

Plataformas genómicas y Medicina de Precisión: lecciones aprendidas

ANDREA VETHENCOURT, MIGUEL GIL-GIL, SONIA PERNAS

*Departamento de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
Grupo Cáncer de Mama. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat,
Barcelona*

RESUMEN

Las plataformas genómicas permiten evaluar el riesgo de recidiva o mortalidad en pacientes con cáncer de mama precoz con receptores hormonales positivos, HER2 negativo. Así, la información pronóstica que proporcionan debe integrarse en el conocimiento de las características clínicas y patológicas tradicionales. Actualmente estas herramientas han demostrado su utilidad en la toma de decisiones con un alto nivel de evidencia, sin embargo, existen situaciones donde la evidencia es escasa o no tan clara. En esta revisión repasamos la evidencia más establecida en cuanto al uso de las plataformas genómicas, pero también cuestiones como son la correlación entre ellas, su utilidad en histologías especiales, o según edad, su uso en neoadyuvancia, o en el varón y el coste-efectividad de las mismas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Plataformas genómicas. Premenopáusicas. Carcinoma lobulillar. Cáncer de mama en el varón.

INTRODUCCIÓN

En el cáncer de mama localizado hasta hace unos años el pronóstico y la indicación de tratamiento complementario se basaban exclusivamente en criterios clínicos y patológicos, como son la edad, el grado de diferenciación histológica, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, la invasión vascular, linfática y/o perineural; además de algunos criterios biológicos valorados por inmunohistoquímica (IHQ) como son la expresión

ABSTRACT

Genomic platforms assess the risk of recurrence or mortality in patients with early-stage HER2 negative, hormone receptor-positive breast cancer. Thus, the prognostic information they provide must be integrated into the knowledge of traditional clinical and pathological features. Currently these tools have demonstrated their usefulness in decision making with a robust level of evidence; however, there are situations where the evidence is limited. In this review we review the most established evidence regarding the use of gene platforms, but also questions such as the correlation between them, their usefulness in special histologies, or their use according to age, in neoadjuvant therapy, in men and their cost-effectiveness.

KEYWORDS: Breast cancer. Genomic platforms. Premenopausal. Lobular carcinoma. Male breast cancer.

del receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), y el índice de proliferación celular Ki-67. Algunos de estos biomarcadores proporcionan valiosa información del pronóstico y del beneficio del tratamiento hormonal o anti-HER2, pero estas características no son siempre claramente predictivas del beneficio de la quimioterapia adyuvante (1), y en determinadas situaciones el valor pronóstico de estos métodos clinicopatológicos es limitado (2).

Para estas situaciones no concluyentes las plataformas genómicas aportan información adicional al oncólogo ayudándolo en la toma de decisiones. Las plataformas genómicas Oncotype DX[®], MammaPrint[®], EndoPredict[®] y Prosigna[®], comentadas en los capítulos anteriores, permiten evaluar el riesgo de recidiva o mortalidad en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (RRHH+), HER2 negativo, en estadio precoz y el beneficio o no de recibir tratamiento con quimioterapia adyuvante (3-7). Cuanto más podamos afinar en el pronóstico mejor ajustaremos el tratamiento de los pacientes. Hoy en día conocemos ciertas utilidades demostradas con un alto nivel de evidencia de las plataformas genómicas, sin embargo, aún existen controversias como son la correlación entre ellas, su utilidad en histologías especiales, según grupos de edad o estado menopáusico, sexo, tipo de plataforma a usar, su uso en neoadyuvancia y el coste-efectividad de las mismas, puntos que discutiremos en el presente capítulo, dando información sobre la evidencia científica y los datos obtenidos en la práctica clínica.

VALORES O UTILIDADES DEMOSTRADAS

Oncotype DX[®], MammaPrint[®], EndoPredict[®] y Prosigna[®] han demostrado valor pronóstico en múltiples estudios retrospectivos de mujeres tratadas en ensayos aleatorizados, pero Oncotype DX[®] y MammaPrint[®] son las únicas validadas con ensayos prospectivos (3-9).

