

# Plataformas genómicas para identificar las recurrencias tardías en cáncer de mama

ISABEL ÁLVAREZ LÓPEZ

*Unidad de Gestión del Cáncer de Guipúzcoa – OSAKIDETZA (OSI-Donostialdea/Hospital Universitario Donostia – Onkologikoa). Oncología Médica. BioDonostia. Donostia, Gipuzkoa*

## RESUMEN

Las pacientes con cáncer de mama localizado con receptores hormonales positivos y HER2 negativo presentan riesgo de recaídas tardías. El uso de terapia endocrina extendida durante más de los 5 años considerados estándar aporta un beneficio moderado. Este puede ser insignificante en las pacientes con bajo riesgo de recurrencia tardía y por otro lado a pesar de tener riesgo clínicamente relevante de recaída no todas obtienen beneficio del uso la terapia prolongada que no esta exenta de efectos secundarios. Las plataformas genómicas pueden dar información pronóstica adicional añadida a los factores pronósticos clinicopatológicos clásicos y podrían predecir beneficio a la terapia extendida.

**PALABRAS CLAVE:** Recurrencia tardía. Terapia hormonal extendida. Factor pronóstico. Factor predictivo.

## INTRODUCCIÓN

La terapia antiestrogénica adyuvante (HT) del cáncer de mama localizado que expresa receptores hormonales (RH+), de estrógenos y/o de progesterona, es uno de los pilares del tratamiento de esta patología con impacto en la supervivencia libre de recaída (SLE), supervivencia global (SG) y aparición segundos primarios en mama (1). El tratamiento incluye el uso de tamoxifeno (TMX) (en pacientes pre- y posmenopáusicas y varones), inhibidores de aromatasas (IA) (posmenopáusicas) y supresión ovárica (SO) asociada a tamoxifeno o IA (premenopáusicas de alto riesgo). Se indica en todos los

## ABSTRACT

*Patients with non-metastatic breast cancer hormone receptor positive and HER2 negative are at risk for late relapse. The use of extended endocrine therapy for more than the 5 years considered standard provides moderate benefit. This can be negligible in patients with a low risk of late recurrence and, on the other hand, despite having a clinically relevant risk of relapse, not all of them obtain benefit from the use of prolonged therapy, which is not free of side effects. Genomic signatures can provide additional prognostic information in addition to classical clinicopathological prognostic factors and could predict benefit of extended therapy.*

**KEYWORDS:** Late recurrence. Extended endocrine therapy. Prognostic factor. Predictive factor.

estadios dada su aceptable tolerancia y así aparece en las guías de práctica clínica, recomendándose una duración mínima de 5 años (2-4).

Sin embargo, una característica de los tumores RH+ es que su riesgo de recurrencia permanece estable después de los 5 años del diagnóstico, más allá de los 5 años de la terapia endocrina estándar. El riesgo afecta a todos los subgrupos y la recaída a distancia a 20 años para aquellas pacientes que finalizan 5 años de HT, va de un 13 % para los T1N0 a un 52 % para las que tienen de 4-9 ganglios afectados tal y como se objetivó en el metaanálisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (5).

Con el fin de disminuir las recaídas tardías se ha valorado en diferentes estudios la prolongación del tratamiento más allá de 5 años, lo que se suele dominar terapia extendida, en los que se objetiva una mejoría modesta en la SLE, sin impacto general en la SG, salvo para el letrozol tras 5 años de TMX en pacientes con ganglios positivos, en el estudio MA.17 y para el tamoxifeno por 10 años en el estudio ATLAS (6). En estos estudios se ha valorado 10 años de TMX comparado con 5 en pre- y posmenopáusicas, IA tras 5 años de TMX en posmenopáusicas e IA tras 5 años de IA o de TMX->IA en pacientes posmenopáusicas. No hay estudios de tratamientos de duración > 5 años en pacientes premenopáusicas tratadas con SO + TMX o IA (Tabla I). Globalmente la ganancia es modesta y se ha visto

