET	
Bueno-de-Mesquita 2009 B (Ann Oncol)	241 (43 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	91 %	76 %	HR 4,13 (p = 0,002)	ET	
	186 (53 kuo)	10 vuoden elossaolo (OS)	91%	56%	ET	ET	Päätetapahtumat ilmoitettu vain potilaista, jotka eivät saaneet liitännäishoitoa (n = 186). MP:n lisääminen riskitekijöiden regressiomalliin paransi merkitsevästi mallin osuvuutta päätetapahtumien ennustamisessa.
Bueno-de-Mesquita 2009 A (Breast Cancer Res Treat)	186 (48 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	88%	55%	ET	ET	
	123 (18 kuo)	5 vuoden elossaolo (OS)	97 %	82 %	HR 3,4 (p = 0,021)	AO: HR 2,5 (p = 0,22) CBO: HR 2,3 (p = 0,11) NPI: HR 2,8 (p = 0,053) SG: HR 3,0 (p = 0,29)	

TAULUKKO 2B.

MammaPrint-testin ennusteellinen osuvuus. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisuvuosi	Potilaita, kuo = kuolema, met = etäpesäke	Päätetapahtuma	Päätetapahtuman osuus pienen riskin ryhmässä (MP-tuloksen mukainen riskiryhmä)	Päätetapahtuman osuus suuren riskin ryhmässä (MP-tuloksen mukainen riskiryhmä)	MP-tuloksen ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Vertailutestin ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Kommentit
	123 (14 met)	5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFP)	98 %	78 %	HR 5,7 (p = 0,007)	AO: HR 4,6 (p = 0,14) CBO: HR 1,8 (p = 0,26) NPI: HR 2,2 (p = 0,14) SG: HR 2,5 (p = 0,37)	
	151 (51 kuo)	10 vuoden elossaolo (OS)	94 %	51 %	HR 10,7 (p < 0,001)	AO: HR 2,8 (p = 0,017) CBO: HR 3,9 (p < 0,001) NPI: HR 3,4 (p < 0,001) SG: HR 4,1 (p = 0,052)	
	151 (48 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFP)	86 %	50 %	HR 5,5 (p < 0,001)	AO: HR 1,7 (p = 0,14), CBO: HR 2,4 (p = 0,011) NPI: HR 3,1 (p < 0,001) SG: HR 2,6 (p = 0,11)	
Wittner 2008	78 (7 met)	5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo	100 %	88 %	PPV 12 %, NPV 100 %	ET	MGH-kohortin tulokset
	60 (7 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo	100 %	86 %	PPV 14 %, NPV 100 %	ET	
	124 (40 met)	5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo	93 %	49 %	PPV 51 %, NPV 93 %	ET	NKI-kohortin tulokset
	86 (49 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo	75 %	28 %	PPV 72 %, NPV 75 %	ET	
Buyse 2006	302 (76 met)	5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	84 %	70 %	HR 2,32 (p = 0,002), Se 0,90, Sp 0,42	AO: HR 1,68 (p = 0,092) NPI: HR 1,65 (p = 0,043) SG: HR 2,22 (p = 0,18)	
	302 (81 kuo)	10 vuoden elossaolo (OS)	88 %	69 %	HR 2,79 (p < 0,001), Se 0,84, Sp 0,42	AO: HR 1,67 (p = 0,085) NPI: HR 1,49 (p = 0,092) SG: HR 1,69 (p = 0,31)	
	302 (137 kuo)	rintasyöpävapaa elossaolo (DFS)	51 %	49 %	HR 1,50 (p = 0,032)	AO: HR 1,30 (p = 0,21) NPI: HR 1,10 (p = 0,58) SG: HR 2,18 (p = 0,064)	
van de Vijver 2002	295 (ET)	5 vuoden elossaolo (OS)	97%	74%	ET	ET	
		10 vuoden elossaolo (OS)	95%	55%	ET	ET	
		Koko seuranta-ajan elossaolo (OS)			HR 8,6 (p < 0,001)	ET	
	295 (ET)	5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	95%	61%	HR 8,8 (p < 0,001)	ET	
		10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	85%	51%	ET	ET	
		Koko seuranta-ajan etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)			HR 5,1 (p < 0,001)	ET	
van't Veer 2002	78 (34 met)	5 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo	91%	28%	OR 15 (95 % LV 4-56)	ET	Testin raja-arvot määritetty samasta aineistosta, mikä johtaa testin kannalta edullisempiin tuloksiin.

TAULUKKO 3A.