Oncotype DX[®] utiliza un modelo matemático de puntuación o índice de recurrencia (RS por sus siglas en inglés de *recurrence score*) sobre la base de 21 genes escogidos y divide a los pacientes en tres categorías: bajo riesgo RS < 11, riesgo intermedio 11-25 y alto riesgo > 25. En el estudio aleatorizado TAILORx (n = 9719), en pacientes con tumores RRHH+/HER2 negativo y sin afectación ganglionar, se demostró que para la población por intención de tratar con RS ≤ 25 que recibió únicamente hormonoterapia adyuvante, la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) a los 9 años fue similar al grupo de terapia quimioendocrina, con un cociente de riesgo o *hazard ratio* (HR) de 1,08 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,94-1,24; p = 0,26), e igualmente respecto al intervalo libre de recaída a distancia (HR 1,1; IC del 95 %: 0,85-1,41; p = 0,48), demostrando que la hormonoterapia no fue inferior a la terapia quimioendocrina. Sin embargo, un análisis de subgrupo por edad evidenció que las pacientes ≤ 50 años y RS ≥ 16 sí mostraban cierto beneficio de añadir quimioterapia al tratamiento adyuvante, con una tasa más baja de recurrencia a distancia (diferencia absoluta del 0,8 % a 5 años y del 1,6 % a 9 años). En los casos con RS entre 21-25 este beneficio de la quimioterapia era aún mayor (del 3,2 % a 5 años y del 6,5 % a 9 años) aunque las tasas de supervivencia global (SG) fueron similares (3,4).

Pacientes con neoplasia de mama RRHH+/HER2 negativo con afectación ganglionar de 1 a 3 ganglios fueron evaluadas de forma prospectiva en el estudio RxPONDER con 5083 pacientes (33 % premenopáusicas, 67 % posmenopáusicas). En este estudio, un análisis intermedio preespecificado sobre el estatus menopáusico mostró que en pacientes posmenopáusicas con RS ≤ 25, no hubo beneficio con la adición de quimioterapia. Sin embargo, en pacientes premenopáusicas (n = 1665), la HR fue de 0,60, IC del 95 %: 0,43-0,83 (p = 0,002) con un beneficio absoluto del 5 % en SLEi a favor de la quimioterapia y de 1,3 % en SG a los 5 años. Es importante destacar que este estudio validó prospectivamente el valor pronóstico de Oncotype DX[®] en este subgrupo de pacientes con afectación ganglionar, pero fue negativo para el objetivo de validarlo como valor predictivo de beneficio a la quimioterapia adyuvante (10).

Al igual que Oncotype DX[®], la plataforma MammaPrint[®] también aporta información pronóstica, en base al ensayo fase III aleatorizado MINDACT, que incluyó a 6693 mujeres con 0-3 ganglios positivos. En este estudio, un 81 % tenía tumores RRHH+/HER2 negativo, a las cuales se les aplicaba el test de 70 genes para dividir las en bajo o alto riesgo genómico y, mediante la plataforma de predicción Adjuvant! Online que incluye datos clínicos y biológicos, se clasificaban como de alto o bajo riesgo clínico. Las pacientes en las que ambos criterios coincidían recibían quimioterapia las de riesgo alto u hormonoterapia en caso de riesgo bajo. Las pacientes con discordancia entre el riesgo clínico y el genómico se aleatorizaban a seguir tratamiento en función de uno de los dos, recibiendo o no quimioterapia adyuvante. En los pacientes con riesgo clínico alto/riesgo genómico bajo que no recibieron quimioterapia (n = 644), el ensayo MINDACT mostró una excelente supervivencia libre de metástasis (SLMD) a 5 años del 94,7 % (IC del 95 %: 92,5-96,2) cumpliendo con el objetivo primario del estudio que era probar si la tasa de SLMD en este grupo tenía un límite inferior del IC del 95 % por encima del límite de no inferioridad predefinido del 92 % (11). En el análisis global de pacientes por intención de tratar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad (SLE), ni SG a los 5 años entre los pacientes con o sin quimioterapia (11). En la última publicación de este estudio con 8,7 años de seguimiento seguían sin mostrarse diferencias, la SLMD a 5 años actualizada de este grupo con riesgo clínico alto/riesgo genómico bajo que no recibió quimioterapia fue de 95,1 % (IC del 95 %: 93,1-96,6) (9), reforzando los resultados previamente publicados y el rol del ensayo MINDACT como un estudio positivo de desescalada (7). En un análisis exploratorio considerando solo la población con enfermedad RRHH+/HER2 negativa (n = 1358) de este subgrupo con riesgo clínico alto/genómico bajo, se describe un beneficio en SLMD a 8 años del 2,6 % a favor de la quimioterapia.

