

ارزیابی سریع فناوری انکوتایپ در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه

فریماه رحیمی^۱، مهرداد زینلیان^۲، رضا رضایتمند^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

چکیده

تاریخ ارسال: ۱۴۰۰/۳/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۷/۱۴

* نویسنده مسئول:

reza.rezayatmand@gmail.com

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان است که این بیماران در مراحل اولیه تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند و در صورت عدم دریافت شیمی‌درمانی خطر بازگشت بیماری در سال‌های پیش‌رو افزایش می‌یابد. از این‌رو، روش‌های شناسایی و انتخاب بیماران که بیشترین منفعت را از شیمی‌درمانی دریافت کنند، بسیار مهم است. تست انکوتایپ یکی از ابزارهای تشخیص پیش‌آگهی است که احتمال بازگشت سرطان پستان و نیز میزان بازدهی شیمی‌درمانی را پیش‌بینی می‌نماید. با توجه به نوین بودن این تست و هزینه بالا استفاده از آن، انجام مطالعه ارزیابی فناوری سلامت به منظور مشخص شدن اثربخشی و اثرات اقتصادی آن ضروری به نظر می‌رسد.

روش بررسی: این مطالعه بر مبنای ارزیابی سریع فناوری به بررسی استفاده از انکوتایپ در تشخیص پیش‌آگهی سرطان پستان در مقایسه با روش‌های جایگزین، از نظر اثربخشی و پیامدهای اقتصادی می‌پردازد. این مرور با جستجو در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Cochrane انجام شده و در جستجوی مقالات، تنها از مطالعات کاربرد تست انکوتایپ در سرطان پستان استفاده شده است.

یافته‌ها: نتایج بررسی ۳۲ مطالعه نشان داد که تفاوت چندانی در اثربخشی تست Oncotype در مقایسه با سایر تست‌ها گزارش نشده؛ ولی در مقایسه با درمان استاندارد (بدون تست)، این تفاوت‌ها چشمگیر بوده است. همچنین در صورتی که Oncotype تنها برای افراد دارای رژیم شیمی‌درمانی اعمال شود، به احتمال زیاد منجر به کاهش هزینه‌ها می‌شود ولی در صورتی که برای همه افراد اعمال شود، نتیجه آن به تعداد افرادی که رژیم درمانی آن‌ها از هورمون‌درمانی به شیمی‌درمانی و برعکس تغییر می‌یابد، بستگی خواهد داشت.

نتیجه‌گیری: هرچند نتایج حاصل از این مطالعه برای سیاست‌گذاران و درمانگران کمک‌کننده است، ولی بهتر است بر اساس نتایج اثربخشی و هزینه‌ای در ایران، تصمیم‌گیری شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، انکوتایپ، ارزیابی سریع فناوری

مقدمه

تست انکوتایپ (Oncotype DX) در بیماران مبتلا به مرحله اولیه سرطان پستان N^- و ER^+ این اطمینان را ایجاد می‌کند که بیماران در معرض خطر بیشتر عود، شیمی‌درمانی را دریافت نمایند، در عین حال بیماران با ریسک کمتر، از عوارض جانبی ناشی از این درمان که بقا و کیفیت زندگی آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد، رهایی یابند (۷). تست انکوتایپ در سال ۲۰۰۴ معرفی شد و در مدت کوتاهی پس از آن در بالین به کار گرفته شد (۸). این تست، یک آزمایش غیرتهاجمی محسوب می‌شود که با اندازه‌گیری میزان بیان ۲۱ ژن درگیر در سرطان پستان (۱۶ ژن سرطان و ۵ ژن کنترل) در نمونه تومور بیمار، احتمال عود و پیشرفت سرطان و پاسخ به درمان را نشان می‌دهد (۹).

با توجه به وضعیت اجتماعی-اقتصادی ایران و نقش مهم زنان به عنوان مادران از یک طرف و هزینه‌های بالای شیمی‌درمانی از سوی دیگر، این ضرورت وجود خواهد داشت که تجربه به‌کارگیری تست انکوتایپ در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه در سایر کشورها، از نظر اثربخشی و نیز پیامدهای اقتصادی مورد ارزیابی قرار گیرد تا پیش زمینه‌ای برای مطالعات لازم در زمینه به‌کارگیری این تست در ایران شود.

مواد و روش‌ها

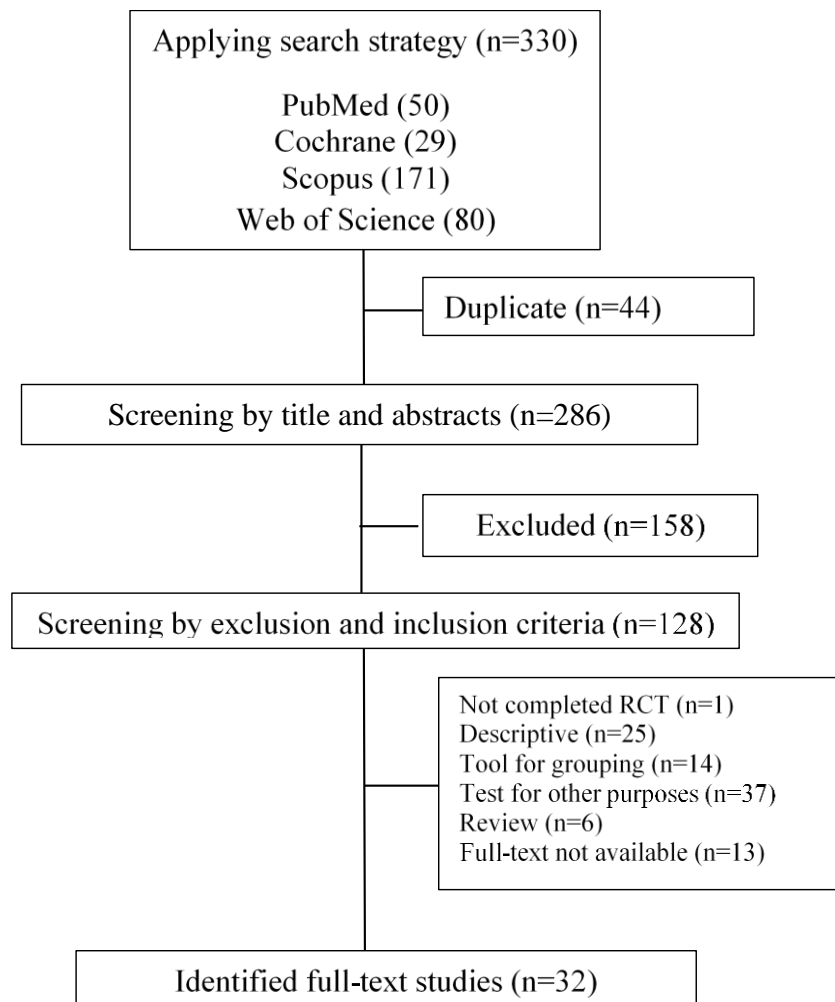
این مطالعه بر مبنای ارزیابی سریع فناوری به بررسی استفاده از فناوری انکوتایپ در تشخیص پیش‌آگهی سرطان پستان در مقایسه با روش‌های جایگزین، از نظر اثربخشی و پیامدهای اقتصادی می‌پردازد. برای پاسخ به سوال «آیا استفاده از فناوری تشخیصی انکوتایپ در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه نسبت به جایگزین‌های تشخیصی اثربخش‌تر/ هزینه- اثربخش‌تر است؟»، روش‌های جستجوی متون، غربالگری متون، معیارهای دقیق ورود یا خروج مطالعات، نحوه استخراج داده‌ها و تجزیه و تحلیل یافته‌ها به صورت دقیق تنظیم گردید و بر اساس آن‌ها جستجو صورت گرفت.

این مرور با جستجو در پایگاه‌های علمی معتبر PubMed، Scopus، web of science، Cochrane و در ارتباط با کلمات Breast cancer، Oncotype و Treatment Outcome -safety-effectiveness و نیز واژه‌های معادل

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی متداول در زنان (۱) و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است (۲). در دهه‌های گذشته، میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش چشمگیری داشته است که به علت عواملی مانند غربالگری اولیه، آگاهی و درمان‌های کمکی (adjuvant) بوده است (۳). استفاده گسترده از شیمی‌درمانی کمکی در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مرحله اولیه با گره لنفی منفی (N^-) و گیرنده استروژن مثبت (ER^+)، منجر به کاهش مرگ و میر مرتبط با سرطان پستان شده که این کاهش خطر مطلق بین ۵ تا ۱۵ درصد تخمین زده شده است (۱). با این وجود، بیماری سرطان پستان در حال تبدیل شدن به یک چالش برای اقتصاد سلامت در کشورهای کم درآمد و با درآمد متوسط مانند ایران است که با پیرشدن جمعیت و تغییر سبک زندگی و صنعتی شدن روبرو می‌باشند (۴). انجام شیمی‌درمانی برای بیماران، هزینه‌های بالایی را به سیستم درمانی وارد می‌کند که طبق مطالعات انجام شده، پروتکل‌های مختلف شیمی‌درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان پستان بین ۱۲۲ تا ۸۹۷۲۲ دلار هزینه داشته است (۵). از همین رو، شناسایی و انتخاب بیمارانی که بیشترین منفعت را از شیمی‌درمانی دریافت کنند، برای کاهش ارائه درمان‌های سیتوتوکسیک غیرضروری و عوارض جانبی مرتبط با آن بسیار مهم می‌باشد (۱). پیشرفت‌های اخیر در زمینه توسعه روش‌های تشخیصی ژنوم منجر به انتخاب مطلوب بیماران نیازمند دریافت شیمی‌درمانی کمکی شده است (۳). تست‌های مولکولی به سرعت در حال کاربردی شدن در مدیریت درمان سرطان نزد درمانگران است که می‌توان آن‌ها را در دو دسته تقسیم‌بندی نمود (۶): تست‌های مبتنی بر بیان ژن مانند: MammaPrint و Oncotype DX و تست‌های مبتنی بر ایمونوهیستوشیمی و بررسی بیان پروتئین مانند: IHC4 و Mammostrat. از آنجایی که کاربرد تست‌های ژنومی در پیش‌بینی پاسخ به درمان رژیم‌های شیمی‌درمانی در کنار تعیین پیش‌آگهی بیماری، در مقایسه با تست‌های مولکولی که تنها پیش‌آگهی بیماری را تعیین می‌کنند، در مدیریت بیماری ارزش بیشتری دارد، امروزه توجه به تست‌های ژنومیک در درمان هدفمند سرطان، جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده است (۳). به‌کارگیری