OncoType DX -tutkimukset, kliininen validiteetti. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisu vuosi	Tutkimustyyppi	Potilasryhmä: n, ikä, rintasyövän tyyppi, liitännäislääkehoito	Geenitestien määrä	Vertailutesti	Seuranta-aika	Riskiryhmien osuus, %: rintasyövän uusiutumiseriski vertailutestin perusteella	Riskiryhmien osuus, %: rintasyövän uusiutumiseriski OT-testin perusteella	Kommentit, tutkimuksen rajoitukset
Cuzick 2011	Retrospektiivinen kohortti	1 125, ikä ei tiedossa, ER+ ja/tai PR+, N0/N+. Hoito: TAM, ei TAM.	1 125	IHC4-score (ER, PR, HER2 ja Ki-67)	9 v	ET	ET	Kirjoittajilla yhteyksiä lääkefirmaan, joka tekee tuumorigeneisiin liittyvää tutkimus- ja kehitystyötä.
Tang 2011	Retrospektiivinen kohortti	668, alle 50-v. 29 %, 50-60-v. 26 %, yli 60-v. 45 %, T0-T? Hoito: TAM	668	AO	14,3 v	pieni 53, keski-suuri 19, suuri 29	pieni 51, keski-suuri 22, suuri 27	Yksi kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja osakkeiden omistaja. Testiä valmistava yhtiö on tukenut tutkimusta. Paik. 2004a aineisto, NSABP B14.
Dowsett 2010	Retrospektiivinen kohortti	651, alle 50-v. 44 %, 50-60-v. 26 %, yli 60-v. 30 %. Hoito: TAM 35 %, TAM + SS 65 %	651	AO	10,6 v	pieni 45, keski-suuri 22, suuri 33	pieni 54, keski-suuri 21, suuri 25	Paik. 2006 aineisto, NSABP B20.
Toi 2010	Retrospektiivinen kohortti	1 231, ka 64,3 v, N0/N+. Hoito: TAM tai SS	1 231	AO	9 v	ET	N0: pieni 59, keski-suuri 26, suuri 15; N+: pieni 52, keski-suuri 31, suuri 17	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja osakkeiden omistajia.
Yorozuya 2010	Retrospektiivinen tapausverrokki	200, alle 50-v. 34 %, N0. Hoito: TAM	200	ei käytetty	10 v		pieni 48, keski-suuri 20, suuri 33	Kirjoittajilla ei sidonnaisuuksia.
Mamounas 2010	Retrospektiivinen kohortti	Tapaus: 10, 37-76 v Verrokki: 30, 37-78 v Stage I tai IIA. Hoito: HH tai SS	40	histologinen tutkimus	tapaus 53 kk, verrokki 55 kk	Histologinen gradus 1: 41 % gradus 2: 26 % gradus 3: 33 %	pieni 56, keski-suuri 21, suuri 23 (n = 39)	Kirjoittajilla ei sidonnaisuuksia.
Albain 2010	Retrospektiivinen kohortti	1 704 (1034 + 670), ikä ei tiedossa, N0. Hoito: TAM tai lumelääke tai TAM + SS	1674 (355 + 895 + 424)	ei käytetty	10-15 v ryhmän mukaan		pieni 51 keski-suuri 22 suuri 27	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja osakkeiden omistajia. Tutkimuksen otos on kerätty NSABP B14- ja NSABP B20 -tutkimuksista.
Goldstein 2008	Retrospektiivinen upotettu tapausverrokki	367, ka 60,4 v (42-81 v), N+ 62 %. Hoito: 1) TAM 5 v, 2) SS-TAM sykli, 3) SS+TAM samaan aikaan	367	ei käytetty	ka 9 v		pieni 40, keski-suuri 28, suuri 32	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja osakkeiden omistajia. SWOG-8814-tutkimus.
Badve 2008	Retrospektiivinen tapausverrokki	465, ≤ 45-v. 24 %, 46-65-v. 64 %; T1-T3, N0-N3. Hoito: HH tai SS	465	AO (5-v ennuste)	mediaani 6,3 v	ET	pieni 46 keski-suuri 30 suuri 24	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja osakkeiden omistajia. 465 potilaan otos on kerätty ECOG Study E2197:n aineistosta (2 885 potilasta).
Habel 2006	Retrospektiivinen tapausverrokki	776, ikä ei tiedossa, N0-3. Hoito: doksorubisiini + syklofosfamidi tai dosetakseli, +/- HH	776	ei käytetty	mediaani 76 kk		ET	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja osakkeiden omistajia. 776 potilaan otos on kerätty ECOG Study E2197:n aineistosta (2 885 potilasta).
Paik 2006	Retrospektiivinen kohortti	566; alle 75 v, T1-T2, N0. Hoito: TAM tai ei TAM	566	ei käytetty	ET		Tapaukset: pieni 26, keski-suuri 25, suuri 50 Verrokki: pieni 56, keski-suuri 19, suuri 25	Kirjoittajat ovat saaneet tutkimukseen rahoitusta testin valmistajalta tai ovat työ- tai konsulttisuhteessa testin valmistajaan.
Esteva 2005	Retrospektiivinen kohortti	670; alle 50-v. 45 %, 50-59-v. 25 %, ≥ 60-v. 30 %, T1-T2. Hoito: TAM tai TAM + SS	651	ei käytetty	ET		pieni 54, keski-suuri 21, suuri 25	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja osakkeiden omistajia. NSABP B20 -tutkimus.
Paik 2004a NEJM	Retrospektiivinen kohortti	220; ka 58 v; T1-T2, N0. Hoito: ei TAM, ei SS	149	immunohistokemialliset tutkimukset	mediaani 18 v	ET	pieni 32, keski-suuri 14, suuri 54	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa ja osakkeiden omistajia.
		675; alle 50-v. 29 %, 50-60-v. 26 %, ≥ 60-v. 45 %; T1-T2, N0. Hoito: TAM	668	ei käytetty	10 v		pieni 51, keski-suuri 22, suuri 27	Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa, patentin haltijoita tai osakkeiden omistajia. NSABP B14 -tutkimus NSABP B14 -tutkimus.

TAULUKKO 3B.