En cuanto al grupo con riesgo clínico bajo y génico alto, las diferencias en la tasa de SLMD a 8 años son del orden del 3 % en valores absolutos (94 vs. 91 %) de beneficio de la QT adyuvante, a pesar del cual los autores continúan sugiriendo una falta de utilidad global de MammaPrint® en la población con bajo riesgo clínico. Sin embargo, en el análisis exploratorio por edad limitado al subconjunto de pacientes con enfermedad luminal HER2 negativo, sí se demostraron diferencias a favor de recibir quimioterapia adyuvante en mujeres ≤ 50 años, con una diferencia absoluta del 5 % en SLMD (9).

Con todos estos datos hoy en día tenemos suficiente evidencia para recomendar el uso de las cuatro plataformas genómicas como herramienta pronóstica en la subpoblación de pacientes con cáncer de mama RRHH+, HER2 negativo mayores de 50 años (posmenopáusicas) con hasta 3 ganglios afectos. Aquellas pacientes con RS (Oncotype DX®) ≤ 25 o MammaPrint® de bajo riesgo, podrían recibir terapia endocrina exclusiva (12,13). Sin embargo, el valor predictivo de quimioterapia adyuvante de estas plataformas no está tan claro. Asimismo, el uso de plataformas y la interpretación de los resultados en mujeres premenopáusicas se comentará el apartado de controversias.

CONTROVERSIAS

PACIENTES ≤ 50 AÑOS

En base a los datos del ensayo TAILORx, en mujeres jóvenes (≤ 50 años), *sin afectación ganglionar*, y con RS ≥ 16 sí parece haber beneficio de añadir quimioterapia adyuvante (beneficio en SLEi del 0,8 % a 5 años y del 1,6 % a 9 años). Se ha especulado sobre si el beneficio obtenido se debe a un efecto directo de la quimioterapia o es por la supresión ovárica inducida por la misma. Cabe destacar que en el grupo de terapia endocrina exclusiva solo un 10 % realizó tratamiento con análogo de la LHRH e inhibidor de aromatasa y el 46 % recibió tamoxifeno en monoterapia. No se recopilaron datos sobre la menopausia inducida por quimioterapia y no está claro si se podrían lograr beneficios similares con supresión ovárica más un inhibidor de la aromatasa en lugar de quimioterapia. En la actualización del 2021 de las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network®) se recomienda ofrecer quimioterapia adyuvante en mujeres premenopáusicas con tumores $> 0,5$ cm sin afectación ganglionar y RS > 25 ; y en aquellas con RS ≤ 25 ofrecer la opción de quimioterapia seguido de terapia endocrina *versus* terapia endocrina con supresión ovárica exclusivamente. Es decir, en pacientes premenopáusicas con RS 16-25 se deberá discutir con las propias pacientes si optar por quimioterapia y en aquellos casos en que se desestime su uso incluir la supresión ovárica al tratamiento endocrino. Aunque se ha

considerado también establecer como punto de corte un RS ≥ 21 donde el beneficio de la quimioterapia es mayor (beneficio en SLEi del 3,2 % a 5 años y del 6,5 % a 9 años) (3,5,12). También en aquellas mujeres jóvenes de riesgo clínico alto y riesgo genómico bajo según la plataforma MammaPrint® se deberá discutir con las pacientes las dos opciones (9). Para el subgrupo de pacientes de ≤ 40 años, el beneficio de la quimioterapia fue menos contundente, probablemente debido a la poca representación de esta población en el estudio TAILORx (4,6 %) o a que a edades tan jóvenes la quimioterapia no logra una supresión ovárica permanente, por lo que no se pueden sacar conclusiones en esta población (3). En el estudio MINDACT se incluyeron también solo un 2,6 % de pacientes < 40 años.