con TMX y con IA tras 5 años de TMX. Sin embargo, la prolongación de IA tras usar estos en los primeros cinco años es menos evidente y no se han objetivado diferencias entre 7 vs. 10 años de tratamiento total, como se puede ver en los datos presentados en el meta-análisis del EBCTCG (7). Por otra parte hay que tener en cuenta los efectos secundarios asociados a la prolongación del tratamiento, como el aumento de cáncer de endometrio y enfermedad tromboembólica asociada al TMX (8) y la patología osteoarticular y posiblemente cardiovascular asociada a los IA (9), así como los efectos comunes de la deprivación estrógena como los sofocos, pérdida de la libido, sudoración y alteración del ánimo que empeoran la calidad de vida diaria y son responsables de no adherencia óptima al tratamiento.

TABLA I  
TERAPIA ENDOCRINA EXTENDIDA. ENSAYOS RANDOMIZADOS (6)

ESTUDIO 1 <sup>ER</sup> TRATAMIENTO	INTERVENCIÓN	BENEFICIO ABSOLUTO	HR – SLE (RAMA EXPERIMENTAL)
NSABP 14 N0, 5a TMX	TMX 5a Placebo	SLE 7a 4 % (placebo) SG 7a 3 %	1,4 (0,9-2,2)
ATLAS 5a TMX	TMX 5a No tto	SLE 10a 3,7 % SG (específica) 10a 2,8 %	0,84 (0,76-0,94)
aTToM 5a TMX	TMX 5a No tto	SLE 2,6 % SG 1,6 %	0,75 (0,66-0,86) en el año 10 o posterior
NSABP B33 Postm, 5a TMX	Exemestano 5a Placebo	SLE 4a 2 %	0,68 (NA)
MA17 Postm, 5a TMX	Letrozol 5a Placebo	SLE 4a 4,6 % SG 4a 0,4 %	0,58 (0,45-0,76)
ABCSG 6a Postm, 5a TMX+/-IA	Anastrozol 3a No tto	SLE 6a 4,6 % SG 6a 1,4 %	0,62 (0,40-0,96)
NSABP-B42 Postm, 5a, cualquier t endocrino	Letrozol 5a Placebo	SLE 7a 3,4 % SG 7a 0,5 % (placebo)	0,85 (0,73-0,99)
MA17R Postm, 5a IA+/- TMX previo	Letrozol 5a Placebo	SLE 5a 4 % SG 5a 1 %	0,66 (0,48-0,91)
DATA Postm 2-3a TMX	Anastrozol 6a Anastrozol 3a	SLE 5a 3,7 % SG 5a 1 %	0,79 (0,62-1,02)
IDEAL Postm, 5a cualquier t endocrino	Anastrozol 5a Anastrozol 2,5	SLE 5a 1,4 % SG 5a 0,8 %	0,92 (0,74-1,16)
ABCSG 16 Postm, 5a cualquier t endocrino	Anastrozol 5a Anastrozol 2a	SLE 10a 0,8 % (2y) SG 10a 0,4 % (2y)	1,007 (0,87-1,16)
N-SAS BC 05 Postm, 5a IA/TMX-IA	Anastrozol 5a No tto	SLE 5a 6,5 % SG 5a 0,1 %	0,548 (0,39-0,77)

TMX: tamoxifeno; IA: inhibidor de aromataasa; SLE; supervivencia libre de recaída; SG: supervivencia global; tto: tratamiento; postm: posmenopáusicas.

Por ese motivo es necesario seleccionar a las pacientes que tienen más probabilidad de beneficiarse del tratamiento por tener un mayor riesgo de recaída (factores pronósticos) y lo que sería lo más importante, que hubiera marcadores de beneficio del tratamiento más allá de la expresión de RH (factores predictivos) que permitieran seleccionar a aquellas pacientes que se van a beneficiar del tratamiento. Las guías clínicas, basándose en factores clinicopatológicos, recomiendan la terapia endocrina extendida para las pacientes de riesgo (N+, y N0 de alto riesgo) (3,4).