OncoType DX -testin ennusteellinen osuvuus. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisu vuosi	Potilaita (kuo = kuolema, met = etäpesäke)	Päätetapahtuma	Päätetapahtuman osuus eri riskiryhmissä (OT-tuloksen mukainen riskiryhmä)			OT-tuloksen ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Vertailutestin ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Kommentit
			pieni uusiutumiseriski	keskisuuri uusiutumiseriski	suuri uusiutumiseriski			
Cuzick 2011	1 125 (145 met)	9 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo	91 %	ET	87 %	LR- χ^2 25,3	LR- χ^2 29,3	Immunohistokemiallisten tutkimusten (ER, PgR, HER2 ja Ki-67) ennustearvo voi olla yhtä hyvä kuin OT:n. Päätetapahtuman prosenttilukuja kerrottu vain alaryhmästä, jonka potilasmäärä ei tiedossa.
Tang 2011 BCRT	668	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo	93 %	86 %	69 %	OT 50:s PCT: HR 3,51 (p < 0,001)	AO 50:s PCT: HR 2,87 (p < 0,001)	Osa potilaista kuului kohorttiin, jota käytetty OT-testin algoritmin luomisessa.
	651	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (DRFI)	ET	ET	ET	Testi ennustaa SS-hoidon hyötyä, OT pieni: HR 1,31; OT keskisuuri: HR 0,61; OT suuri: HR 0,26 (p = 0,031)	SS-hoidon hyöty: AO pieni: HR 0,58; AO keskisuuri, HR 0,54; AO suuri HR 0,53 (p = 0,99)	
		10 vuoden elossaolo (OS)	ET	ET	ET	Testi ennustaa SS-hoidon hyötyä, OT pieni: HR 1,37; OT keskisuuri: HR 0,94; OT suuri: HR 0,31 (p = 0,011)	SS-hoidon hyöty: AO pieni: HR 1,16; AO keskisuuri, HR 0,7; AO suuri HR 0,53 (p = 0,311)	
Dowsett 2010	N0: 872 (72 met)	9 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	96 %	88 %	75 %	suuri vs. pieni riski: HR 5,2; keskisuuri vs. pieni: HR 2,5 (p < 0,001)	ET	RS:n ja AO:n ennustearvo metastaasien suhteen oli molemminpuolisesti riippumatonta ($\Delta\chi^2$ 21,9, p < 0,001 molemmilla),
	N+: 306 (74 met)	9 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	83 %	72 %	51 %	suuri vs. pieni riski: HR 2,7; keskisuuri vs. pieni: HR 1,8 (p < 0,001)	ET	
	N0: 872 (121 kuo)	9 vuoden elossaolo (OS)	88 %	84 %	73 %	ET	ET	
Toi 2010	N+: 306 (90 kuo)	9 vuoden elossaolo (OS)	74 %	69 %	54 %	ET	ET	Päätetapahtuman ilmaantumisaikojen verran epäselvä, keskimääräinen seuranta-aika 4,5 v. Monimuuttujamallissa millään tutkitulla ennustetekijällä ei ollut merkitsevää yhteyttä päätetapahtumaan.
	200 (18 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DDFS)	97 %	100 %	75 %	Jatkuva RS: HR 3,38	ET	
Yorozuya 2010	200 (ET)	10 vuoden elossaolo (OS)	94 %	97 %	81 %	Jatkuva RS: HR 2,67	ET	Päätetapahtuman ilmaantumisaikojen verran epäselvä, keskimääräinen seuranta-aika 4,5 v. Monimuuttujamallissa millään tutkitulla ennustetekijällä ei ollut merkitsevää yhteyttä päätetapahtumaan.
	40 (4 kuo)	Koko seuranta-ajan elossaolo	91 %	100 %	78 %	ET	ET	
Mamounas 2010	40 (10 met)	Koko seuranta-ajan metastaasivapaa elossaolo	86 %	88 %	34 %	Tapaus- ja verokkiryhmiä väliset merkitsevät erot: jatkuvan RS:n keskiarvo (p < 0,001), RS-riskiluokka (p = 0,005), histologinen gradus (p = 0,001), Monimuuttujamallissa RS \geq 50 vs. RS < 50: OR 2,85 (p = 0,579)	ET	Päätetapahtuman ilmaantumisaikojen verran epäselvä, keskimääräinen seuranta-aika 4,5 v. Monimuuttujamallissa millään tutkitulla ennustetekijällä ei ollut merkitsevää yhteyttä päätetapahtumaan.
	TAM: 895 (73 met)	10 vuoden paikallisuusimasta vapaa elossaolo (LRRFS)	96 %	93 %	84 %	Monimuuttujamallissa jatkuva RS, 50 pisteen lisäys: HR 2,16 (p = 0,007)	ET	
	TAM+SS: 424 (14 met)	10 vuoden paikallisuusimasta vapaa elossaolo (LRRFS)	98 %	97 %	92 %	ET	ET	
Albain 2010	lumelääke: 355 (53 met)	10 vuoden paikallisuusimasta vapaa elossaolo (LRRFS)	89 %	80 %	82 %	ET	ET	Tulokset erikseen ryhmille tamoksifeenihoito (TAM) ja solunsalpaaja-tamoksifeenihoito (SS-TAM).