En relación a las pacientes ≤ 50 años *con afectación ganglionar* hoy en día hay menos controversia, ya que el estudio RxPONDER muestra datos contundentes del beneficio de la quimioterapia en esta población (10). En mujeres posmenopáusicas, las tasas de SLEi a los cinco años fueron del 91,9 % y el 91,3 %, para la terapia endocrina y quimioendocrina, respectivamente, sin beneficio de añadir quimioterapia (HR = 1,02, IC del 95 %: 0,82-1,26, p = 0,89), a diferencia de en mujeres premenopáusicas donde fueron del 89,0 % y del 93,9 %, respectivamente (HR = 0,60, IC del 95 %: 0,43-0,83, p = 0,002), con un beneficio similar en supervivencia libre de metástasis (HR = 0,58, IC del 95 %: 0,39-0,87, p = 0,009). No hubo evidencia de un aumento del beneficio relativo de la quimioterapia a medida que aumentaba el RS. Después del ajuste por RS (0-13 frente a 14-25), número de ganglios, grado y tamaño del tumor, seguía siendo conciso el beneficio de la quimioterapia y el valor pronóstico del RS. Seguiremos sin saber si el beneficio de la quimioterapia es por su efecto citotóxico sobre la célula tumoral o si los datos se deban a la posible inducción de menopausia en esta población. Cabe destacar que el 90,5 % de las pacientes premenopáusicas recibieron como tratamiento endocrino tamoxifeno exclusivamente y solo un 12,7 % fueron sometidas a supresión ovárica (6,3 % de las aleatorizadas a terapia quimioendocrina y el 19,0 % de las que recibieron terapia endocrina exclusiva). Solo se incluyeron 101 mujeres < 40 años (grupo infrarrepresentado para sacar conclusiones) en el grupo de terapia endocrina y de ellas solo 36,6 % recibieron supresión ovárica. Datos muy distantes a la práctica clínica actual en relación con la hormonoterapia adyuvante (10). En el ensayo MINDACT, en el que un 48 % de los casos tenían afectación ganglionar (1 a 3 ganglios), en el subgrupo de mujeres premenopáusicas con riesgo clínico alto/riesgo genómico bajo, el beneficio de añadir quimioterapia en SLM fue clínicamente relevante (beneficio absoluto de 5 % \pm 2,8 %), igualmente este efecto podría deberse al efecto castrante de la quimioterapia. Cabe destacar que del grupo que no recibió quimioterapia, el 55 % recibió

tamoxifeno exclusivamente por 5 años y solo 16 % recibió supresión ovárica. Con estos datos resulta difícil obviar la quimioterapia en dicha población y tal vez sea cuestionable la realización de una plataforma genómica con valor predictivo en este escenario (9).

PACIENTES CON CARCINOMAS LOBULILLARES INFILTRANTES

El carcinoma lobulillar invasivo (CLI) es el segundo tipo histológico de cáncer de mama más frecuente, representando el 10-15 % de todos los cánceres de mama. Son tumores que generalmente se caracterizan por tener mayor expresión de RRHH, menor expresión de HER2, menor proliferación y ser menor grado histológico en comparación con los carcinomas ductales invasivos (CDI). No obstante, la evaluación patológica de los CLI identificó cuatro subtipos diferentes, lo que evidencia la heterogeneidad de este grupo de tumores. En cuanto al riesgo de recaída, datos de supervivencia muestran resultados heterogéneos (14). En la práctica clínica actual, no está claro qué pacientes con CLI tienen un mayor riesgo de recurrencia y si hay pacientes que se beneficiarían de opciones de tratamiento específicas. Series retrospectivas sugieren que los CLI no se benefician de añadir quimioterapia adyuvante (15).

En el estudio prospectivo MINDACT se incluyeron 487 pacientes con CLI (255 del tipo clásico y 232 las variantes no clásicas), 18 % con afectación ganglionar y 48 % consideradas como de alto riesgo clínico. La mayoría de CLI (84 %) fueron clasificados de bajo riesgo por MammaPrint® (a diferencia del 61 % de CDI); estas diferencias aún fueron mayores en el caso de los CLI clásicos, donde solo un 10 % se clasificó como de alto riesgo por MammaPrint®. Sin embargo, la proporción de alto riesgo aumentó al 23 % cuando se tuvieron en cuenta solo el subtipo de CLI no-clásicos. La SLMD y la SG a 8,7 años de seguimiento y según el riesgo genómico fueron similares para los CLI y CDI, con una SLMD a 8 años del 92 % para los CDI de riesgo genómico alto, y del 86 % para los CLI de riesgo genómico alto (14,16). A nivel práctico, MammaPrint® puede evitar el uso de quimioterapia adyuvante en el 38 % de CLI clasificados como de alto riesgo clínico, pero genómico bajo, y por el contrario, nos puede ayudar en la toma de decisión respecto a la necesidad de quimioterapia adyuvante en aquellos pacientes con CLI de alto riesgo genómico.