En la actualidad para tomar la decisión de prolongar la terapia endocrina tenemos los factores clinicopatológicos clásicos (T y N, grado) y por otro las plataformas genómicas que podrían ayudarnos a definir mejor el riesgo de recaída tardía en aquellas pacientes sin recurrencia tras 5 años de HT adyuvante y quizá el posible beneficio de extenderla.

#### FACTORES CLINICOPATOLÓGICOS CLÁSICOS

El factor pronóstico de recaída tardía más importante es la afectación ganglionar. También tiene importancia el estadio del T y el grado (5). No se ha objetivado que el grado de expresión de los RH tenga influencia y el Ki-67 tiene los problemas de reproducibilidad conocidos. Con los datos del Trans-ATAC (pacientes procedentes del estudio ATAC), se han creado 2 algoritmos pronósticos, uno con datos de inmunohistoquímica, IHC4 (RE, RP, HER2 y Ki-67) (10), y otro con la edad, número de ganglios afectados, T y grado (Clinical Treatment Score Post 5 Years, CTS5) (11). IHC4 no presenta una buena discriminación pronóstica para la recurrencia tardía. Sin embargo, el algoritmo de CTS5 ([www.cts5-calculator.com](http://www.cts5-calculator.com)) define 3 grupos de riesgo para las recaídas entre los años 5 a 10, que se ha validado y que puede ayudar en la toma de decisiones.

#### FACTORES MOLECULARES Y PLATAFORMAS GENÓMICAS

La expresión génica asociada a proliferación y RE presenta una interacción dependiente del tiempo con el riesgo de recurrencia. En los pacientes tratados con TMX, la señalización de baja proliferación/RE bajo, cuantificada a través de la expresión de RNAm, define un grupo de pacientes con un riesgo de recaída progresivo a lo largo del tiempo, mientras que los cánceres con señalización de alta proliferación/RE alto muestran un riesgo bajo de recaída temprana pero un alto riesgo de recaída tardía. La tasa más alta de recaída temprana se observa entre los cánceres de alta proliferación/baja señalización de RE, y la tasa más alta de recaída tardía se observa entre los tumores de alta proliferación/alta señalización de RE que tienen un riesgo

bajo de recurrencia en los primeros 5 años (12). Las firmas genómicas disponibles comercialmente obtienen su poder pronóstico mediante la cuantificación de los genes relacionados con RE y proliferación y, por lo tanto, tienen cierta capacidad para predecir la recurrencia tardía (13).

Las plataformas genómicas que tenemos en la actualidad se basan en la expresión de RNA de diferentes genes mediante técnicas de RT-PCR. Tenemos el “RS (21 gene-Recurrence Score)-Oncotype DX” (RS), “70-gen- MammaPrint” (MP), “Prosigna PAM50 risk of recurrence” (ROR), “EndoPredict/EndoPredict clínico” (EP/EPclin) y “Breast Cancer Index” (BCI). Unos dan un resultado dicotómico de riesgo (bajo o alto) (MP, EP, BCI), los otros un valor continuo que se suele agrupar en grupos de riesgo (RS, ROR). RS, MP y BCI son puramente moleculares mientras que ROR y EPclin incluyen factores clínicos (T y N) (14). Todos ellos han demostrado su valor pronóstico independiente a 10 años para la recurrencia por cáncer de mama. RS, MP, ROR y EPclin han sido aceptados por las guías clínicas para la toma de la decisión de administrar o no quimioterapia (QT) adyuvante a las pacientes con RH+/HER2-, con ganglios negativos o 1-3 ganglios afectados (N0/1-3) (4) y RS (15-17) y MP (18) han sido estudiadas en estudios prospectivos específicos para valorar su utilidad en este escenario. Su poder para pronosticar de forma diferencial las recaídas después de los 5 años, se ha valorado en estudios de forma retrospectiva (6), excepto MP que no se ha estudiado de forma específica en este contexto. A continuación, se revisarán los datos para cada uno de ellos (Tabla II).