۳ مقاله به صورت چکیده در کنفرانس ارائه شده بود)، ۳۷ مقاله به دلیل عدم ارتباط با موضوع و ۱ مقاله به علت تکمیل نشدن کارآزمایی بالینی حذف شدند. همچنین ۱۴ مقاله‌ای که تنها برای گروه‌بندی افراد از این تست استفاده شده بودند یا ۲۵ مقاله‌ای که تنها به توصیف تست‌ها پرداخته بودند، نیز از مطالعه حذف شدند. در نهایت تعداد ۳۲ مطالعه به دست آمد. نمودار شماره ۱، جزئیات فرآیند انتخاب مقالات را نشان می‌دهد. اطلاعات مقالات بازرایی شده در جدول ۱ خلاصه شده است.

آن‌ها در دسامبر ۲۰۱۸ انجام شده است. در جستجوی مقالات، تنها مطالعاتی که در زمینه کاربرد تست انکوتایپ در سرطان پستان در مقایسه با سایر ابزارها با یا بدون بازوی مقایسه در حوزه‌های اثربخشی و ارزیابی اقتصادی به زبان انگلیسی و به صورت paper Article و یا Clinical trials بوده‌اند وارد شد. در این پایگاه‌ها در مجموع به ۱۲۸ مقاله غیرتکراری دست یافتیم که از بین مقالات مرتبط با پژوهش با اعمال معیارهای ورود و خروج، ۶ مقاله به دلیل عدم اصیل بودن مقاله، ۱۳ مقاله به دلیل عدم دسترسی به متن کامل (از این تعداد ۳ مقاله فقط چکیده آن به زبان انگلیسی بود و



نمودار ۱: مقالات بازرایی شده براساس استراتژی جستجو

جدول ۱: شرح مختصری از مقالات وارد شده به مطالعه

کشور	نوع و روش گروه جایگزین	نوع و روش گروه مداخله	نوع مطالعه	اطلاعات مطالعه	مدت	هدف از انجام مطالعه	مطالعه
چین	Oncotype, AOL, NPI, St. Gallen, Veridex, and MammaPrint	41-gene signature	کوهورت گذشته‌نگر	۱۹۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان با تومورهای گره منفی	۳۰ ماه	بررسی توانایی یک پروتکل ۴۱ ژن از سلول‌های بنیادی سرطان پستان (BCSC) برای برآورد خطر متاستاز و بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان و مقایسه این نتایج با سایر تست‌های متداول	(۱۰)
آلمان	مراقبت استاندارد	Oncotype DX MammaPrint, Prosigna and EndoPredict (EPclin)	گذشته‌نگر	۲۰ هزار زن مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با گیرنده استروژن مثبت، HER2 منفی، ۰ تا ۳ گره لنفی مثبت	۱ سال	ارزیابی اثر بودجه ای تست‌های بیان ژن	(۱۱)
ایالات متحده	مراقبت استاندارد	Oncotype DX	مدل شبیه سازی شده گذشته‌نگر	بیماران ۴۰ تا ۷۹ ساله مبتلا به سرطان پستان در مراحل I یا IIA ER-positive, HER2-negative	۲۵ سال	مقایسه هزینه اثربخشی تست Oncotype DX در مقایسه با درمان رایج (بدون تست)	(۱۲)
ایالات متحده	MammaPrint	Oncotype DX	کوهورت گذشته‌نگر	۱۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان با گره لنفاوی منفی و گیرنده استروژن مثبت	۱۰ سال	ارزیابی هزینه اثربخشی تصمیم به درمان ناشی از دو تست Oncotype DX و MammaPrint	(۱۳)
ایالات متحده	Oncotype DX	MammaPrint	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران خانم مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با گره لنفاوی منفی و گیرنده استروژن مثبت	۱۰ سال	مقایسه هزینه اثربخشی تست‌های Oncotype DX® و Mammostrat	(۱۴)
اسپانیا	Adjuvant! Online (online algorithm), Oncotype DX	MammaPrint	کوهورت گذشته‌نگر	زنان ۶۰ ساله مبتلا به سرطان پستان با LN-negative, ER-positive, HER2-negative	۴۰ سال	مقایسه هزینه اثربخشی الگوریتم آنلاین به تنهایی یا به همراه تست‌های Oncotype DX, MammaPrint	(۱۵)
هلند	St. Gallen (SG) or Adjuvant Online (AO)	Oncotype MammaPrint	گذشته‌نگر	بیماران مبتلا به سرطان پستان اولیه با گره لنفاوی منفی	۲۰ ساله	ارزیابی اثربخشی، هزینه و هزینه اثربخشی تست‌ها	(۱۶)
بریتانیا	مراقبت استاندارد شامل شیمی‌درمانی و درمان هورمونی	Oncotype DX MammaPrint ProsignaTM MammaTyper IHC4 IHC4-AQUA	HTA	۳۰۰ بیمار خانم بالای ۴۰ سال در مراحل اولیه با ER-positive, HER2-negative و pN1-2 OR pN0 and pT >30mm	۱ سال	ارزیابی اقتصادی عملکرد تست‌های چند ژن	(۱۷)
بریتانیا	مراقبت استاندارد (شیمی‌درمانی)	Oncotype DX MammaPrint ProsignaTM MammaTyper IHC4 IHC4-AQUA	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران خانم مبتلا به سرطان پستان با گیرنده استروژن مثبت و گره لنفاوی مثبت یا اندازه تومور بزرگتر از ۳۰mm	طول زندگی	تجزیه تحلیل اقتصادی برای تایید ارزش تست‌ها و کمک به اولویت‌بندی بین تست‌ها	(۱۸)
بریتانیا	مراقبت استاندارد	Oncotype DX	گذشته‌نگر	۱۴۶ خانم مبتلا به سرطان پستان با میانگین سنی ۶۰/۵۵ سال با node-negative or pN1mi, ER-positive	۶ ماه	ارزیابی هزینه اثربخشی تست Oncotype DX و تاثیر آن بر تصمیم‌گیری بیماران	(۱۹)
سوئیس	مراقبت استاندارد	Oncotype DX	کوهورت آینده‌نگر	۲۲۲ بیمار خانم در مراحل اولیه با ER-positive, HER2-negative (local pathology) pN0 or pN1a (1-3 positive nodes)	۱ سال	ارزیابی تاثیر نمره RS به‌دست آمده از تست Oncotype بر رژیم درمان	(۲۰)
اسپانیا (Basque)	مراقبت استاندارد	Oncotype DX	آنالیز اثر بودجه‌ای	۴۰۱ بیمار - pT1-early-stage T2), hormone receptor (HR) + / HER2 negative and node negative (pN0) or pN1mi	-	ارزیابی اثر بودجه‌ای به کارگیری تست Oncotype برای درمان سرطان پستان	(۲۱)
ایالات متحده	DCIS	۵ استراتژی درمانی بر اساس Score	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران خانم ۶۰ ساله	۱۰ سال	بررسی هزینه اثربخشی استراتژی‌های مختلف درمانی براساس Oncotype	(۲۲)

(1) no testing, no RT;
 (2) no testing, RT only for cohort 2;
 (3) no RT for low-grade DCIS, test for intermediate- and high-grade DCIS, RT for intermediate- or high-risk scores;
 (4) test all, RT for intermediate- or high-risk scores;
 (5) no testing, RT for all.