De forma parecida, solo entre un 8-15 % de los CLI se clasifican de alto riesgo por Oncotype DX®. Un estudio poblacional retrospectivo para evaluar el papel de Oncotype DX® exclusivamente en el CLI incluyó a 7316 pacientes con CLI en estadio I-III, la mayoría sin afectación ganglionar (85 %), y en el que solo un 20 % se trató con quimioterapia adyuvante. En este estudio, solo un 8 % de los CLI fue clasificado de alto riesgo y la mayoría (72 %) se incluyó en el grupo de riesgo intermedio,

escogiendo el mismo corte de RS que en el estudio TAILORx. Cabe destacar que la quimioterapia adyuvante no confirió un beneficio en supervivencia ni en el grupo de riesgo intermedio ni en el de alto riesgo (HR = 1,14, IC 95 % 0,55-2,38 en el grupo de alto riesgo y HR = 1,08, IC 95 % 0,62-1,87 en el de riesgo intermedio) (17).

Un estudio retrospectivo, utilizando la base de datos danesa de cáncer de mama, evaluó el papel de Prosigna-PAM50® en predecir el riesgo de recaída a distancia a 10 años en pacientes posmenopáusicas con CLI RE+/HER2 negativo y tumores de > 20 mm o con afectación de 1-3 ganglios, tras 5 años de tratamiento hormonal. En este estudio, 140 de los 341 CLI (41 %) fueron clasificados con un ROR bajo, respecto al 22 % de CDI (349/1570). Con un seguimiento medio de 9,3 años, y en base a la misma categoría de ROR (ROR intermedio), el riesgo de recaída a distancia fue más alto en el grupo de CLI que en el de CDI (18 % vs. 9,7 %) (18).

Por lo tanto, para las decisiones de tratamiento para los CLI con RRHH+, HER2 negativos en fase inicial, las plataformas genómicas pueden ser también de utilidad.

PACIENTES CON HISTOLOGÍAS POCO FRECUENTES

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con diferentes histologías, perfiles moleculares y pronósticos variables. El tipo histológico más frecuente de carcinoma invasivo es el carcinoma no especial, también conocido como CDI. Dentro de los carcinomas especiales existen, según la OMS, 21 subtipos diferentes, siendo el más frecuente el CLI. Los otros subtipos especiales son poco frecuentes (5 %) y varían significativamente en cuanto a pronóstico y respuesta al tratamiento adyuvante. Así pues, los carcinomas tubulares, mucinosos y papilares se caracterizan generalmente por tener un pronóstico excelente, por lo que la decisión de tratamiento adyuvante variará en comparación a los CDI. La evidencia de la utilidad de las plataformas genómicas en estos subtipos especiales es muy limitada.

Un estudio retrospectivo de un solo centro con 57 pacientes (33 con carcinoma mucinoso puro, 10 con carcinomas tubulares, 9 con carcinomas papilares encapsulados y 5 con carcinomas papilares sólidos) evaluó el papel de Oncotype DX® en estas histologías especiales. La mayoría tuvieron un RS bajo (77 %) y ninguno se clasificó como de alto riesgo (RS \geq 31). Únicamente la menor expresión del receptor de progesterona (RP), tanto por IHC como por mRNA, se asoció a una mayor probabilidad de tener un RS \geq 18 ($p < 0,007$) (19). Este estudio plantea la cuestión de si es necesario el uso de plataformas genómicas para los cánceres de mama con ganglios negativos, RE+/HER2 negativo e histologías favorables. En otro estudio retrospectivo, utilizando la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database, se incluyeron 83.665 pacientes con cáncer de

mama tipo T1-T2N0 RE+/HER2 negativo y diferentes histologías, para ver también la distribución y pronóstico de Oncotype DX®. Entre las diferentes histologías se incluyeron CDI, CLI, carcinoma mixto, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma tubular, carcinoma ductal micropapilar, carcinoma cribiforme y adenocarcinoma papilar intraductal con invasión. Las pacientes con CDI, carcinoma ductal micropapilar y adenocarcinoma papilar intraductal con invasión obtuvieron un RS significativamente mayor de alto riesgo en comparación con otros subtipos histológicos (1,0-3,8 %) ($p < 0,001$) (20).