#### “RS (21 GENE-RECURRENCE SCORE)-ONCOTYPE DX” (RS)

Este test se basa en el análisis por RT-PCR de la expresión de 16 genes relacionados con cáncer de mama involucrados en la señalización estrogénica y en proliferación y 5 genes de referencia (19). El algoritmo da el resultado de un RS que va de 0 a 100. Predice el beneficio de QT para los riesgos altos (20). Su utilidad para predecir las recurrencias tardías es menos claro, aunque parece que en pacientes con alta expresión del gen del RE (ESR1) predice el riesgo de recaída en los años 6-10 (21). No hay ningún estudio acerca de su potencial uso en predecir el beneficio de la terapia extendida.

#### “PROSIGNA PAM50 RISK OF RECURRENCE” (ROR)

La firma de expresión génica PAM50 consiste en 50 genes clasificadores y 5 genes de control y categoriza los tumores en subtipos intrínsecos (luminal A y B, HER2 enriquecido y “Basal-Like”).

TABLA II  
ESTUDIOS QUE VALORAN EL VALOR PRONÓSTICO PARA LA RECURRENCIA TARDÍA O PREDICTIVO DE BENEFICIO  
A LA HT EXTENDIDA DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS

<i>Población</i>	<i>n</i>	<i>Plataforma</i>	<i>Valor pronóstico para la recurrencia tardía</i>	<i>p</i>
Trans-ATAC (6) RE+, N-/+, postm 5 años de HT	940	ROR RS IHC4	LR $\chi^2 = 16,29$ LR $\chi^2 = 5,55$ LR $\chi^2 = 7,41$	< 0,001 0,002 0,007
Trans-ATAC (6) RE+, N-, postm 5 años de HT	665	BCI RS IHC4	LR $\chi^2 = 7,97$ LR $\chi^2 = 0,48$ LR $\chi^2 = 1,59$	0,005 0,47 0,20
Trans-ATAC (28) RE+HER2-, N-/+, postm 5 años de HT	820	EP EPclin RS	LR $\chi^2 = 9,8$ LR $\chi^2 = 9,9$ LR $\chi^2 = 2,3$	0,002 0,002 0,13
Trans-ATAC (36) RE+, N-, postm 5 años de HT	535	IHC4 BCI RS ROR EPclin	LR $\chi^2 = 3,3$ LR $\chi^2 = 11,2^*$ LR $\chi^2 = 1,9$ LR $\chi^2 = 18,4^*$ LR $\chi^2 = 10,3^*$	*p < 0,05
Trans-ATAC RE+, N+, postm 5 años de HT	154	IHC4 BCI RS ROR EPclin	LR $\chi^2 = 0,8$ LR $\chi^2 = 4,6^*$ LR $\chi^2 = 0,7$ LR $\chi^2 = 3,3$ LR $\chi^2 = 6,1^*$	
ABCSG-8 (23) RH+, N+/-, postm 5 años de HT	1246	ROR	LR $\chi^2 = 15,3$	< 0,001
ABCSG-8/ Trans-ATAC (6) RH+, N+/-, postm 5 años de HT	2137	ROR	HR 2,07 (95 % IC 1,63-2,64)	< 0,001
Stockholm trial (31) RE+, N-, pre y postm Tratamiento TMX	285	BCI	HR 3,5 (95 % IC 1,09-11,21)	< 0,001
Cohorte multicentro RE+, N-, pre y postm Tratamiento TMX	312	BCI	HR 9,24 (95 % IC 2,85-30)	< 0,001
ABCSG 6&8 (27) RE+HER2-, N-/+, postm 5 años de HT	1702	EP	HR 1,28 (95 % IC 1,10-1,48)	0,001
Massachusetts General Hospital (6) Cohorte RH+, N+, pre y postm HT+/-QT	402	BCI	HR 1,41 (95 % IC 1,06-1,89)	0,02