DCIS Score به منظور انتخاب درمان در بیماران

کانادا	Adjuvant! Online program (AOL)	Oncotype DX	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران خانم ۵۰ ساله با NL منفی و HR مثبت	طول زندگی	مقایسه هزینه اثربخشی تست recurrence score (RS) و Adjuvant! Online program (AOL)	(۲۳)
مکزیک	مراقبت استاندارد	21-gene assay	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران خانم در مراحل اولیه بیماری با HR مثبت، Node منفی و یا بالای ۳ گره مثبت	۴۰ سال	ارزیابی هزینه اثربخشی تست 21-gene به مثابه راهنمای به کارگیری شیمی‌درمانی کمکی	(۲۴)
کانادا	مراقبت استاندارد در دو گروه بیماران N+ و N-	Oncotype DX	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران خانم با میانگین سنی ۵۰	۲۵ سال	ارزیابی هزینه مطلوبیت تست Oncotype DX	(۲۵)
ایالات متحده	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical guidelines	Oncotype (RS)	کوهورت گذشته‌نگر	۶۶۸ بیمار در مراحل اولیه با NL-ER+	۱۰ سال	ارزیابی اقتصادی RS در افراد دریافت کننده tamoxifen بر اساس تست پیش‌بینی کننده بقای بدون عود	(۲۶)
ژاپن	NCCN guideline St Gallen	Oncotype	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران خانم مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با LN-ER+	بیش از ۱۰ سال	ارزیابی هزینه اثربخشی و اثر بودجه‌ای تست Oncotype در مقایسه با راهنماهای درمانی موجود	(۲۷)
ژاپن	St Gallen	Oncotype	کوهورت گذشته‌نگر	55 بیمار خانم مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با LN-/+ER+	بیش از ۱۰ سال	ارزیابی هزینه اثربخشی تست 21-gene RT-PCR در دو گروه LN منفی و مثبت برای وارد شدن به بسته بیمه سلامت ژاپن	(۲۸)
فرانسه	مراقبت استاندارد	Oncotype	گذشته‌نگر	۱۰۶ بیمار خانم میانگین سنی ۵۲/۲ سال در مراحل اولیه سرطان پستان با ER+, HER2-	۳۰ سال	ارزیابی هزینه اثربخشی تست Oncotype DX از دیدگاه اجتماعی و بیمه ملی	(۲۹)
بریتانیا	مراقبت استاندارد	Oncotype	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران ۶۰ ساله مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با LN-ER+	۴۰ سال	ارزیابی هزینه مطلوبیت استفاده از تست Oncotype در مقایسه با شیمی‌درمانی برای همه افراد واجد شرایط	(۳۰)
استرالیا	مراقبت استاندارد	Oncotype	مقایسه قبل و بعد	۱۵۱ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با HR+, HER2-	۱ سال	تاثیر Oncotype بر رژیم درمان adjuvant	(۳۱)
امارات	-	Oncotype	مقایسه قبل و بعد	۴۷ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان با ER+ و N-	۳ سال	تاثیر Oncotype بر استفاده از درمان adjuvant	(۳۲)
ژاپن	-	Oncotype	مقایسه قبل و بعد	۱۴۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با ER+ و TI-3 N0-Imi M0	-	تاثیر نتایج تست Oncotype بر تصمیمات درمانی	(۳۳)
ژاپن	-	Oncotype	مقایسه قبل و بعد	۶۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با ER+, HER2-	-	تاثیر نتایج تست Oncotype بر تصمیمات درمانی	(۳۴)
هلند	مراقبت استاندارد	Oncotype	کوهورت گذشته‌نگر	بیماران خانم ۶۰ ساله	۳۰ سال	ارزیابی هزینه اثربخشی تست Oncotype	(۳۵)
اسپانیا	مراقبت استاندارد	Oncotype	گذشته‌نگر	بیماران خانم با میانگین سنی 57 و ER+, HER2-	۳ سال	ارزیابی هزینه مطلوبیت تست Oncotype DX به منظور تصمیم‌گیری در مورد انجام شیمی‌درمانی	(۳۶)
فرانسه	-	Oncotype	مقایسه قبل و بعد	۹۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان	۱ سال	تاثیر نتایج تست Oncotype بر تصمیمات	(۳۷)

		درمانی adjuvant		در مراحل اولیه با ER+, HER2- pN0 or pN1mi.		بعد		
ایالات متحده	مراقبت استاندارد	Oncotype	گذشته‌نگر	۲۲۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان کمتر از ۷۰ سال با LN-, HR+, -HER2	۶ ماه	Oncotype تست	محاسبه ارزش واقعی تست Oncotype	(۳۸)
چین	مراقبت استاندارد	Oncotype	گذشته‌نگر	۱۰۴ بیمار خانم با میانگین سنی ۴۹/۸ در مراحل اولیه سرطان پستان با ER+	طول زندگی	Oncotype تست	ارزیابی هزینه اثربخشی تست Oncotype	(۳۹)
آلمان	مراقبت استاندارد	Oncotype	گذشته‌نگر	بیماران خانم با میانگین سنی ۵۶/۳ در مراحل اولیه سرطان پستان با ER+ و HER+ و N- و یا N+>3	۳۰ سال	Oncotype تست	ارزیابی هزینه اثربخشی تست Oncotype به منظور تصمیم‌گیری در مورد انجام شیمی‌درمانی	(۴۰)
فلسطین اشغالی	مراقبت استاندارد	Oncotype	گذشته‌نگر	زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه با ER+ LN-	۳۰ سال	Oncotype تست	تعیین تغییرات واقعی در تصمیم‌گیری درمانی و پیامدهای اقتصادی استفاده از Oncotype	(۴۱)

یافته‌ها

مطالعات در دو بخش اثربخشی و اقتصادی مورد ارزیابی قرار گرفتند، در ادامه تنها به جنبه‌های اثربخشی و اقتصادی آن پرداخته می‌شود:

اثربخشی

به طور کلی براساس مقالات مختلف می‌توان اثربخشی تست انکو تایپ را با معیارهای زیر سنجش نمود:

• تغییر در رژیم درمانی

از بین مطالعات مورد بررسی تنها در دو مطالعه به تغییر در رژیم درمانی با استفاده از انکو تایپ در مقایسه با سایر تست‌های مولکولی پرداخته شده است. در مطالعه Lux و همکاران، از بین ۲۰ هزار زن مبتلا به سرطان پستان در مراحل I یا IIA با ER-positive, HER2- negative که درمان شیمی‌درمانی برای آن‌ها تجویز شده بود، با انجام تست‌های مولکولی، ۳۳٪ با Oncotype DX، ۳۴/۸٪ با MammaPrint، ۱۱/۱٪ با Prosigna و ۴۴/۳٪ با EndoPredict از انجام شیمی‌درمانی رهایی یافتند. از طرف دیگر، برای آن دسته از افرادی که تنها هورمون درمانی تجویز شده بود، انجام تست‌های مولکولی منجر به اضافه شدن شیمی‌درمانی به ترتیب برای ۲۵/۲٪، ۲۴/۴٪، ۱۴/۴٪ و ۳۱/۸٪ با استفاده از تست‌های Oncotype DX، MammaPrint، Prosigna و EndoPredict شده‌اند (۱۱). همچنین در مطالعه‌ای بر روی زنان ۶۰ ساله اسپانیایی مبتلا به سرطان پستان با گره لنفاوی منفی و گیرنده استروژن مثبت مشخص گردید که MammaPrint باعث کاهش ۲۵/۳ درصدی در

ارجاعات برای شیمی‌درمانی نسبت به OA^۱ و ۱۹/۷ درصدی نسبت به Oncotype. شده است (۱۵). در مطالعات دیگر تنها به بررسی تغییر در رژیم درمان با استفاده از تست Oncotype در مقایسه با درمان استاندارد (عدم انجام نمایه بیان ژن) پرداخته شده بود که در جدول ۲ خلاصه شده‌اند:

• امید به زندگی و بقا

یکی دیگر از شاخص‌هایی که به عنوان اثربخشی تست‌های نمایه بیان ژن در مطالعات به کار رفته است، پارامترهای مبتنی بر بقا و امید به زندگی است.

Zhi-Qiang Yin و همکاران (۲۰۱۴)، در مقایسه ۴۱- gene signature با تست‌های: Oncotype، AOL، NPI، St. Gallen، Veridex و MammaPrint بیان نمودند که ۴۱- gene signature و Oncotype نسبت به سایر تست‌ها پیش‌آگهی قوی‌تری در پیش‌بینی بقای کلی (OS^۲) و (DMFS^۳) در گروه با بیان ژن بالاتر داشته‌اند (۱۰).

همچنین در مطالعه‌ای دیگر، درصد زنده ماندن ۱۰ ساله بدون عود^۴ به طور متوسط برای افرادی که شیمی‌درمانی داشته‌اند، ۵۹/۸٪ تخمین زده شده است.

¹ Adjuvant! Online (Online Algorithm)

² Overall Survival

³ Distant Metastasis-Free Survival

⁴ 10-Years Recurrence-Free Survival

جدول ۲: تغییر در رژیم درمانی افراد در مطالعات مختلف در اثر به کارگیری تست انکو تایپ در مقایسه با درمان استاندارد