PACIENTES VARONES

El tratamiento del cáncer de mama en el varón, que acontece en el 1 % de todos los cánceres de mama, se basa en gran parte de la evidencia generada en el cáncer de mama en la mujer. La mayoría de cánceres de mama en el varón (99 %) se caracterizan por ser RE+, y en un 90 % de casos son tumores RRHH+ HER2 negativo (21). La evidencia del uso de test genómicos en esta población es limitada, aunque hay estudios retrospectivos que lo han evaluado. Destacar que la expresión genética cuantitativa para los genes relacionados con el receptor de estrógeno, la proliferación y la invasión es mayor en los hombres que en las mujeres. En general, para Oncotype DX®, y según un estudio basado en datos de la SEER con más de 3.806 casos de cáncer en el varón y 571.115 en mujeres, la puntuación media de RS fue similar en ambos sexos. Sin embargo, un número significativamente mayor de hombres que de mujeres tuvieron un RS de ≥ 31 (12 % vs. 7 %), indicando un mayor riesgo de recidiva. En un estudio retrospectivo basado en el registro de SEER, las tasa de supervivencia específica de cáncer de mama a los 5 años entre los hombres fue del 99,0 % para aquellos con un RS < 18 , 95,9 % para aquellos con un RS entre 18-30, y del 81,0 % para aquellos con un RS de ≥ 31 . Entre las mujeres, las tasas de supervivencia fueron del 99,5 %, 98,6 % y 94,9 %, respectivamente (22). Estos datos sugieren que los hombres con un RS alto tienen peores resultados que las mujeres. Resultados parecidos se obtuvieron en otro estudio con una cohorte de 848 varones y 110.898 mujeres con cáncer de mama identificados de la "National Cancer Database" (2010-2014), donde un RS intermedio o alto (utilizando los mismos cortes del TAILORx) se asociaron con peor supervivencia en los varones, una vez ajustada por características demográficas, clínicas o de tratamiento, excepto para quimioterapia (23).

Aunque no disponemos de estudios prospectivos que avalen el uso de plataformas genómicas en el varón, los resultados de estos estudios retrospectivos sugieren que estos test pueden ser también de utilidad en el cáncer de mama en el varón.

CORRELACIÓN ENTRE PLATAFORMAS

Algunos estudios retrospectivos evidenciaron discordancias individuales entre diferentes plataformas hasta en un 43 % de los casos (24). En el estudio preliminar OPTIMA, se determinó de forma prospectiva el riesgo de 313 mujeres con cáncer de mama precoz mediante Prosigna®, MammaPrint®, MammaTyper®, NexCourse® (IHC4-AQUA) e inmunohistoquímica convencional de 4 marcadores (IHC4). También se realizó una clasificación por subtipos mediante Blueprint® (una plataforma de 80 genes comercializada por Agendia). Cuando las pruebas de riesgo se dicotomizaron entre riesgo alto *versus* riesgo bajo/intermedio, los resultados solo mostraron un acuerdo modesto: 119 (39,4 %) de tumores se clasificaron uniformemente como de riesgo bajo/intermedio, pero 183 (60,6 %) de casos se asignaron a diferentes categorías de riesgo. En cuanto a subtipos, solo 121 (40,1 %) casos fueron clasificados como luminal A por las tres firmas genéticas (25). Probablemente, esto es debido a las importantes diferencias en los genes analizados en las diferentes firmas genéticas. De hecho, no hay ningún gen común que compartan Oncotype DX®, MammaPrint® y Prosigna®. MammaPrint® y Prosigna® solo comparten 3 genes mientras que Oncotype DX® y Prosigna® tienen 11 genes en común. Un estudio retrospectivo en 785 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama precoz incluidas en el ensayo clínico aleatorizado ATAC de hormona adyuvante, analizó la puntuación de Oncotype DX® (RS), Prosigna® PAM50 (ROR), EndoPredict® (EP) y la puntuación de IHC4. El estudio concluye que las diferencias entre estas pruebas se debieron a que RS está dominado por genes de señalización de la vía del estrógeno, en cambio ROR está dominado por la información genética sobre proliferación celular y EP tiene una posición intermedia entre ambas vías (26). La generalización de estos hallazgos está respaldada por la similitud en el análisis poblacional de la base de datos SEER (27). Estos hallazgos pueden explicar las diferencias y similitudes en el pronóstico de estas pruebas para la evaluación de recurrencia temprana y tardía.