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)  
ESTUDIOS QUE VALORAN EL VALOR PRONÓSTICO PARA LA RECURRENCIA TARDÍA O PREDICTIVO DE BENEFICIO A LA HT EXTENDIDA DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS

<i>Población</i>	<i>n</i>	<i>Plataforma</i>	<i>Valor predictivo de beneficio de HT prolongada</i>	<i>p</i>
IDEAL trial (33) RH+, N-/+, postm 5 años de HT (cualquiera) seguido de IA 2,5 vs. 5 años	908	BCI (BCI (H/I) alto o bajo	5+5 vs. 5+2,5 - (RFI) BCI (H/I) Alto (429 p) HR 0,42 (95 % IC 0,21-0,84) Beneficio absoluto de reducción del riesgo de recurrencia 9,8 %  BCI (H/I) Bajo (479 p) HR 0,95 (95 % IC 0,58-1,56)	0,011     0,835
Trans-aTTom (34) RH+, N+, pre y post 5 años de TMX seguido de 5 años de TMX vs. no más tratamiento	789	BCI (BCI (H/I) alto o bajo	5+5 vs. 5 BCI (H/I) Alto 404 HR 0,33 (95 % IC 0,14-0,75) Beneficio absoluto de reducción del riesgo de recurrencia 9,7 %  BCI (H/I) Bajo (385p) HR 1,08 (95 % IC 0,76-1,74)	0,014

IC: intervalo de confianza; LR: razón de verosimilitud (likelihood ratio); HR: Hazard ratio; RE: receptor de estrógeno; RH: receptor hormonal; HT: hormonoterapia; pre: premenopáusica; postm: posmenopáusica; RFI intervalo libre de recurrencia (local, regional, distancia).

Además da datos cuantitativos con respecto a proliferación y expresión de genes ESR1, PGR y ERBB2, generando una puntuación (*risk of recurrence* – ROR) que se ha estudiado en pacientes con tumores con RH+HER2- posmenopáusicas. El ROR incluye datos clínicos, el T, y el punto de corte es diferente para N0 y N+ con 1-3 ganglios afectados (N1-3) (22). Se ha estudiado su poder predictivo de la recurrencia entre 5-10 años, informando de un riesgo diferencial entre los tres subgrupos de ROR (bajo, intermedio y alto) y diferenciado para N0 y N1-3 (23-25). Tampoco se ha estudiado si es capaz de predecir quién se beneficia de la terapia endocrina extendida independientemente de su riesgo de recurrencia.

#### “ENDOPREDICT/ENDOPREDICT CLÍNICO” (EP/EPclin)

EndoPredict es una firma de 12 genes que combina la expresión de genes relacionados con proliferación y genes asociados a la señalización/diferenciación asociada al RE (ESR1). El EPclin incluye factores pronósticos clásicos T y N y da un resultado dicotómico de riesgo alto o bajo. La capacidad pronóstica del EPclin es superior al EP. Si se ha objetivado un poder pronóstico diferenciado para la recurrencia tardía, después de los 5 años (26-28). Tampoco se ha estudiado si tiene capacidad de predecir beneficio a la terapia endocrina extendida.