مطالعه	کشور	نوع سرطان	میانگین یا دامنه سنی	نتایج
(۱۹)	بریتانیا	N- or pN1mi, ER+	۶۰/۵۵	از بین ۱۴۲ بیماری که تست Oncotype برای آن‌ها انجام شده، در گروه با ریسک کم، از بین ۱۸/۳٪ از افراد دارای رژیم شیمی‌درمانی، تنها ۲/۱٪ با انجام تست نیز برای شیمی‌درمانی پیشنهاد شدند. ولی در گروه‌های با ریسک متوسط افزایش از ۱۱/۳ به ۱۳/۴٪ و در گروه با ریسک بالا، تغییر از ۱۰/۶ به ۱۴/۸ درصد را شاهد بوده‌اند. در کل ۳۸ نفر (۲۶/۸٪) تغییر در رژیم شیمی‌درمانی داشته‌اند.
(۲۰)	سوئیس	- , HER2+ER pN0 or pN1a (1-3 positive nodes) (T1-T3)	۵۸	مطالعه روی ۲۲۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان نشان داد، تصمیم برای درمان براساس نمره ^۵ RS، باعث تغییر ۱۵ درصدی (۲۳ نفر از ۱۵۴ نفر) در گروه با ریسک کم (LR) و ۳۲ درصدی (۲۲ نفر از ۶۸ نفر) در گروه متوسط و زیاد (NLR) شده است. به این صورت که در گروه LR، ۵ نفر (۷/۴٪) از درمان HT به HT+CT و ۸۵۱ نفر (۴۴٪) از HT+CT به HT با توجه به نمره RS تغییر درمان یافتند و به طور مشابه در گروه NLR، ۳ نفر (۱/۶٪) از درمان HT به HT+CT و ۱۹ نفر (۴۰٪) از HT+CT به HT بر اساس RS منتقل شدند.
(۲۱)	اسپانیا	-HR + / HER2 and N- (pN0 or pN1mi (pT1-T2)	-	مطالعه بر روی ۴۰۱ بیمار نشان داد که تصمیم‌گیری در مورد درمان برای ۱۴۲ بیمار (۳۵/۴۱٪) با انجام تست Oncotype تغییر کرده است که از این تعداد، در ۱۳۳ مورد تغییر درمان از شیمی‌درمانی-هورمونی به درمان فقط درمان هورمونی رخ داده است.
(۲۴)	مکزیک	HR + , N- (1-3 positive nodes)	۵۵/۵	استفاده از تست Oncotype منجر به تغییر هورمون درمانی در سه گروه با ریسک کم، متوسط و زیاد از ۳۰/۵، ۱۶/۲ و ۸/۶ در حالت مراقبت معمول به ۵۲/۵، ۲۳/۷ و ۳/۰ و نیز تغییر رژیم هورمون درمانی و شیمی‌درمانی از ۲۳/۸، ۱۰/۵ و ۱۰/۵ درصد در درمان معمول به ۱/۸، ۳/۰ و ۱۶/۱ درصد شده است. در نتیجه حدود ۶۶٪ از بیمارانی که قبلاً رژیم شیمی‌درمانی داشتند به دریافت فقط هورمون درمانی توصیه شده‌اند و حدود ۱۰٪ از هورمون درمانی به هورمون درمانی و شیمی‌درمانی توصیه شده‌اند.
(۳۱)	استرالیا	HER2- HR+ , (T1-T3)	۵۶/۲	اطلاعات RS به‌دست آمده از تست Oncotype بر روی ۱۵۱ بیمار منجر به تغییر رژیم درمان برای ۲۴ بیمار با LN- (۲۴٪) و ۱۳ بیمار با LN+ (۲۶٪) شده است. تغییرات نسبی از درمان شیمیایی و هورمونی (CT +HT) به درمان هورمونی (HT) به طور معنی‌داری بیشتر از HT به CT +HT هم برای بیمارانی با LN- (۲۳٪ تفاوت) و هم برای بیمارانی با LN+ (۲۵٪ تفاوت) بوده است.
(۳۲)	امارات	N- و ER+ (T1-T3)	۴۸	نتایج RS منجر شد که ۱۳ بیمار (۲۷/۷٪) رژیم درمانی متفاوتی نسبت به رژیم اولیه درمان دریافت نمایند. از ۲۴ بیماری که قبل از تست رژیم هورمون درمانی داشتند، ۱ بیمار (۴/۲٪) پس از تست رژیم درمان شیمی‌درمانی دریافت کردند، همچنین از ۲۳ بیمار که قبل از تست رژیم هورمون درمانی داشتند، بیش از نیمی از بیمارانی (۱۲ بیمار، ۵۲/۲٪) بعد از تست تنها درمان با اندوکرتین را دریافت کردند. به طور کلی، بعد از انجام تست، استفاده از شیمی‌درمانی از حدود ۴۸٪ به ۲۵/۵٪ کاهش یافته است.
(۳۳)	ژاپن	T1-3 و ER+ N0-1mi M0	۶۹-۱۸	رژیم درمانی قبل و بعد از تست Oncotype در ۳۴ بیمار از ۱۴۶ بیمار (۲۲/۳٪) تغییر داشته است. افزایش شدت CT در ۳ مورد و کاهش شدت در ۴ مورد و در مجموع ۸/۸٪ افراد رخ داده است. ۳ مورد تغییر رژیم از CT به CT +HT و ۲۴ مورد تغییر رژیم از CT +HT به CT وجود داشته است. در کل رژیم درمانی CT از ۵۲/۱٪ به ۳۷/۷٪ با کاهش مطلق ۱۴/۴ درصدی همراه بوده است. ۳۰٪ از پزشکان بیان نمودند که نتایج تست بر توصیه آن‌ها تأثیر داشته است.
(۳۴)	ژاپن	ER+, HER2-(T1-2N0-1M0)	۴۸	توصیه‌های درمانی برای ۲۰ بیمار (۳۱٪) پس از دریافت نتایج Oncotype DX تغییر یافته که ۱۶ مورد از این تغییرات (۸۰٪) در ارتباط با توصیه رژیم‌های کم شدت (درمان با شدت کمتر شیمی‌درمانی یا هورمون درمانی) بوده است.
(۳۵)	هلند	N- و ER+ (pN1 mic)	۶۰/۵۵	تست Oncotype DX منجر به تغییر قابل توجهی در توصیه‌های درمانی شده، که باعث استفاده کمتر CT ^۶ در بیمارانی که خطر به میزان ۱/۸/۶٪ و افزایش CT در بیمارانی متوسط و پر خطر، به ترتیب ۷/۵٪ و ۱/۸٪ شده است.
(۳۷)	فرانسه	ER+, HER2-pN0 or pN1mi.	۷۹-۳۰	توصیه‌های درمانی در ۳۷٪ از بیمارانی پس از تست Oncotype، به ویژه از درمان CT +HT به درمان HT، تغییر یافته. درصد بیمارانی توصیه شده برای شیمی‌درمانی نیز از ۵۲٪ قبل از انجام تست به ۲۵٪ پس از تست کاهش یافتند. همچنین از بین بیمارانی که در ابتدا رژیم شیمی‌درمانی گرفتند پس از دریافت نتایج RS، ۶۱٪ به درمان اندوکرتین

⁵ Recurrence Score⁶ Chemotherapy Treatment

توصیه شدند.			
۷۰-۴۰	LN-, HR+, -HER2)stage I or II(ایالات متحده	(۳۸)
۴۹/۸	LN- ER+ (stages 0, I, II, or IIIa)	چین	(۳۹)
۵۷	ER+ LN- (T1-T3)	فلسطین اشغالی	(۴۱)

می‌شود. این نکته در مطالعات مختلف مورد توجه قرار گرفته است که به عنوان صرفه‌جویی در هزینه‌ها و یا افزایش هزینه‌های درمان به آن پرداخته‌اند.

در سال ۲۰۱۶ در آلمان، هزینه سالانه پزشکی و غیر پزشکی شیمی‌درمانی برای مبتلایان به سرطان پستان به مبلغ ۱۹۰۰۳ یورو برای پرداخت کنندگان مراقبت‌های بهداشتی و ۸۴/۴۱۲ یورو برای جامعه محاسبه شده است. برای ۲۰۰۰۰ خانم مبتلا به سرطان پستان استفاده از Oncotype DX با صرفه‌جویی ۵/۹ میلیون یورو از منظر پرداخت کننده و ۲۵۳ میلیون یورو از دیدگاه جامعه در یک سال همراه بوده است که برای هر نفر، صرفه‌جویی در هزینه‌ها به ترتیب ۲۹۶ و ۱۲۶۵۶ یورو از دو دیدگاه بوده است. تمام تست‌های دیگر با افزایش هزینه‌ها در مقایسه با مراقبت‌های استاندارد مرتبط بودند. مثلاً استفاده از MammaPrint منجر به هزینه اضافی ۶۷/۱ میلیون یورویی از دیدگاه پرداخت کننده و ۹۱/۴ میلیون یورویی از دیدگاه جامعه (برای هر زن، هزینه‌های اضافی ۳۳۵۴ و ۴۵۷۰ یورو) شده بود. همچنین، استفاده از Prosigna با هزینه‌های اضافی ۹۰/۶ و ۲۰۳ میلیون یورو از دیدگاه پرداخت کننده و جامعه همراه بوده است. به طور مشابه، استفاده از EndoPredict با هزینه‌های اضافی ۳۸/۶ و ۴۷/۳ میلیون یورویی از دیدگاه پرداخت کننده و جامعه (برای هر زن، ۱۹۲۸ و ۲۳۶۷ یورو از دو دیدگاه) محاسبه شده است.

در صورت استفاده از تست‌های مختلف، این احتمال در دو گروه با ریسک کم و زیاد به ترتیب برای استفاده از تست Oncotype ۶۰/۹٪ و ۵۴/۶٪، MammaPrint ۶۱/۶٪ و ۵۷/۰٪، Prosigna ۶۲/۴٪ و ۵۵/۹٪، MammaTyper ۶۱/۱٪ و ۵۷/۵٪، IHC4 ۶۰/۶٪ و ۵۸/۷٪، IHC4 ۶۰/۵٪ و ۵۸/۵٪، AQUA به‌دست آمده است (۱۸). سایر نتایج مطالعات در زمینه بقای افراد در جدول ۳ خلاصه شده است.

• **سال‌های زندگی تعدیل شده با کیفیت (QALY)**
در مطالعات مختلف بر اساس بازوی مقایسه‌ای در نظر گرفته شده QALY محاسبه شده برای انکوتایپ به شرح جدول ۴ بوده است.

• **قیمت واحد**
قیمت در نظر گرفته شده در مطالعات مختلف برای انجام تست Oncotype به شرح جدول ۵ است.