	TAM: 148 (82 met)	10 vuoden tautivapaa elossaolo (DFS)	60 %	49 %	43 %	Jatkuva RS, 50 pisteen lisäys: HR 2,64 (p = 0,006) < 5 v: HR 5,55 (p = 0,0002) > 5 v: HR 0,86 (p = 0,80) SS-TAM vs TAM: (p = 0,054) RS < 18: HR 1,02 (p = 0,97) RS 18-30: HR 0,72 (p = 0,48) RS > 30: HR 0,59 (p = 0,033)	ET	
Albain 2010	TAM: 148 (47 kuo)	10 vuoden elossaolo (OS)	77 %	68 %	51 %	Jatkuva RS, 50 pisteen lisäys: HR 4,42 (p = 0,0006)	ET	Tulokset erikseen ryhmille tamoksifeenihoito (TAM) ja solunsalpaaja-tamoksifeenihoito (SS-TAM).
		10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	ET	ET	54 %	ET	ET	
	SS-TAM: 219 (142 met)	10 vuoden tautivapaa elossaolo (DFS)	64 %	ET	55 %	Jatkuva RS vs. SS-hyöty: < 5 v: (p = 0,029) > 5 v: (p = 0,58)	Histologinen gradus: ennustearvo tautivapaan elossaolon suhteen: p = 0,008, SS-hyödyn suhteen: p = 0,26, SS-hoidosta ei hyötyä, jos ER-score 7 tai 8 ja HER2-negatiivinen (p = 0,81),	

TAULUKKO 3B.

OncoType DX -testin ennusteellinen osuvuus. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisu vuosi	Potilaita (kuo = kuolema, met = etäpesäke)	Päätetapahtuma	Päätetapahtuman osuus eri riskiryhmissä (OT-tuloksen mukainen riskiryhmä)			OT-tuloksen ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Vertailutestin ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Kommentit
			pieni uusiutumiseriski	keskisuuri uusiutumiseriski	suuri uusiutumiseriski			
Albain 2010	SS-TAM: 219 (55 kuo)	10 vuoden elossaolo (OS)	ET	ET	68 %	SS-TAM vs. TAM: RS < 18 (p = 0,63), RS 18-30 (p = 0,85), RS > 30: (p = 0,027) SS vs. ei SS: RS < 18, HR 1,18 (p = 0,68), RS 18-30, HR 0,84 (p = 0,65), RS > 30, HR 0,56 (p = 0,057) Jatkuva RS vs. SS-hyöty: 0-10 v (p = 0,026) < 5 v (p = 0,016) > 5 v (p = 0,87)	ET	
Goldstein 2008	465 (99 met)	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	ET	ET	73 %	ET	ET	
		5 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	ET	ET	ET	Jatkuva RS, 50 pisteen lisäys: HR 2,64 Jatkuva RS, 50 pisteen lisäys: HR 2,51 ROC AUC 0,69	Vertailee paikallis- ja keskuslaboratorion tuloksia. AO:sta muokatun algoritmin ennuste- arvo: HR 1,34, kun näyte tutkittu paikallis- laboratoriossa. HR 1,51, kun näyte tutkittu keskus- laboratoriossa. ROC AUC: 0,56 paikallislaboratoriossa, 0,61 keskuslaboratoriossa.	
Badve 2008	776 (179 taudin uusiutuminen)	5 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (BCSS)	ET	ET	ET	Pieni riski ennusti 5 vuoden tautivapaata aikaa (p < 0,001) ER-positiivisilla RS-potilailla	Vertailee paikallis- ja keskuslaboratorion- tuloksia. ER:n ennustearvo: p = 0,091, kun näyte tutkittu keskuslaboratoriossa immuno- histokemiallisella menetelmällä, p = 0,014, kun näyte tutkittu keskus- laboratoriossa RT-PCR:llä.	
Habel 2006	TAM: 205 (55 kuo)	10 vuoden elossaolo (BCSS)	97 %	89 %	84 %	Jatkuva RS: RR 7,6 (p < 0,0001) RS < 18: RR 1,0; RS 18-30: RR 4,0; RS > 30: RR 6,2	ET	
	Ei TAM: 361 (110 kuo)	10 vuoden elossaolo (BCSS)	94 %	82 %	80 %	Jatkuva RS: RR 4,1 (p < 0,0001) RS < 18: RR 1,0; RS 18-30: RR 2,7; RS > 30: RR 3,3	ET	
Paik 2006	TAM: 227 (26 met)	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (DRFS)	97 %	91 %	61 %	SS-hyöty: RS < 18: RR 1,31; RS 18-30: RR 0,61; RS > 30: RR 0,26 Jatkuva RS suhteessa SS-hyötyyn: HR 0,32 (p = 0,038)	ET	
	TAM: 227 (30 kuo)	10 vuoden elossaolo (OS)	96 %	84 %	62 %	ET	ET	
	TAM+SS: 424 (30 met)	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (DRFS)	96 %	89 %	88 %	ET	ET	
	TAM+SS: 424 (42 kuo)	10 vuoden elossaolo (OS)	ET	ET	ET	ET	ET	
Esteva 2005	149 (ET)	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (DRFS)	ET	ET	ET	RS:n ja tautivapaan ajan välillä ei merkitsevää korrelaatiota. RS:ssä ja tautivapaassa ajassa ei merkitsevää eroa pienen, keskisuuren ja suuren riskin ryhmien välillä.	ET	
Paik 2004a NEJM	668 (99 met)	10 vuoden rintasyöpävapaa elossaolo (DRFS)	93 %	86 %	69 %	Monimuuttujamallissa HR 2,81 (p < 0,001)	Monimuuttujamallissa tuumorigradus (huonosti erilaistunut): HR 3,34 (p < 0,001)	
	668 (ET)	10 vuoden elossaolo (OS)	90 %	78 %	68 %	p < 0,001	ET	