#### “BREAST CANCER INDEX” (BCI)

Esta firma esta formada por la combinación de 2 paneles de biomarcadores: MGI (índice de 5 genes de grado molecular – “5 gene molecular grade Index”) y un biomarcador predictivo de beneficio a la HT de 2 genes que consiste en la ratio de HoxB13 e interleukina-17B (H/I) (29). Estos 2 biomarcadores de forma conjunta evalúan proliferación y señalización estrogénica. Clasifica los casos de forma dicotómica en 2 grupos de riesgo, bajo (*score* 0-5) o alto (*score* 5.1-10). Se han evaluado utilizando pacientes de ensayos randomizados de hormonoterapia y ha mostrado papel pronóstico a 10 años y de forma diferenciada para el grupo de 5-10 años, y además parece predecir quien se beneficia del uso de la terapia extendida teniendo en cuenta el *score* H/I del componente de la plataforma, aquellas que presentan un *score* alto presentan beneficio a la terapia extendida, mientras que aquellas con un *score* bajo tienen la misma tasa de recaídas con o sin terapia endocrina extendida (30-35). Esta firma genómica ha sido incorporada a la guía NCCN con un nivel de recomendación 2A de evidencia y consenso para la toma de decisión sobre la administración de terapia endocrina extendida (36).

Las 4 plataformas han sido comparadas sobre su capacidad pronóstica de recaída tardía en las pacientes del estudio Trans-ATAC, en pacientes con RH+HER2- posmenopáusicas (37). En este estudio se incluyó también

además de las 4 firmas genómicas, los resultados de ICH4 y CTS5 tanto para N0 como N+. Se utilizó como referencia los resultados de CTS5. Con respecto a esta no se objetivo un aumento de la capacidad pronóstica de recurrencia tardía con ICH4 y RS. ROR, EPclin y BCI sí que presentaron mayor capacidad pronóstica diferencial entre los años 5-10, sobre todo en el grupo de N0, siendo menos relevante en el grupo de N+. Como se puede ver no hay una concordancia en la capacidad pronóstica de las 4 plataformas y esto podría explicarse por los genes implicados en las distintas plataformas. En un estudio que compara los “drivers” moleculares de cada plataforma en pacientes con RH+HER2- tratados sin QT en el estudio Trans-ATAC (38), en contraste con lo que se ha supuesto, el RS está determinado más fuertemente por las características relacionadas con los estrógenos y solo débilmente por los marcadores de proliferación. Sin embargo, las puntuaciones de EP, BCI y, en particular, ROR están determinadas en gran medida por características proliferativas. Estas relaciones podrían ayudar a explicar las diferencias en el papel pronóstico de cada prueba. Si bien estos datos precisarían de validación en otras cohortes independientes.

## CONCLUSIÓN

Las plataformas genómicas son una herramienta que nos ayudan a la toma de decisión de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz RH+HER2- con ganglios negativos y 1-3 ganglios (39). En la actualidad su papel principal es para decidir a que pacientes podemos omitir la administración de quimioterapia. Con respecto a la terapia endocrina extendida algunas pueden ayudarnos a definir mejor el riesgo de recurrencia tardía más allá de los factores clinicopatológicos clásicos, si bien ninguna se ha validado de forma prospectiva para este escenario. Con respecto a la capacidad de predecir el beneficio de la terapia extendida, el BCI (componente H/I) presenta datos relevantes en su evaluación con pacientes procedentes de varios estudios randomizados de hormonoterapia extendida realizados previamente, si bien no se ha valorado en un estudio prospectivo. Por otro lado no tenemos datos en pacientes premenopáusicas tratadas con SO + IA o SO + TMX del papel pronóstico de estas plataformas en cuanto a la recurrencia tardía ni de beneficio de prorrogar o no el tratamiento, una población que por su edad tiene una perspectiva vital de largo recorrido y por tanto de riesgo de recaída tardía, ya que la mayoría de estudios se han hecho en población posmenopáusica.

Así, si queremos conocer el riesgo de recaída tardía (pronóstico) los datos provenientes de la plataforma genómica tienen que integrarse con los datos clinicopatológicos clásicos para calcular el riesgo de forma precisa. Si queremos un marcador predictivo, este debería tener valor independiente de todo lo demás por sí mismo.