• **هزینه درمان**
منظور از هزینه‌های درمانی هزینه‌های تست ژن، هزینه‌های شیمی‌درمانی کمکی و سایر هزینه‌های مرتبط با شیمی‌درمانی (از جمله دارو، ویزیت انکولوژی و پایش عوارض جانبی)، هزینه درمان عود، هزینه‌های مرتبط با درمان عوارض جانبی و هزینه‌های مراقبت است. این هزینه‌ها در مطالعات مورد بررسی برای مقایسه هزینه تست انکوتایپ با گزینه جایگزین آن در نظر گرفته شده است. تغییر در درمان، به ویژه تغییر در شیمی‌درمانی با استفاده از تست انکوتایپ منجر به تغییر هزینه‌های درمان

جدول ۳: تغییر در پیش‌بینی بقا و امید به زندگی افراد در صورت به کارگیری تست انکوتایپ

مطالعه	تست ها	LYs ¹
(۱۵)	MammaPrint و Oncotype .Adjuvant! Online	۴/۳۸۳، ۴/۳۹۶ و ۴/۴۰۰ (۵ ساله) ۸/۸۰۷، ۸/۸۷۹ و ۸/۹۱۰ (۱۰ ساله) ۲۲/۶۸۸، ۲۳/۲۸۶ و ۲۳/۵۵۱ (طول عمر)
(۱۴)	Oncotype - Mammostrat	۷/۸۸۰ - ۷/۸۸۲ (افزایش ۰/۰۰۲)
(۲۳)	Oncotype - AOL	۱۳/۹۳۳ - ۱۳/۹۹۷ (افزایش ۰/۰۶۴)
(۱۶)	St. Gallen و MammaPrint .Oncotype	۱۴/۷۶، ۱۴/۶۱ و ۱۴/۰۴
(۲۷)	St Gallen و NCCN و Oncotype	۱۹/۸۹۵، ۱۹/۸۱۲ و ۱۹/۶۷۹
(۲۸)	St Gallen .Oncotype	۱۹/۸۹۵ و ۱۹/۸۱۲ (گروه LN منفی) ۱۹/۹۰۰ و ۱۹/۶۷۹ (گروه LN منفی و مثبت)
(۲۶)	NCCN .Oncotype	کاهش ۴/۲۱ سال بقای کلی
(۱۹)		۱۴/۸۹، ۱۴/۳ (افزایش ۰/۵۹)
(۲۴)		۸/۰۴۳، ۷/۹۷۶ (افزایش ۰/۰۶۸)
(۲۹)	Oncotype، درمان استاندارد	۱۴/۶۰، ۱۴/۴۲ (افزایش ۰/۱۸)
(۳۰)		۱۳/۵۲، ۱۳/۳۷ (افزایش ۰/۱۵)
(۴۰)		۱۷/۰۱، ۱۶/۹۴ (افزایش ۰/۰۶)

جدول ۴: تغییر در پیش‌بینی سال‌های زندگی تعدیل شده با کیفیت افراد در صورت به کارگیری تست انکوتایپ

مطالعه	تست ها	QALY
(۱۷)	IHC4 .MammaTyper .Prosigna .MammaPrint .Oncotype IHC4 و AQUA	۷/۸۷، ۷/۸۷، ۷/۸۸، ۷/۸۷، ۷/۸۷، ۷/۸۹
(۱۵)	MammaPrint, Oncotype .Adjuvant! Online	۳/۲۹۳، ۳/۳۰۹ و ۳/۳۱۴ (۵ ساله) ۶/۷۴۵، ۶/۸۱۸ و ۶/۸۴۹ (۱۰ ساله) ۱۷/۶۱۲، ۱۸/۱۳۱ و ۱۸/۳۵۷ (طول عمر)
(۱۳)	Oncotype - MammaPrint	۷/۴۶۱ - ۷/۳۶۴ (کاهش ۰/۰۹۷)
(۱۴)	Oncotype - Mammostrat	۷/۹۳۵ - ۷/۹۴۰ (افزایش ۰/۰۰۵)
(۲۳)	Oncotype - AOL	۱۳/۵۷۳ - ۱۳/۶۳۸ (افزایش ۰/۰۶۵)
(۱۶)	St. Gallen و MammaPrint .Oncotype	۱۱/۳۳، ۱۱/۴۱ و ۱۰/۴۱
(۲۷)	NCCN .Oncotype St Gallen .Oncotype	۱۹/۴۰۵، ۱۹/۳۰۹ ۱۹/۴۱۰، ۱۹/۱۷۳
(۲۸)	St Gallen .Oncotype	۲۰/۱۱، ۱۹/۴۸ (گروه LN منفی) ۱۹/۲۹، ۱۸/۸۲ (گروه LN منفی و مثبت)
(۲۶)	NCCN .Oncotype	افزایش ۰/۰۸۶ سال برای هر بیمار افزایش به ازای هر بیمار به میزان: ۰/۱۸ در کل (۰/۲۷ و ۰/۰۶ در گره منفی و مثبت)
(۲۵)		۰/۱۶ (مثبت)
(۳۰)		۰/۱۶
(۳۶)		۰/۰۹
(۳۹)		۰/۲۴۱
(۴۰)	Oncotype، درمان استاندارد	۰/۰۷
(۱۹)		۰/۱۵
(۲۹)		۰/۱۶
(۳۵)		۰/۱۱
(۴۱)		۰/۱۷۰
(۱۲)		۰/۰۰۱۶

Adjuvant! Online و MammaPrint, Oncotype به ترتیب ۷۱۰۰، ۶۳۸۰ و ۴۵۸۰ یورو تخمین زده شده که Adjuvant! MammaPrint ۱۸۰۰ یورو بیشتر از Adjuvant! Online و ۷۲۰ یورو کمتر از تست Oncotype هزینه داشته است. همچنین، هزینه متوسط ۱۰ ساله استفاده از Adjuvant! MammaPrint, Oncotype و Online به ترتیب ۹۰۳۹، ۹۸۳۰ و ۷۴۹۱ یورو تخمین زده شده که شامل هزینه‌های مدیریت کم خونی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی، عفونت، موکوزیت، اسهال، استفراغ، حالت تهوع، ضعف (به ترتیب ۵۴۹۸، ۵۶۱۰ و ۵۹۱۱ یورو)، هزینه تست‌ها (به ترتیب ۲۶۷۰، ۳۱۹۳ و ۰ یورو) و نیز هزینه‌های شیمی‌درمانی (به ترتیب ۸۷۱، ۱۰۲۷ و ۱۵۸۰ یورو) بوده‌اند (۱۵). در مطالعه دیگری، صرفه‌جویی در هزینه به میزان ۲۲۶۸ دلار با استفاده از Mammostrat در مقایسه با Oncotype گزارش شده است (۱۴). یافته‌های هزینه‌ای مطالعات در جدول ۶ خلاصه شده‌اند.

نسبت هزینه اثربخشی افزایشی (ICER⁷)

در مطالعاتی که هزینه اثربخشی تست Oncotype در مقایسه با گزینه جایگزین مورد بررسی قرار گرفته است، نسبت هزینه اثربخشی افزایشی محاسبه شده است که در نهایت براساس آن، نتیجه‌گیری در مورد هزینه اثربخش بودن یا نبودن این تست شده است. خلاصه‌ای از اطلاعات این مطالعات در جدول ۷ آورده شده است.

این مطالعه تغییر هزینه‌ها را در دو گروه دارای رژیم شیمی‌درمانی و هورمون‌درمانی نیز به صورت جداگانه مورد بررسی قرار داده است. براین اساس، از بین بیمارانی که درمان شیمی‌درمانی برای آن‌ها تجویز شده بود، تست‌های مولکولی مختلف منجر به صرفه‌جویی در هزینه‌های شیمی‌درمانی به میزان ۵۹/۵ میلیون یورو با Oncotype DX (برای هر زن ۲۹۷۵ یورو)، ۷۲/۱ میلیون یورو با MammaPrint (برای هر زن ۳۶۰۵ یورو) و ۱۳۲ میلیون یورو با EndoPredict (برای هر زن ۶۶۱۱ یورو) و افزایش هزینه‌ها در اثر تست Prosigna به میزان ۱۵/۸ میلیون یورو (برای هر زن ۷۸۹ یورو) از دیدگاه پرداخت کننده گردیده است. همچنین این صرفه‌جویی‌ها به ترتیب برای تست‌های Oncotype DX، MammaPrint، Prosigna و EndoPredict، ۴۹۱، ۵۲۷، ۱۳۰ و ۷۱۱ میلیون یورو از دیدگاه اجتماعی تخمین زده شده است. از طرف دیگر، برای آن دسته از افرادی که تنها هورمون‌درمانی تجویز شده بود، انجام تست‌های مولکولی منجر به اضافه شدن شیمی‌درمانی و در نتیجه افزایش هزینه به ترتیب به مقدار ۱۶۲، ۱۵۳، ۱۱۳ و ۱۵۷ میلیون یورو در کل و ۸۰۷۷، ۷۶۴۴، ۵۶۳۲ و ۷۸۴۶ یورو به ازای هر فرد با استفاده از تست‌های Oncotype DX، MammaPrint و Prosigna، EndoPredict از دیدگاه پرداخت‌کننده و ۴۹۱، ۴۷۳، ۳۰۱ و ۵۷۳ میلیون یورو از دیدگاه اجتماعی شده است (۱۱). در مطالعه دیگر، هزینه متوسط ۵ ساله استفاده از