VALOR PREDICTIVO EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Varios estudios han demostrado el valor predictivo de las cuatro plataformas genómicas comercializadas en España con respecto a la respuesta patológica completa (pCR) obtenida con quimioterapia (QT) neoadyuvante (28-32).

Las plataformas genómicas también pueden ser herramientas predictivas del beneficio de la hormonoterapia neoadyuvante (HTN). Dos pequeños estudios japoneses analizaron la asociación entre la plataforma Oncotype RS® y la tasa de respuesta tras HTN. Encontraron que la tasa de respuesta fue mayor en las pacientes con RS

bajo con respecto a los casos con RS alto (33,34). Estos datos han sido confirmados por el estudio fase III TransNEOS en el que, 295 pacientes posmenopáusicas con tumores cN0, RE positivo y HER2 negativo, fueron tratadas con letrozol neoadyuvante durante 6 meses. La tasa de respuesta clínica fue significativamente mayor en los tumores con RS < 18 frente a los tumores con RS > 31 (54 % vs. 22 %) (35). Con BluePrint® hay publicado un estudio retrospectivo sobre pacientes tratadas con QT o con HTN neoadyuvante. Lo más destacable del estudio es que 87 de 474 (18 %) pacientes valoradas como luminales por IHQ, fueron reclasificadas como basales por BluePrint®. La tasa de pCR obtenida con la QT fue del 32 % para los tumores basales frente al 11 % de pCR de los tumores luminales. De 53 pacientes con tumores luminales que recibieron HTN con un inhibidor de la aromatasa, en 36 casos (68 %) se objetivó respuesta clínica (36). Es decir que, BluePrint® puede ser útil para clasificar correctamente el subtipo tumoral y predecir la respuesta a la QT neoadyuvante, aunque aún no está claro que mejore la predicción de respuesta a la HTN.

En el estudio fase II NeOPAL, 106 pacientes fueron aleatorizadas a recibir QT neoadyuvante o letrozol más palbociclib. La mediana del valor de la puntuación ROR de todos los casos fue de 71 (22-93), por lo que el 85 % de los tumores se clasificaron como “de alto riesgo” según Prosigna. Esta puntuación ROR inicial no se correlacionó con la respuesta patológica medida mediante *residual cancer burden* (RCB) en ninguno de los dos brazos, tampoco hubo una correlación cuando se trató a ROR y RCB como variables continuas (correlación de Spearman $q = 0,107$; $p = 0,284$) (37).

En este sentido destacar que las guías de ASCO no recomiendan el uso de perfiles genómicos en neoadyuvancia, puesto que todavía no hay suficiente evidencia para respaldar su uso en la toma de la decisión clínica sobre si se debe prescribir o no quimioterapia neoadyuvante (38). Además, esta es una indicación que todavía no ha sido aprobada por la mayoría de autoridades reguladoras autonómicas de nuestro país.

VALOR PRONÓSTICO DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS SOBRE EL TUMOR RESIDUAL TRAS UN TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Diversos estudios clínicos que evalúan el efecto del tratamiento neoadyuvante han evidenciado que se producen cambios en la firma génica, tanto en el subtipo como en la puntuación, entre la muestra pre- y postratamiento. Todavía no se sabe con certeza el valor pronóstico que tiene la firma genética tras QT neoadyuvante o tras HTN. En el estudio Corallen, un ensayo fase II que aleatorizaba a recibir QT frente a letrozol más ribociclib, el ROR basal en el 87 % de las 106 pacientes incluidas era alto y solo el 13 % de las pacientes tenían enferme-

dad ROR intermedia. Tras el tratamiento neoadyuvante, la conversión del subtipo intrínseco a luminal A ocurrió en 43 de 52 pacientes (82,7 % [IC del 95 %: 69,7-91,8]) en el grupo de quimioterapia y en 43 de 49 pacientes (87,8 % [75,3-95,4]) tratadas con ribociclib más letrozol (39). Pero el valor pronóstico de esta conversión todavía no está demostrado.

Hasta la fecha, tampoco se conoce el papel pronóstico de las plataformas de genes después de HTN en monoterapia. Un análisis de PAM50 en el tumor residual de 103 pacientes tratados con HTN en el Institut Català d'Oncologia ICO-Hospitalet reveló que las pacientes con ROR intermedio tras HTN presentaban un riesgo significativo mayor de presentar recaída a distancia que las pacientes con ROR bajo. Los resultados de este estudio sugieren que el análisis de esta plataforma como biomarcador postratamiento hormonal neoadyuvante podría identificar qué pacientes necesitarían quimioterapia adyuvante (40).