TAULUKKO 4A.

EndoPredict -tutkimukset, kliininen validiteetti. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisu vuosi	Tutkimustyyppi	Potilasryhmä: n, ikä, rintasyövän tyyppi, liittämissä hoito	Geenitestien määrä	Seuranta-aika	Vertailutesti	Riskiryhmien osuus, %: rintasyövän uusiutumisen riski vertailutestin perusteella	Riskiryhmien osuus, %: rintasyövän uusiutumisen riski EP-testin perusteella	Kommentit, tutkimuksen rajoitukset
Dubsky 2012	retrospektiivinen kohortti	1 702, 41–81 v, pT1-3, N0-3, ER +, HER2-. Hoito: HH (TAM tai TAM + ANA)	1 702	mediaani 63 kk	GS3(2008), NCCN(2007), SG(2011)	pieni 6–19 % keskisuuri / suuri 81–94 %	pieni 63 % suuri 37 %	Vain EPclin-tulokset. Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa tai osakkaita tai saaneet luentopalkkioita.
Filipits 2011	retrospektiivinen kohortti	1 725, 41–81 v, pT1-3, N0-3, ER +, HER2-. Hoito: HH (TAM tai TAM + ANA)	1 702	ka 72–97 kk, erikseen kahdelle kohortille	AO 8,0	pieni 49,5 % suuri 50,5 %	pieni 48,9 % suuri 51,1 %	EP- ja EPclin-tulokset. Testin raja-arvot ja ennusteellinen osuvuus määritelty eri kohorteista. Osa kirjoittajista testin valmistajan palveluksessa tai osakkaita.

TAULUKKO 4B.

EndoPredict (EP) -testin ennusteellinen osuvuus. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisu vuosi	Potilaita (kuo = kuolema, met = etäpesäke)	Päätetapahtuma	Päätetapahtuman osuus pienen riskin ryhmässä, % (EP-tuloksen mukainen riskiryhmä)	Päätetapahtuman osuus suuren riskin ryhmässä, % (EP-tuloksen mukainen riskiryhmä)	EP-tuloksen ennusteellinen osuvuus (julkaisun ilmoittamia tunnuslukuja käyttäen)	Vertailutestin ennusteellinen osuvuus	Kommentit
Dubsky 2012	1 702 (137 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	95 %	77 %	HR 5,11 (p < 0,001)	GS3: HR 2,20 (p = 0,014) NCCN: HR 2,16 (p = 0,119) SG: HR 2,78 (p < 0,001)	Vain EPclin-tulokset yhdistetylle kohortille (ABCSG-6 ja ABCSG-8).
Filipits 2011	1 702 (137 met)	10 vuoden etäpesäkevapaa elossaolo (DMFS)	ABCSG-6 (46 met) 92 %	78 %	HR 3,64 (p < 0,001)	AO: HR 1,03 (p < 0,001) EP: HR 1,19 (p = 0,002)	EP-tulokset erikseen kahdelle kohortille (ABCSG-6 ja ABCSG-8). Tulokset vertailuteistiin näiden monimuuttujamallista.
			ABCSG-8 (91 met) 94 %	85%	HR 2,66 (p < 0,001)	AO: HR 1,05 (p < 0,001) EP: HR 1,27 (p < 0,001)	
			ABCSG-6 (46 met) 96 %	72 %	HR 7,97 (p < 0,001)	ET	EPclin-tulokset erikseen kahdelle kohortille (ABCSG-6 ja ABCSG-8).
			ABCSG-8 (91 met) 96 %	78 %	HR 4,27 (p < 0,001)	ET	

TAULUKKO 5.