جدول ۵: قیمت واحد تست انکو تایپ در مطالعات مختلف

مطالعه	قیمت Oncoty	مطالعات دارای بازوی مقایسه	کشور	مطالعه	قیمت Oncoty	مطالعات بدون بازوی مقایسه	کشور
(۱۴)	۴۲۹۰ دلار	Mammostrat = ۲۶۵۰ دلار	ایالات متحده	(۱۲)	۳۴۱۶ دلار	ایالات متحده	ایالات متحده
(۱۳)	۳۹۷۵ دلار	MammaPrint = ۴۲۰۰ دلار	ایالات متحده	(۳۹)	۳۵۰۰ دلار		چین
(۱۱)	۳۲۹۶ یورو	EndoPredict = ۱۸۰۰ یورو MammaPrint = ۳۰۰۰ یورو	آلمان	(۲۳)	۳۶۵۰ دلار		کانادا
(۱۵)	۳۲۰۰ یورو	MammaPrint = ۲۶۷۵ یورو	اسپانیا	(۴۱)	۳۴۶۰ دلار		فلسطین
(۱۶)	۳۱۷۹ یورو	MammaPrint = ۲۹۷۵ یورو	هلند	(۲۷)	۳۹۱۳ دلار		ژاپن
(۱۷)	۲۵۸۰ پوند	MammaPrint/Blueprint پوند Prosigna = ۱۶۷۲ پوند MammaTyper = ۱۲۷۷ پوند	بریتانیا	(۲۶)	۳۴۵۰ دلار		ایالات متحده
		IHC4 AQUA = ۷۲۰ پوند IHC4 = ۱۵۲ پوند		(۳۶)	۲۶۲۰ یورو		اسپانیا
				(۲۱)	۲۶۲۰ یورو		اسپانیا
				(۲۹)	۳۱۸۰ یورو		فرانسه
				(۳۵)	۳۱۸۰ یورو		هلند
				(۴۰)	۳۱۸۰ یورو		آلمان
				(۲۱)	۲۶۲۰ یورو		اسپانیا

⁷ Incremental Cost-Effectiveness Ratio

جدول ۶: هزینه‌های مراقبت و تغییر آن در اثر به کارگیری تست انکوتایپ

مطالعه	مورد مقایسه	هزینه‌های درمان
(۱۱)	Prosigna, MammaPrint, Oncotype و EndoPredict	گروه شیمی‌درمانی: ۵۹/۵-، ۷۲/۱-، ۱۳۲- و ۱۵/۸+ میلیون یورو در کل (۲۹۷۵-، ۳۰۶۰۵-، ۶۶۱۱- و ۷۸۹+ یورو به ازای هر فرد) از دیدگاه پرداخت کننده و ۴۹۱-، ۵۲۷-، ۱۳۰- و ۷۱۱- میلیون یورو در کل از دیدگاه اجتماعی
(۱۵)	Adjuvant! Online, MammaPrint, Oncotype	۷۱۰۰، ۶۳۸۰ و ۴۵۸۰ یورو ۵ ساله ۹۰۳۹، ۹۸۳۰ و ۷۴۹۱ یورو ۱۰ ساله
(۱۴)	Oncotype, Mammostrat	صرفه جویی ۲۲۶۸ دلار
(۱۷)	Prosigna, MammaPrint, Oncotype, No test IHC4 و IHC4 AQUA, MammaTyper	به ترتیب ۱۳۹۶۱، ۱۳۸۵۳، ۱۴۱۵۶، ۱۳۶۸۰، ۱۳۰۱۷، ۱۲۰۶۹ و ۱۲۸۴۶ پوند احتمال صرفه جویی در هزینه‌ها: -، ۵۳٪، ۳۹٪، ۶۲٪، ۸۰٪، ۹۰٪ و ۸۴٪ تغییر در هزینه‌ها برای هر نفر: -، ۱۰۸-، ۱۹۵+، ۲۸۱-، ۹۴۴-، ۱۱۱۵- و ۱۸۹۲-
(۱۸)	Prosigna, MammaPrint, Oncotype, No test IHC4 و IHC4 AQUA, MammaTyper	۳۲۵۸، ۳۶۱۶، ۳۱۸۱، ۱۲۷۷، ۲۶۷۹، ۲۳۳۰ و ۱۵۲۲ پوند (هزینه شیمی‌درمانی و تست)
(۱۳)	Oncotype - MammaPrint	۲۱۵۹۸ - ۲۷۸۸۲ دلار
(۱۴)	Oncotype - Mammostrat	۱۵۷۸۲ - ۱۸۰۵۱ دلار
(۲۳)	Oncotype - AOL	۱۵۶۴۵ - ۱۹۷۴۷ دلار کانادا (افزایش هزینه‌ها به میزان ۴۱۰۲ دلار)
(۱۶)	St. Gallen, MammaPrint, Oncotype	۴۱۸۶۸، ۴۰۳۹۳ و ۴۴۲۳۲ یورو
(۲۷)	St Gallen, NCCN, Oncotype	۳۸۴۵۹۲۳ و ۳۸۴۱۵۸۰ یوان (۳۳۴۴۳، ۳۵۹۵۵) دلار
(۲۸)	St Gallen, Oncotype	۳۵۵۳۷۵۰ و ۳۲۸۰۴۵۶ یوان (۳۸/۶۷۹ و ۳۶/۲۷۲ دلار) (LN منفی) ۳۷۳۱۱۵۹ و ۳۴۳۷۱۳۲ یوان (۴۰/۸۹۰ و ۳۸/۱۹۰ دلار) (LN منفی و مثبت)
(۳۶)	Oncotype, درمان استاندارد	۹۸۳۵ و ۸۱۹۴ یورو از دیدگاه نظام سلامت ۱۱۷۳۲ و ۱۲۵۸۱ یورو از دیدگاه اجتماعی
(۳۸)	Oncotype, درمان استاندارد	۵۶۹۸ و ۵۲۳۰ دلار در بیماران Stage I (افزایش ۴۵۰۵ دلار به ازای هر بیمار) ۱۰۹۰۶ و ۲۴۷۱۱ دلار در بیماران Stage II (صرفه جویی ۱۱۴۹۴ دلار به ازای هر بیمار)
(۲۴)	Oncotype, درمان استاندارد	۱۷۰۷، MXN ۱۲۴۹۹۹ (۱۲۹، ۹۴۷۶ دلار) (کل بیماران) ۱۷۹۶۴۹ و MXN ۲۰۷۰۶۳ (۱۵۶۹۷ و ۱۳۵۸۸ دلار) (برای بیماران شیمی‌درمانی توصیه شده)
(۳۰)		۲۲۲۷۰ و ۲۳۱۳۰ پوند
(۴۰)		۱۹۲۶۹ و ۱۹۸۳۰ یورو (صرفه جویی ۵۶۱ یورو)
(۲۹)		۳۲۲ و ۱۲۰۹۲۴ یورو
(۱۲)		۹۱۱۸۰ و ۹۰۸۷۹ دلار
(۲۱)	Oncotype, درمان استاندارد	صرفه جویی ۳۷۷۰۹۴۹ یورو (۹۴۲ یورو برای هر بیمار)
(۲۶)		صرفه جویی ۲۰۲۸۲۸ دلار
(۳۹)		صرفه جویی ۱۵۳۵۶۵ یوان (۱۵۳۶ دلار)
(۲۵)		افزایش ۱۸۵۲ دلار
(۴۱)		افزایش ۱۸۲۸ دلار به ازای هر بیمار

جدول ۷: نتایج هزینه- اثربخشی مطالعات بررسی شده

مطالعه	مورد مقایسه	نتیجه
هزینه اثربخشی انکوتایپ در مقایسه با سایر تست‌ها		
(۱۴)	Mammostrat در مقایسه با Oncotype	به دلیل اثربخشی تقریباً یکسان و کم هزینه‌تر بودن Mammostrat نسبت به Oncotype DX، dominant محسوب شده است.
(۱۵)	MammaPrint در مقایسه با Oncotype	استراتژی استفاده از MammaPrint در مقابل Oncotype به دلیل اثربخشی بیشتر و هزینه کمتر، استراتژی غالب در همه اقیانوس‌های زمانی محسوب شده است.
(۱۶)	MammaPrint و Oncotype در مقایسه با St. Gallen	MammaPrint و Oncotype نسبت به St. Gallen، هزینه اثربخش بوده‌اند ولی هنگامی که هزینه به ازای هر QALY محاسبه شود، MammaPrint و هنگامی که هزینه به ازای هر LY در نظر گرفته شود Oncotype، به عنوان گزینه‌های هزینه اثربخش در نظر گرفته شده‌اند.
(۱۳)	Oncotype DX و MammaPrint در مقایسه با درمان رایج	برای تست Oncotype DX و MammaPrint به ترتیب ۳۷۸۶ و ۲۸۹۵ دلار به ازای هر QALY محاسبه شده است که در این مطالعه تست MammaPrint هزینه اثربخش‌تر از تست Oncotype DX بوده است.
(۲۳)	Oncotype در مقایسه با AOL	ICER محاسبه شده، ۶۳۰۶۴ دلار به ازای هر QALY و ۶۳۹۱۱ دلار به ازای هر سال زندگی به دست آمده بوده که براساس دیدگاه بخش سلامت کانادا تست Oncotype هزینه اثربخش بوده است.
هزینه اثربخشی انکوتایپ در مقایسه با درمان استاندارد		
(۱۲)	تست Oncotype DX در مقایسه با درمان رایج	میزان ICER، ۱۸۸/۱۲۵ دلار به ازای هر QALY بوده است ولی تغییر در مقادیر چند عامل، نتایج را به طور قابل توجهی تغییر داده، که منجر به رسیدن ICER به مقدار ۷۵۰۰۰ دلار به ازای هر QALY و هزینه اثربخش شدن آن شده است.
(۳۶)	تست Oncotype DX در مقایسه با درمان رایج	ICER از دیدگاه نظام سلامت برابر ۱۷/۴۵۳ یورو به ازای هر QALY به دست آمده و نیز از دیدگاه اجتماعی به دلیل دارا بودن هزینه کمتر و اثربخشی بیشتر، Dominant محسوب شده است و در هر دو دیدگاه هزینه اثربخش بوده است
(۱۷)	Oncotype، MammaPrint، IHC4، MammaTyper، Prosigna، IHC4 و AQUA در مقایسه با درمان رایج	به جز تست MammaPrint تست‌های، Oncotype، Prosigna، MammaTyper، IHC4، AQUA و IHC4 به دلیل داشتن هزینه کمتر و اثربخشی بیشتر، به عنوان استراتژی‌های غالب محسوب شده‌اند.
(۲۲)	استراتژی‌های مختلف استفاده از Oncotype DCIS Score	هیچ کدام از روش‌هایی که از Oncotype DCIS Score استفاده کردند هزینه اثربخش نبودند.
(۲۹)	Oncotype در مقایسه با درمان استاندارد	ICER محاسبه شده به میزان ۲/۱۳۴ یورو به ازای هر QALY از دیدگاه پرداخت کننده مراقبت از سلامت محاسبه شده که بر این اساس هزینه اثربخش بوده است. همچنین این تست در مقایسه با درمان استاندارد از دیدگاه اجتماعی dominant بوده است.
(۲۴)	Oncotype در مقایسه با درمان معمول	در گروه همه بیماران، دارای ICER معادل ۱۹۱۴ دلار به ازای هر سال به دست آمده و در نتیجه هزینه اثربخش بوده است و در گروه شیمی‌درمانی‌ها نیز باعث صرفه جویی در هزینه‌ها با یکسان بودن اثربخشی شده است.
(۳۵)	Oncotype در مقایسه با مراقبت استاندارد	ICER محاسبه شده ۱۱/۲۳۶ یورو به ازای هر QALY به دست آمده که با در نظر گرفتن آستانه تمایل به پرداخت ۴۰/۰۰۰ یورو به ازای هر QALY با احتمال ۹۹/۵٪ هزینه اثربخش بوده است.
(۳۹)	Oncotype نسبت به مراقبت استاندارد	ICER محاسبه شده به ازای هر QALY به دست آمده ۶۳۶/۷۵۲ یوان (۶۳۶۸ دلار) بوده است.
(۴۰)	Oncotype نسبت به مراقبت استاندارد	به دلیل اثربخشی بیشتر و هزینه کمتر dominant محسوب شده است.
(۱۹)	Oncotype نسبت به مراقبت استاندارد	ICER محاسبه شده ۶۲۳۲ پوند به ازای هر QALY محاسبه شده است که با در نظر گرفتن آستانه ۲۰/۰۰۰ پوندی برای بریتانیا، هزینه اثربخش بوده است.
(۲۵)	Oncotype در مقایسه با درمان استاندارد	در حالت کلی ۱۰۳۱۶ دلار به ازای هر QALY و در گروه N-، ۹۵۹۱ و گروه N+ ۱۴۸۴۴ دلار به ازای هر QALY محاسبه شده است. در هر سه گروه انجام تست Oncotype در مقایسه با عدم انجام تست، هزینه اثربخش بوده است.