Por lo tanto, el escenario de la recaída tardía requiere estudios específicos tanto en población pre como posmenopáusica.

### Conflictos de interés:

- Empleo: OSAKIDETZA (Servicio Vasco de Salud).
- Consultoría: AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Roche, Palex, Merck.
- Financiación ensayos clínicos: AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Roche.
- Ponencias: AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Roche.
- Otros: Gastos de viaje e inscripción a congresos: AstraZeneca, Pfizer, Roche, Eisai.

### CORRESPONDENCIA:

Isabel Álvarez López  
Unidad de Gestión del Cáncer de Guipúzcoa – OSAKIDETZA (OSI-Donostialdea/Hospital Universitario Donostia – Onkologikoa)  
Begiristain Doktorea Pasealekua, s/n  
20014 Donostia, Gipuzkoa  
e-mail: isabelmanuela.alvarezlopez@osakidetza.eus

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor–positive, HER2–negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2557–70.
2. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069–103.
3. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423–38.
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220.
5. Pan H, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N. Engl J Med* 2017;377:1836–46.
6. Richman J, Dowsett M. Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:296–311.
7. Gray R, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond 5 years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-03. *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl.) GS3-03-GS3-03. DOI:10.1158/1538-7445
8. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO Meet Abstr* 2013;31(18\_suppl):5.
9. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(1):31–9.
10. Cuzick J, et al. 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.
11. Dowsett M, et al. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol* 2018;36:1941-8.
  12. Bianchini G, Pusztai L, Karn T, et al. Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2013;15(5):R86.
  13. Foldi J, O'Meara T, Marczyk M, Sanft T, Silber A, Pusztai L. Defining Risk of Late Recurrence in Early-Stage Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Clinical Versus Molecular Tools. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1365-9.
  14. Kwa M, Makris A, Esteva FJ. Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(10):595-610.
  15. Sparano, J. A. et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005-14.
  16. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21.
  17. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Res* 2021 (81) (4 Supplement) GS3-00. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-00
  18. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29.
  19. Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
  20. Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
  21. Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL, et al. Prognostic Impact of the Combination of Recurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on Predicting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2350-8.
  22. Parker JS, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-7.
  23. Filipits M, Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stöger H, et al. The PAM50 Risk-of-Recurrence Score Predicts Risk for Late Distant Recurrence after Endocrine Therapy in Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Early Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1298-305.
  24. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 risk of recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014;25(2):339-45.
  25. Pu M, Messer K, Davies SR, Vickery TL, Pittman E, Parker BA, et al. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2019;179(1):197-206.
  26. Filipits M, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-20.
  27. Dubsy P, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:2959-64.
  28. Buus R, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(11):djw149.
  29. Jerevall PL, et al. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer* 2011;104:1762-9.
  30. Sgroi DC, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013;14:1067-76.
  31. Zhang Y, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin. Cancer Res* 2013;19:4196-205.
  32. Sgroi DC, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1036-42.
  33. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen—To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30:1776-83.
  34. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR+ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):311-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2737
  35. Sgroi DS, Treuner K, Zhang Y, et al. Correlative studies of the breast cancer index (HOXB13/IL17BR) and ER, PR, AR, AR/ER ratio and Ki67 for prediction of extended endocrine benefit: A trans-aTTom study. *Cancer Res* 2021;81(4 Supl.):GS4-09. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS4-09
  36. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer, version 2.2021. Accessed April 11, 2021. Available from: <https://bit.ly/3nUeHUp>
  37. Sestak I, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 545-53.
  38. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Ferree S, Schnabel CA, Baehner FL, et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2021;39(2):126-35.
  39. Kittaneh M, Badve S, Caldera H, Coleman R, Goetz MP, Mahtani R, et al. Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG): A Case-Based Review and Clinical Guidance on the Use of Genomic Assays for Early Stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2020;20(3):183-93.