Taloudelliset julkaisut MammaPrint- ja OncoTypeDX-testeistä. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisu vuosi, maa	Potilaiden määrä, ikä, rintasyövän tyyppi	Vertailussa käytetyt testit	Menetelmä: BVA, KVA, KUA, mallinnos, kustannusanalyysi, käytetty näkökulma	Arvion aikaväli	Testituloksen vaikutus potilaiden riskiryhmään ja hoitojakautumaan	Kustannukset (testin hinta, muut huomioon otetut kustannukset)	Tulokset	Puoltaa MP/OT-testausta, kyllä/ei	Kommentit, tutkimuksen rajoitukset
MAMMAPRINT JA ONCOTYPEDX									
Retel 2012 Hollanti	Hypoteettinen 1 000 naisen kohortti, N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	MP, OT, AO, SG	KVA/KUA, Markovin malli, terveydenhuollon näkökulma	20 v	Suuri uusiutumiseriski: MP 43-46 %, OT 50-67 %, AO 48 %, SG 57 %. Tiedot kahdesta erituttimuksesta.	MP 2 675 EUR, OT 3 179 EUR Kaikki suorat hoitoon liittyvät kustannukset	OT kustannusvaikuttavin vaihtoehto arvioitaessa kustannuksia/LY (ICER 9 272-10 310 EUR/LY vs. MP) ja MP arvioitaessa kustannuksia/QALY (MP dominoi vs. OT). Molempien käyttö kustannusvaikuttavaa maksuhalukkuuden rajan ollessa 80 000 EUR/QALY. Tulokset säilyivät herkkyysanalyysissä, jossa huomioitiin testitulokseen liittyvä kompianssi.	kyllä	Yksi kirjoittajista on MP:n valmistajan hallintoneuvoston jäsen.
Yang 2012 USA	Hypoteettinen 1 000 naisen kohortti, N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	MP, OT, AO	KVA/KUA, Markovin malli, maksajan näkökulma	10 v	Suuri tai keskisuuri uusiutumiseriski: MP 63 %, OT 49 %, AO 47-74 %. Tiedot kolmesta erituttimuksesta.	MP 4 200 USD, OT 3 975 USD Liittännäislääkehoito ja sen haittavaikutukset, seuranta, uusiutuneen taudin hoito, viimeisen elinvuoden hoito	Molemmat kustannusvaikuttavia, kun maksuhalukkuuden rajana on 50 000 USD/QALY; MP kustannusvaikuttavampi kuin OT (QALYja enemmän ja kustannus pienempi). Kustannus-utiliteetti: MP 2 895 USD/QALY, OT 3 786 USD/QALY.	kyllä	
MAMMAPRINT									
Kondo 2012 Japani	Hypoteettinen kohortti: 55-v naiset, N-, ER+, HER2-varhaisvaiheen rintasyöpä	MP, SG	KVA/KUA, Markovin malli, yhteiskunnan näkökulma	1-5 v, 6-10 v	Suuri uusiutumiseriski: MP 46 %, SG 90 %. MP vähensi SS-hoidettujen potilaiden määrää 44 %.	MP 4 222 USD Liittännäislääkehoito ja sen haittavaikutukset, seuranta, uusiutuneen taudin hoito, viimeisen elinvuoden hoito	MP on kustannusvaikuttava maksuhalukkuuden rajan ollessa 55 556 USD/QALY. MP-ohjatun hoidon kokonaiskustannukset olivat potilasta kohti 2 571 USD suuremmat ja sillä saatiin 0,048 LYG ja 0,060 QALY. MP:n ICER vs SG oli noin 53 565 USD/LYG ja 43 044 USD/QALY.	kyllä	
Chen 2010 USA	Perustapaus: hypoteettinen 302 potilaan kohortti: alle 61 v, T1-T2, N-, ER+, HER2-varhaisvaiheen rintasyöpä Vaihtoehtoinen tapaus: hypoteettinen kohortti (n ei tiedossa) 20-60-v. naiset, T1-T2, N-, ER+/-, varhaisvaiheen rintasyöpä	MP, AO	KVA/KUA, Markovin malli, maksajan näkökulma	jäljellä oleva elinaika	Suuri uusiutumiseriski, perustapaus: MP 63 %, AO 73 %. SS-hoito jää pois 10 %:lla.	MP 4 200 USD Liittännäislääkehoito ja sen haittavaikutukset, seuranta, uusiutuneen taudin hoito, viimeisen elinvuoden hoito	MP todennäköisesti kustannusvaikuttava nuorilla ER+ potilailla. MP-ohjatun hoidon kokonaiskustannukset vs AO olivat 1 440 USD suuremmat, ja sillä saavutettiin 0,14 LYG ja 0,15 QALY potilasta kohti. MP:n ICER vs AO oli noin 10 000 USD/LYG tai QALY. ER+ potilailla MP lisäsi elinikää keskimäärin 0,22 v ja lisäsi kustannuksia 1 332 USD. ER- potilailla MP vähensi elinikää 0,1 v ja lisäsi kustannuksia 1 811 USD eikä ollut kustannusvaikuttava. Herkkyysanalyysissä kliiniset muutokset vaikuttivat selvästi tulosten pysyvyyteen.	kyllä (ER+) ei (ER-)	
Retel 2010 Hollanti	Hypoteettinen 1 000 potilaan kohortti: 50-v. naiset, N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	MP, AO, SG	KVA/KUA, Markovin malli, terveydenhuollon näkökulma	20 v	Suuri uusiutumiseriski: MP 46 %, AO 48 %, SG 90 %.	MP 2 675 EUR Kaikki suorat hoitoon liittyvät kustannukset	MP todennäköisesti kustannusvaikuttava, jos maksuhalukkuus ylittää 4 600 EUR/QALY. Eloonjäämisen osalta ryhmien erot pieniä, QALYja saavutettiin eniten MP-ryhmässä.	kyllä	Kustannukset diskontattu 4 %:n ja hyödyt 1,5 %:n korolla. Yksi kirjoittajista on valmistajan hallintoneuvoston jäsen.
Oestreicher 2005 USA, Hollanti	Hypoteettinen kohortti: premenopausaaliset naiset, keski-ikä 44 v, St I-II, N+ 51 %, ER+ 77 %, varhaisvaiheen rintasyöpä	MP, NIH	KVA/KUA, yhdistetty päätösanalyttinen malli (päättöspuu 0-6 kk, Markovin malli 6 kk - kuolema), yhteiskunnan näkökulma	jäljellä oleva elinaika	Suuri uusiutumiseriski: MP 61 %, NIH 96 %.	MP 3 460 USD Liittännäislääkehoito, uusiutuneen taudin hoito	MP:ia käytettäessä taudin uusiutumia 5 %-yksikköä enemmän, QALYja 0,21 vähemmän, kustannuksia säästyy 2 882 USD. Herkkyysanalyysi ei muuttanut päätelmää. Mallissa käytetty MP:n raja-arvo ja SS-hoidon hinta aiheuttivat eniten vaihtelua tuloksiin.	ei	Testin kehittäjä ja osakkeen omistaja mukana artikkelin kirjoittajana.
ONCOTYPEDX									
Bloher 2013 Saksa	Aiemman saksalais-tutkimuksen 366 potilaan kohortti, keski-ikä 56 v, T1-T3, N0-N1, ER+, HER2- varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, tavanomainen hoito (ei testiä)	KVA/KUA, Markovin malli (kuten Hornberger 2005), terveydenhuollon maksajan näkökulma	30 v	Suuri tai keskisuuri uusiutumiseriski: OT 46 %, tav. 57 %. OT vähentää SS-hoitoa 33 %.	OT 3 180 EUR Kaikki liittännäislääkehoitoon liittyvät suorat kustannukset, myös seuranta ja poissaolot, uusiutuneen taudin hoidon kustannukset	OT-ohjattu hoito lisäsi potilaan odotettavissa olevaa elinikää 0,06 v, sillä saavutettiin 0,06 QALY:ä ja se vähensi kustannuksia 561 EUR potilasta kohti. Herkkyysanalyysissä OT 87 %:n todennäköisyydellä kustannusvaikuttava vs. tavanomainen hoito (OT halvempi ja elinikää pidentävä). OT on kustannusvaikuttava 100 %:n todennäköisyydellä maksuhalukkuuden rajan ollessa 20 000 EUR/QALY:ä ja 96 %:n todennäköisyydellä, jos maksuhalukkuuden raja on 5 000 EUR/QALY.	kyllä	Tutkijat saaneet rahoitusta testin valmistajalta.