متوسط ICER ۵۵۲۹ پوند به ازای هر QALY به دست آمد که با در نظر گرفتن آستانه برای پرداخت ۳۰/۰۰۰ پوند به ازای هر QALY، احتمال اینکه Oncotype DX هزینه- اثربخش باشد، ۶۱٪ به دست آمده است.	Oncotype در مقایسه با شیمی درمانی برای همه	(۳۰)
ICER محاسبه شده برای هر دو سناریو افراد LN-/+ و LN- به ترتیب ۳۳۴۰۹۶ و ۶۱۴۷۶۵ یوان (۳/۸۴۸ و ۵/۶۸۵ دلار) به ازای هر QALY به دست آمده است و در نتیجه تست Oncotype در هر دو سناریو هزینه اثربخش بوده است.	Oncotype در مقایسه با راهنمای St Gallen	(۲۸)
ICER محاسبه شده ۱۰۷۷۰ دلار به ازای هر QALY بوده که هزینه اثربخش محسوب شده است.	Oncotype در مقایسه با درمان استاندارد	(۴۱)
ICER محاسبه شده به ترتیب ۳۴۶۵۷۱۳ یوان (۲۶/۰۶۵ دلار) و ۱۳۲۸۹۷۵ یوان (۱۰/۷۷۴ دلار) به ازای هر YOL و همچنین به ترتیب ۲۹۹۷۴۴۹۵ یوان (۲۶۰۶۵ دلار) و ۱۲۳۹۰۵۵ یوان (۱۰۷۷۴ دلار) به ازای هر QALY به دست آمده است که بر اساس نتایج به دست آمده، هزینه اثربخش محسوب شده است.	Oncotype در مقایسه با راهنمای NCCN و St Gallen	(۲۷)

بحث

تست انکوتایپ در مقایسه با درمان استاندارد بودیم و این تفاوت از حداقل ۰/۰۱۶ تا حداکثر ۰/۲۴۱ گزارش شده است. با وجود مشابهت در QALY به دست آمده از تست‌های MammaPrint، Prosigna، IHC4 و MammaTyper در دو مطالعه جامع، QALY محاسبه شده برای Oncotype در یک مطالعه بیشتر و در مطالعه دیگر کمتر از این تست‌ها بوده است. در سایر مطالعات QALY به دست آمده برای Oncotype کمتر از MammaPrint و بیشتر از Mammostrat و AOL بوده است. به طور مجموع تفاوت‌چندانی در اثربخشی تست انکوتایپ در مقایسه با سایر تست‌های نمایه بیان ژن گزارش نشده بود، ولی در مقایسه با درمان استاندارد (بدون انجام تست)، این تفاوت‌ها چشمگیر بوده است.

از بعد اقتصادی نیز هزینه‌های درمانی با استفاده از تست انکوتایپ در مقایسه با سایر تست‌های نمایه بیان ژن بالاتر بوده است ولی در مقایسه با هزینه‌های شیمی‌درمانی، کمتر ارزیابی شده است. در مقایسه انکوتایپ با درمان استاندارد، هزینه‌های درمانی در گروه دارای رژیم شیمی‌درمانی، کمتر از درمان استاندارد و در گروه دارای رژیم هورمون درمانی، در برخی مطالعات بیشتر، و در برخی دیگر کمتر از هزینه‌های درمان استاندارد بوده است. بر اساس اطلاعات ارائه شده در بخش هزینه‌های درمانی و تغییر در هزینه‌ها، می‌توان به این نکته اشاره نمود که به‌کارگیری تست انکوتایپ منجر به کاهش هزینه‌های مرتبط با شیمی‌درمانی و نیز هزینه‌های عود در گروه دارای رژیم شیمی‌درمانی شده است. ولی از سوی دیگر، در گروه دارای رژیم هورمون درمانی، استفاده از تست‌های بیان ژن

در این ارزیابی سریع، با بررسی ۳۲ مطالعه مرتبط به ارزیابی تست انکوتایپ در زمینه‌های اثربخشی و ارزیابی اقتصادی پرداخته شد. در ارتباط با اثربخشی، پارامترهای مختلفی از جمله تغییر در رژیم درمان، امید به زندگی و بقا و نیز کیفیت زندگی (QALY) در نظر گرفته شده بود. به‌طور کلی استفاده از تست انکوتایپ منجر به تفاوت معناداری در رژیم درمانی (حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد) شده است. بیشترین این تغییرها در گروه‌های کم خطر دیده شده که منجر به کاهش میزان درمان شیمی‌درمانی شده است. از سوی دیگر در گروه‌های با ریسک بالاتر، استفاده از درمان شیمی‌درمانی در نتیجه انجام تست، بیشتر شده بود. هرچند تغییر ایجاد شده در رژیم درمانی از طریق تست انکوتایپ کمتر از MammaPrint و حتی EndoPredict بوده است. همچنین به جز مطالعه Hornberger و همکاران که کاهش در بقا را پیش‌بینی کرده است، در سایر مطالعات بررسی شده امید به زندگی و بقای افراد در اثر استفاده از تست انکوتایپ در مقایسه با درمان استاندارد و بدون استفاده از نمایه بیان ژن بیشتر پیش‌بینی شده است، هرچند در برخی مطالعات این افزایش جزئی بوده است. در مقایسه با دیگر تست‌ها نیز، نتیجه‌گیری دقیقی نمی‌توان داشت، زیرا در مقایسه Oncotype با MammaPrint در دو مطالعه بقای کمتر و در یک مطالعه بقای بیشتری گزارش شده است. در ارتباط با مقایسه Oncotype و AOL نیز دو مطالعه به بیشتر بودن بقای افراد در گروه Oncotype اشاره داشته‌اند. همچنین برخلاف شاخص بقا و امید به زندگی، در همه مطالعات شاهد افزایش QALY در اثر استفاده از

سال‌های اخیر به آن افزوده شود و نیز گزارش‌دهی نتایج اثربخشی و ارزیابی اقتصادی به تفکیک استیج‌ها نیز ارائه شود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه تفاوت‌چندانی در اثربخشی تست انکوتایپ در مقایسه با سایر تست‌های نمایه بیان ژن نشان نداد. در ارتباط با ارزیابی اقتصادی نیز تست انکوتایپ در هیچ مطالعه‌ای در مقایسه با سایر تست‌های مولکولی، هزینه اثربخش نبوده است.

نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند به سیاست‌گذاران جهت فراهم کردن زیرساخت استفاده از فناوری نمایه ژن در تشخیص پیش‌آگهی سرطان پستان و ورود یا عدم ورود تست انکوتایپ در پروتکل درمانی و نیز به درمانگران در تصمیم‌گیری برای انجام یا عدم انجام شیمی‌درمانی در نقشه درمان و پیش‌بینی میزان احتمال بازگشت سرطان پستان زنان در آینده کمک نماید.

این تحقیق با حمایت مالی مطابق با قرارداد شماره ۹۷۹۵/م/۲۴۱ موسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام پذیرفته است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

به طور کلی و تست انکوتایپ به طور خاص، منجر به تغییر رژیم درمانی به شیمی‌درمانی در برخی افراد و در نتیجه افزایش هزینه‌ها می‌شود. برآیند این تغییر هزینه‌ها در دو گروه دارای رژیم شیمی‌درمانی و رژیم هورمون درمانی است که سبب صرفه‌جویی در هزینه‌ها و یا افزایش آن خواهد شد. به‌طور کلی می‌توان گفت در صورتی که تست انکوتایپ تنها برای افراد دارای رژیم شیمی‌درمانی اعمال شود، به احتمال زیاد منجر به کاهش هزینه‌ها می‌شود ولی در صورتی که برای همه افراد اعمال شود، نتیجه آن به تعداد افرادی که رژیم درمانی آن‌ها تغییر می‌کند، بستگی خواهد داشت. از سوی دیگر، در قالب موارد، انکوتایپ نسبت به درمان استاندارد هزینه اثربخش بوده است ولی در مقایسه با سایر تست‌ها هزینه اثربخش نبوده است. با توجه به اینکه این مطالعه به جمع‌آوری شواهد موجود از طریق مرور مقالات پرداخته است، ملاحظه اخلاقی خاصی مد نظر نیست و یافته‌های مطالعات مرور شده با حفظ امانت‌داری و ارجاع به مطالعه اصلی گزارش شده است. همچنین ناهمگنی مطالعات بررسی شده تصمیم‌گیری قطعی را دچار مشکل نموده ولی سعی شده است که با گزارش تمام موارد، تصمیم‌گیری بهتری داشت. پیشنهاد می‌گردد که جهت نتیجه‌گیری قطعی در ارتباط با به‌کارگیری تست انکوتایپ، مطالعات ارزیابی فناوری سلامت براساس داده‌های ایران انجام گردد. همچنین این مطالعه به‌روز رسانی شود و مطالعات انجام شده در

References

1. Siow ZR, De Boer RH, Lindeman GJ, Mann GB. Spotlight on the utility of the oncotype DX® breast cancer assay. *Int J Womens Health*. 2018; 10:89-100.
2. Pourteimoor V, Mohammadi-Yeganeh S, Paryan M. Breast cancer classification and prognostication through diverse systems along with recent emerging findings in this respect; the dawn of new perspectives in the clinical applications. *Tumor Biol*. 2016; 37(11): 14479-99.
3. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB, Liefers GJ, Smit VTHBM, Kroep JR, et al. Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer Treat Rev*. 2018; 62:74-90.
4. Jazayeri SB, Saadat S, Ramezani R, Kaviani A. Incidence of primary breast cancer in Iran: Ten-year national cancer registry data report. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39(4):519-27.
5. Davari M, Yazdanpanah F, Aslani A, Hosseini M, Nazari AR, Mokarian F. The direct medical costs of breast cancer in Iran: Analyzing the patient's level data from a cancer specific hospital in Isfahan. *Int J Prev Med*. 2013; 4(7):748-54.

6. National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: Mamma Print, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. Vol. 10, NICE diagnostics guidance. 2013.
7. McVeigh TP, Hughes LM, Miller N, Sheehan M, Keane M, Sweeney KJ, et al. The impact of Oncotype DX testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral centre. *Eur J Cancer*. 2014; 50(16):2763-70.
8. Siow ZR, De Boer RH, Lindeman GJ, Mann GB. Spotlight on the utility of the oncotype DX® breast cancer assay. *Int J Womens Health*. 2018; 10:89-100.
9. Assarian A. Oncotype DX in breast cancer Should we use it in our country. In: 13Th international congress of breast cancer, Shahid Beheshti university of medical sciences, Tehran, Iran. 1396.
10. Yin ZQ, Liu JJ, Xu YC, Yu J, Ding GH, Yang F, et al. A 41-gene signature derived from breast cancer stem cells as a predictor of survival. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014; 33(1): 49.
11. Lux MP, Nabieva N, Hildebrandt T, Rebscher H, Kümmel S, Blohmer JU, et al. Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany. *Breast*. 2018; 37:89-98.
12. Chandler Y, Schechter CB, Jayasekera J, Near A, O'Neill SC, Isaacs C, et al. Cost effectiveness of gene expression profile testing in community practice. *J Clin Oncol*. 2018; 36(6): 554-62.
13. Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: A decision-analytic model. *Cancer*. 2012; 118(20):5163-70.
14. Mislick K, Schonfeld W, Bodnar C, Tong KB. Cost-Effectiveness analysis of mammostrat® compared with oncotype DX® to inform the treatment of breast cancer. *Clin Outcomes Res*. 2014; 6(1):37-47.
15. Seguí MÁ, Crespo C, Cortés J, Lluch A, Brosa M, Becerra V, et al. Genomic profile of breast cancer: Cost-effectiveness analysis from the Spanish National Healthcare System perspective. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014; 14(6):889-99.
16. Retèl 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(2):627-36.
17. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JMS, Campbell AF, Marshall A, Hall P, et al. OPTIMA prelim: A randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016; 20(10):201.
18. Hall PS, Smith A, Hulme C, Vargas-Palacios A, Makris A, Hughes-Davies L, et al. Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer: The OPTIMA Prelim Trial. *Value Heal*. 2017; 20(10):1311-8.
19. Holt S, Bertelli G, Humphreys I, Valentine W, Durrani S, Pudney D, et al. A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the U.K. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2250-8.
20. Pestalozzi BC, Tausch C, Dedes KJ, Rochlitz C, Zimmermann S, von Moos R, et al. Adjuvant treatment recommendations for patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer by Swiss tumor boards using the 21-gene recurrence score (SAKK 26/10). *BMC Cancer*. 2017; 17(1):1-10.
21. Toribio MG, Mar J, Galve E, Alvarez I, Lahuerta A, Unanue G, et al. Budget impact analysis of the 21-gene assay (Oncotype DX® breast cancer) for the breast cancer treatment in the Basque country. *Ann Oncol*. 2016; 27(supplement 6):vi54.
22. Raldow AC, Sher D, Chen AB, Recht A, Punglia RS. Cost effectiveness of the Oncotype DX DCIS Score for guiding treatment of patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2016 ;34(33):3963-8.
23. 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(5):457-65.
24. Bargalló-Rocha JE, Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Vázquez-Romo R, Villarreal-Garza C, Martínez-Said H, et al. Cost-Effectiveness of the 21-Gene Breast Cancer Assay in Mexico. *Adv Ther*. 2015; 32(3):239-53.
25. Lamond NWD, 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(3):1115-23.
26. 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(5):313-24.
27. 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(1):175-87.
 28. 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(3):739-49.
 29. Katz G, Romano O, Foa C, Vataire AL, Chantelard JV, Hervé R, et al. Economic impact of gene expression profiling in patients with early-stage breast cancer in France. *PLoS One*. 2015;10(6).
 30. 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(1):56-66.
 31. Boer RH de, Baker C, Speakman D, Chao CY, Yoshizawa C, Mann GB. The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. *Med J Aust*. 2013; 199(3):205-8.
 32. Jaafar H, AlBashir M, Taher A, Qawasmeh K, Jaloudi M. Impact of Oncotype DX testing on adjuvant treatment decisions in patients with early breast cancer: A single-center study in the United Arab Emirates. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014; 10(4):354-60.
 33. Leung RCY, Yau TCC, Chan MCM, Chan SWW, Chan TWC, Tsang YYY, et al. The Impact of the Oncotype DX Breast Cancer Assay on Treatment Decisions for Women With Estrogen Receptor-Positive, Node-Negative Breast Carcinoma in Hong Kong. *Clin Breast Cancer*. 2016; 16(5):372-8.
 34. Cheung PSY, Tong AC, Leung RCY, Kwan WH, Yau TCC. Initial experience with the oncotype DX assay in decision-making for adjuvant therapy of early oestrogen receptor-positive breast cancer in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2014; 20(5):401-6.
 35. Kip M, Monteban H, Steuten L. Long-term cost-effectiveness of Oncotype DX® versus current clinical practice from a Dutch cost perspective. *J Comp Eff Res*. 2015; 4(5):433-45.
 36. Ibarrondo O, Álvarez-López I, Freundlich F, Arrospide A, Galve-Calvo E, Gutiérrez-Toribio M, et al. Probabilistic cost-utility analysis and expected value of perfect information for the Oncotype multigenic test: a discrete event simulation model. *Gaceta Sanitaria*. 2020; 61-8.
 37. Gligorov J, Pivot XB, Jacot W, Naman HL, Spaeth D, et al. Prospective Clinical Utility Study of the Use of the 21-Gene Assay in Adjuvant Clinical Decision Making in Women With Estrogen Receptor-Positive Early Invasive Breast Cancer: Results From the SWITCH Study. *Oncologist*. 2015; 20(8):873-9.
 38. Waintraub SE, McNamara D, Graham DMA, Pecora AL, Min J, Wu T, et al. Real-world economic value of a 21-gene assay in early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*. 2017; 23(12):e416-20.
 39. Yamauchi H, Nakagawa C, Yamashige S, Takei H, Yagata H, Yoshida A, et al. Societal cost-effectiveness analysis of the 21-gene assay in estrogen-receptor-positive, lymph-node-negative early-stage breast cancer in Japan. *BMC Health Serv Res*. 2014; 14(1).
 40. Blohmer JU, Rezaei M, Kümmel S, Kühn T, Warm M, Friedrichs K, et al. 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(1):30-40.
 41. Klang SH, Hammerman A, Liebermann 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 Heal*. 2010;13(4):381-7.