TAULUKKO 5.									
Taloudelliset julkaisut MammaPrint- ja OncoTypeDX-testeistä. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.									
Tutkimus, julkaisu vuosi, maa	Potilaiden määrä, ikä, rintasyövän tyyppi	Vertailussa käytetyt testit	Menetelmä: BVA, KVA, KUA, mallinnos, kustannusanalyysi, käytetty näkökulma	Arvion aikaväli	Testituloksen vaikutus potilaiden riskiryhmään ja hoitojakaukseen	Kustannukset (testin hinta, muut huomioon otetut kustannukset)	Tulokset	Puoltaa MP/OT-testausta, kyllä/ei	Kommentit, tutkimuksen rajoitukset
Hall 2012 Iso-Britannia	Hypoteettinen hohortti (n ei tiedossa): 60-v. naiset, N+, ER+, varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, tavanomainen hoito (ei testiä)	KVA/KUA, muokattu Markovin malli, terveydenhuollon näkökulma	jäljellä oleva elinaika (max 100-vuotiaaksi)	Suuri tai keskisuuri uusiutumisen riski: OT 60 %, tav. ei ilmoiteta.	OT 2576 GBP Syövän hoidon yksikköhinnat Britanniassa, sis. kaikki suorat hoidon kustannukset (liitännäislääkehoito, taudin uusiutuminen, viimeisen elinvuoden hoito)	OT-ohjattu hoito vs. SS-hoito kaikille: - ICER 5 529 GBP/QALY, - lisäkustannukset 860 GBP/potilas, - lisä-QALY:t 0,16/pt, - lisäelinvuodet 0,15/pt - rahallinen nettohyöty 3 808 GBP/pt. OT oli 61 %:n todennäköisyydellä kustannusvaikuttava maksuhalukkuuden rajan ollessa 30 000 GBP/QALY. OT voi olla kustannusvaikuttava NHS:n potilailla, joilla on ER+, N+ varhaisvaiheen rintasyöpä. Kirjoittajien mukaan tuloksiin liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta (laajat luottamusvälit).	kyllä, epävarma	Kaksi kirjoittajista saanut palkkioita testin valmistajalta.
Hannouf 2012 Kanada	1 110 potilaan kohortti Manitoban syöpärekisteristä: pre- ja postmenopausaaliset naiset, N-, ER+/PR+ varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, tavanomainen hoito (ei testiä)	KVA/KUA, Markovin malli, terveydenhuollon näkökulma	jäljellä oleva elinaika	Suuri tai keskisuuri uusiutumisen riski, pre/postmenopausaaliset: OT 47/45 %, tav. 94/75 %	OT 4000 CAD Liitännäislääkehoidon, seurannan ja taudin uusiutumisen kustannukset	Premenopausaalisilla naisilla OT-ohjattu hoito tuotti 0,05 lisä-QALY ja vähensi kustannuksia 50 CAD naista kohti vs tavanomainen hoito. Postmenopausaalisilla naisilla OT-ohjattu hoito tuotti 0,062 lisä-QALY ja lisäsi kustannuksia 3 700 CAD naista kohti. ICER oli noin 60 000 CAD/QALY vs tavanomainen hoito.	kyllä	
Lamond 2012 Kanada	Hypoteettinen 1 000 potilaan kohortti, keski-ikä 50v, N-/+, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, tavanomainen hoito (ei testiä)	KVA/KUA, päätöspuu, Markovin malli, terveydenhuollon näkökulma	25 v	Suuri uusiutumisen riski, SS-hoito, N-/N+ rintasyöpä: OT 44/44 %, tav. 26/70 %	OT 3 991 CAD Liitännäislääkehoidon yksikkökustannukset, seurannan, uusiutuneen taudin hoidon ja haittavaikutusten hoidon kustannukset	OT-testaus oli 100 %:n todennäköisyydellä kustannusvaikuttava maksuhalukkuuden rajan ollessa 50 000 CAD/QALY. N- rintasyövässä OT-ohjatun hoidon inkrementaalinen kustannus oli 2 585 CAD, QALY-lisäys 0,27 ja kustannusutiliteetti 9 591 CAD/QALY vs tavanomainen hoito. N+ rintasyövässä OT-ohjatun hoidon inkrementaalinen kustannus oli 864 CAD, QALY-lisäys 0,06 ja kustannusutiliteetti 14 844 CAD/QALY vs tavanomainen hoito.	kyllä	
Reed 2012 USA	Hypoteettinen kohortti: N-, ER+ rintasyöpä. Perustapaus: diagnoosi-ikä 55 v	OT + AO vs AO	KVA/KUA, päätöspuu, Markovin malli, yhteiskunnan ja terveydenhuollon näkökulma	10 v tai aika taudin uusiutumiseen	SS-hoidon todennäköisyys: OT + AO 40 %, AO 47 %. OT vähentää SS-hoitoa 15 %.	OT 4 075 USD Liitännäislääkehoitoon, taudin seurantaan, uusiutuneen taudin hoitoon ja potilaalta kuluvaan aikaan liittyvät kustannukset	OT-ohjatulla hodolla saavutettiin 0,19 LYSia ja 0,16 lisä-QALYa. Terveydenhuoltojärjestelmän näkökulmasta OT-ohjatun hoidon kustannukset koko eliniält olivat 2 692 USD suuremmat vs. tavanomainen hoito, ICER oli 16 677 USD/QALY. Yhteiskunnan näkökulmasta ICER oli 10 788 USD/QALY.	kyllä	Tutkijat saaneet rahoitusta testin valmistajalta.
Hornberger 2011 USA	925 potilaan kohortti yhdysvaltalaisen vakuutusyhtiön rekisteristä: keski-ikä 59-v. naiset, N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, tavanomainen hoito (ei testiä)	KVA/KUA, Markovin malli, maksajan näkökulma	jäljellä oleva elinaika	Suuri tai keskisuuri uusiutumisen riski: OT 47 %, tav. ei ilmoiteta. OT vähentää SS-hoitoa 27 %.	OT 3 975 USD Liitännäislääkehoito ja haittavaikutusten hoitokustannukset vakuutusyhtiön tietokannasta, uusiutuneen taudin hoitokustannukset kirjallisuudesta	Herkkyysanalyysissä OT-testaus oli 81 %:n todennäköisyydellä kustannuksia säästävää. OT:n tuottama hyöty oli 0,162 QALYa/potilas: pienen riskin naisille 0,134 QALY:a (vähemmän SS-hoitoja ja niihin liittyviä komplikaatioita), suuren riskin naisille 0,027 QALY:a (vähemmän etäpesäkkeitä). Nettosäästö 1 160 USD potilasta kohti.	kyllä	Tutkijat saaneet rahoitusta testin valmistajalta.
Kondo 2011 Japani	Japanilaisen kohortti-tutkimuksen 480 potilasta, N-/+, ER+, HER2-/+ varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, SG	KVA/KUA, päätöspuu, Markovin malli, yhteiskunnan näkökulma (potilaat ja vakuutusjärjestelmä)	10 v	OT vähentää SS-hoitoa 39 → 33 % N- potilailla ja 41 → 33 % N-/N+ potilailla.	OT 4 500 USD Liitännäislääkehoidon, taudin seurannan, uusiutuneen taudin ja viimeisen elinvuoden hoidon kustannukset	OT kustannusvaikuttava molemmissa ryhmissä. N- rintasyövässä OT-ohjattu hoito tuotti 0,63 lisä-QALYa, ICER 3 848 USD/QALY. N-/+ rintasyövässä OT-ohjattu hoito tuotti 0,47 lisä-QALYa vs. SG, ICER 5 685 USD/QALY.	kyllä	
Vanderlaan 2011 USA	Hypoteettinen 2 miljoonan naisen kohortti, keski-ikä 62 v, vuosittain 175 naisella N+(1-3), ER+, HER2- varhaisvaiheen rintasyöpä, heistä 35:lle (20 %) OT-testi	OT, ei testiä	KVA/KUA, päätösanalyttinen malli, maksajan näkökulma	30 v	OT vähentää SS-hoitoa 71 → 54 % (≥ 65 v ad 49 %).	OT 3 975 USD Suorat kustannukset: liitännäislääkehoito, sen haittavaikutukset, uusiutuneen taudin ja viimeisen elinvuoden hoidon kustannukset	OT-testaus tuotti 0,127 QALYa/pt, nettosäästö 384 USD/pt vuosittain. 2 miljoonan kohortissa nettohyöty yhteensä 4,44 QALYa vuodessa ja nettosäästö 13 474 USD vuodessa. Herkkyysanalyysissä ICER < 20 000 USD/QALY.	kyllä	Tutkijat saaneet rahoitusta testin valmistajalta.
Bacchi 2010 Brasilia	Hypoteettinen 100 potilaan kohortti: N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, ei testiä	Kustannusanalyysi, haastattelututkimus brasilliaisille yksityissektorin onkologeille, maksajan näkökulma	1 v	Onkologien vastausten mukaan 84 % ko. ryhmän potilaista saisi SS-hoitoa ilman OT-testausta. Mallin oletuksen mukaan OT vähentää osuuden 49 %:iin.	OT 2 294 USD Lääkehoito	Lääkehoidon kustannukset kasvaisivat T1-syöpiä hoidettaessa ja vähenisivät T > 2 cm syövässä; kokonaisuudessaan testaus säästäisi suoria lääkehoidon kustannuksia. 100 potilaan lääkehoidossa säästyy vuodessa 79 000 USD, nettosäästö 33 000 USD. Herkkyysanalyysin mukaan kustannuksia säästyy, vaikka SS-hoidon hinta laskisi 30 %. Sama säästö T1-potilaiden ryhmässä edellyttäisi OT:n hinnan laskevan 46 %.	kyllä	

TAULUKKO 5.

Taloudelliset julkaisut MammaPrint- ja OncoTypeDX-testeistä. Lyhenneluettelo erillisenä liitteenä ennen taulukoita.

Tutkimus, julkaisu vuosi, maa	Potilaiden määrä, ikä, rintasyövän tyyppi	Vertailussa käytetyt testit	Menetelmä: BVA, KVA, KUA, mallinnos, kustannusanalyysi, käytetty näkökulma	Arvion aikaväli	Testituloksen vaikutus potilaiden riskiryhmään ja hoitojakamaan	Kustannukset (testin hinta, muut huomioon otetut kustannukset)	Tulokset	Puoltaa MP/OT-testausta, kyllä/ei	Kommentit, tutkimuksen rajoitukset
Klang 2010 Israel, USA	368 potilaan todellinen kohortti israelilaisen vakuutusorganisaation rekisteristä, keski-ikä 57 v (29-81 v), N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä, 313 potilaasta saatiin tieto OT:n vaikutuksesta hoidon valintaan	OT, ei testiä	KVA/KUA, Markovin malli, terveydenhuollon maksajan näkökulma	30 v tai jäljellä oleva elinaika	OT-tuloksen vaikutus SS-hoitoon kliinispatologiseen arvioon perustuvissa riskiryhmissä: pieni riski 50 → 0 %, keski-suuri 51 → 33 %, suuri riski 85 → 93 %. Alkuperäinen hoito-suunnitelma muuttui 40 %:lla, SS jäi pois 34 %:lla.	OT 3 460 USD Lääke- ja muu hoito, taudin uusiutuminen	Hoidon kokonaiskustannukset nousevat 1 828 USD/potilas. OT:n käytöllä yhden potilaan saavuttama QALY-lisäys 0,170 v, ICER 10 770 USD/QALY. Herkkyysanalyysin mukaan tuloksiin eniten vaikuttavia muuttujia ovat suhteellisen uusiutumisen riskin muutokset matalan ja keski-suuren riskin ryhmissä ja haittatapahtumien kustannukset.	kyllä	
Tsoi 2010 Kanada	Hypoteettinen kohortti: 50-v. naiset, N-, ER+, HER2- varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, AO	KVA/KUA, Markovin malli, terveydenhuollon maksajan näkökulma	jäljellä oleva elinaika (max 100-vuotiaaksi)	OT-tuloksen vaikutus riskiryhmien jakaumaan: pieni riski 53 → 32 %, keski-suuri/suuri 47 → 29%. Keski-suuren ja suuren riskin potilaat samassa ryhmässä, kaikille SS-hoito.	OT 3 650 CAD Lääke- ja muu hoito, taudin uusiutuminen	OT-ryhmässä 50-v potilaan koko elinajalle arvioitu QALY-lisäys 0,065 vuotta 4 102 CAD kustannuksin, ICER 63 064 CAD/QALY verrattuna AO-ohjattuun hoitoon. Testin käyttö näyttää olevan kustannusvaikuttavaa Kanadan terveydenhuollon näkökulmasta. Herkkyysanalyysin mukaan tulokset ovat herkkiä riskiluokituksen ja taudin uusiutumisen muutoksille.	kyllä	
Cosler 2009 USA	Hypoteettinen 1 000 potilaan kohortti: N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, ei testiä	KVA/KUA, Markovin malli, Monte Carlo -simulaatio, näkökulmaa ei mainita	20 v (herkkyys-analyysi 5-30 v)	Suuri tai keski-suuri uusiutumisen riski: OT 46 %. Keski-suuren ja suuren riskin potilaat samassa ryhmässä, kaikille SS-hoito. Mallissa verrataan OT-tulokseen perustuvaa hoitovalintaa kahteen vaihtoehtoon: kaikille pelkkä TAM tai TAM + SS.	OT 3 460 USD Liitännäislääkehoidon lääkekulut, taudin uusiutuminen	OT-hoitostrategian LYS 2,2 ja ICER 1 944 USD/LYS verrattuna pelkkä TAM. Verrattuna TAM + SS yhdistelmään LYS sama ja ICER 3 385 USD/LYS. OT-perusteinen hoitostrategia on kustannusvaikuttavampaa kuin empiirinen lääkehoito ja kustannus/LYS pienempi kaikilla mallin oletuksilla. Kustannusvaikuttavuus paranee käytettäessä kalliimpia tai toksisempia lääkkeitä ja heikkenee potilaiden iän noustessa.	kyllä	
Kondo 2008 Japani	Hypoteettinen kohortti: 55-v. naiset, N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, NCCN, SG	KVA/KUA, BVA, Markovin malli, päätöspuu, yhteiskunnan näkökulma	jäljellä oleva elinaika	OT-tuloksen vaikutus SS-hoitoa saavien osuuteen: NCCN vs. OT 92 → 49 %, SG vs OT 75 → 49 %. Keski-suuren ja suuren riskin potilaat samassa ryhmässä, kaikille SS-hoito.	OT 3 913 USD Kaikki suorat hoitoon liittyvät kustannukset	ICER 26 065 USD/QALY vs. NCCN-hoitosuositus ja 10 774 USD/QALY vs. SG. Budjettivaikutus 23-28 milj. USD/vuosi. OT:n rutiinikäyttö arvioidaan kustannusvaikuttavaksi.	kyllä	
Lyman 2007 USA	Hypoteettinen kohortti: N-, ER+ varhaisvaiheen rintasyöpä	OT, ei testiä	KVA/KUA, Markovin malli, yhteiskunnan näkökulma	20 v (herkkyys-analyysi 5-30 v)	Suuri tai keski-suuri uusiutumisen riski: OT 46 %. Keski-suuren ja suuren riskin potilaat samassa ryhmässä, kaikille SS-hoito. Mallissa verrataan OT-tulokseen perustuvaa hoitovalintaa kahteen vaihtoehtoon: kaikille pelkkä TAM tai TAM + SS.	OT 3 460 USD Lääke- ja muut syövän hoidon kustannukset	OT-ohjatun hoitostrategian LYS 2,2 v/potilas vs. TAM ja sama vs. TAM + SS. ICER 1 944 USD/LYS vs. TAM. Nettosäästö 2 256 USD/potilas vs. TAM + SS.	kyllä	Tutkijat saaneet rahoitusta testin valmistajalta.

LIITETAULUKKO 6.

Meneillään olevat satunnaistetut tutkimukset ClinicalTrials.gov-rekisteristä.

	MammaPrint	OncoType DX
Tutkimuksen nimi	Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy, MINDACT http://www.eortc.be/services/unit/mindact/MINDACT_websiteii.asp	The Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx), TAILORx http://www.cancer.gov/clinicaltrials/noteworthy-trials/tailorx
Potilasryhmä	ikä 18–70 v	ikä 18–75 v
Rintasyövän tyyppi	HR+, N+(1-3)	ER+/PR+, HER2/neu-, N0
Tavoite-n	6 000	11 248
Tutkimusvuodet	2006–2019, seuranta 7 v + 15 v	2006–2014, seuranta 5/10 v + 20 v
Maat	Euroopan 9 maata	USA, Kanada
Menetelmä	Testi kaikille, prospektiivinen seuranta, hoitovalinta osittain satunnaistettu testin perusteella. Vertailumenetelmänä kliinispatologiset kriteerit (Adjuvant Online). Faasin III lääketutkimus. Kolme hoitoryhmää perustuen diagnostisten testien (MammaPrint vs. kliinispatologiset kriteerit) antamaan ennusteeseen taudin uusiutumiskististä: high-high, high-low / low-high, low-low. Keskimäinen ryhmä (epäyhtenevä tulos) satunnaistetaan lääkehoidon osalta, liitännäishoitona on joko hormonihoito ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä tai pelkkä hormonihoito.	Testi kaikille, prospektiivinen seuranta, hoitovalinta osittain satunnaistettu testin perusteella. Vertailumenetelmänä kliinispatologiset kriteerit. Faasin III lääketutkimus. Kolme hoitoryhmää Oncotype DX -tuloksen perusteella: recurrence score < 11, 11–25, >25. Keskimäinen ryhmä satunnaistetaan lääkehoidon osalta, liitännäishoitona on joko hormonihoito ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä tai pelkkä hormonihoito.
Kommentit	TRANSBIG-tutkijaverkosto koordinoi, EORTC sponsoroi.	ECOG tutkijaverkosto koordinoi, NCI/NIH sponsoroi.
TRANSBIG	Translating molecular knowledge into early breast cancer management: building on the breast International Group (BIG) network for improved treatment tailoring	
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
NCI/NIH	National Cancer Institute / U.S. National Institutes of Health	