COSTE EFICACIA DEL USO DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS

La última controversia, pero no menos importante, que queremos reflejar es si se debería llevar a cabo un estudio de plataforma genómica tras la cirugía de todos los tumores infiltrantes de mama. Por el momento la financiación pública de las plataformas genómicas solo está aprobada para la toma de decisión de la quimioterapia adyuvante. Esto es debido a que el coste de dichas plataformas es muy superior al del estudio mediante IHC convencional. Varios estudios realizados con las diversas plataformas comercializadas han demostrado que son costo-efectivas (41-43). La proporción de pacientes clasificadas como de riesgo bajo o alto puede diferir según cuál sea la plataforma utilizada, pero el costo-efectividad de cualquiera de estas herramientas será mayor cuanto más y mejor seleccionemos a las pacientes. Es decir, no es costo-efectivo pagar una plataforma que no va a cambiar la actitud terapéutica, como ocurriría en pacientes con tumores luminales muy pequeños, pacientes muy ancianas o frágiles, en las que no vamos a prescribir QT o en tumores HER2 positivos y tumores triple negativos, que salvo casos excepcionales todas van a recibir QT. En cambio, la determinación del perfil génico si será costo-efectivo si puede conducir a una mejor asignación de los recursos al reducir los costes de quimioterapia innecesarios, así como sus efectos adversos, y los costes indirectos, como bajas laborales, impacto emocional y secuelas a largo plazo. En esta línea se han elaborado diferentes protocolos y guías locales u autonómicas, que deben ir evolucionando conforme vamos adquiriendo evidencias del valor pronóstico y predictivo de estas plataformas por subgrupos de edad y estado clinicopatológico. Así, en pacientes con carcinoma

luminal HER2 negativo, de tamaño > 1 cm y ganglios negativos, será razonable cursar una plataforma genómica. En los casos pN1a de pacientes posmenopáusicas también estaría indicado valorar el análisis de una plataforma.

LECCIONES APRENDIDAS DEL DISEÑO DE ESTUDIOS CON PLATAFORMAS GENÓMICAS

Es relativamente fácil evidenciar los errores en el diseño de los ensayos después de que los resultados hayan sido publicados. Muchas veces estas críticas vienen dadas porque los resultados de ensayos en cáncer de mama precoz de tipo luminal requieren de muchos años de seguimiento y, con el paso de los años, van apareciendo evidencias que no eran conocidas en el momento del diseño del estudio. Por ejemplo, una de las grandes controversias actuales a raíz de los resultados de los ensayos TAILORx, MINDACT y RxPONDER es el rol de la supresión ovárica (SO) (5,9,10). En los años en que se llevó a cabo el reclutamiento de estos ensayos no era habitual recomendar SO. Posteriormente se ha establecido la utilidad de la SO a raíz de los datos de los estudios SOFT y TEXT (44) y, ahora, tenemos la duda irresoluble con los datos de estos ensayos de si el beneficio de la QT en la paciente premenopáusica se basa en su capacidad indirecta como supresor ovárico más que como agente citocida de la célula neoplásica, a la espera que se lleve a cabo un análisis genético de los tumores de las pacientes incluidas en el ensayo SOFT (es el que demostró la utilidad de la SO en pacientes de riesgo), y que esto pueda dar alguna evidencia retrospectiva. Actualmente está el estudio prospectivo OPTIMA que determina la indicación de QT en función del resultado de Prosigna® y las pacientes premenopáusicas aleatorizadas a HT recibirán SO junto con inhibidores de aromatasas o tamoxifeno, eliminando el factor de confusión presente en los estudios con Oncotype DX® y MammaPrint®.

Los análisis retrospectivos de estudio prospectivos evitan tener que esperar 10 años de seguimiento, pero presentan otras críticas, como es el usar criterios de estadificación, tratamientos locales, y esquemas de quimioterapia y hormonoterapia diferentes a los usados actualmente, como ocurre por ejemplo con los ensayos NASBP-14, NASBP-20 y transATAC, que fueron pivotaes para Oncotype DX® y para PAM50.

A lo largo de estos años se ha debatido si plataformas con mayor número de genes discriminarían mejor que las que analizan menos. La realidad es que las plataformas con un número reducido de genes han demostrado una capacidad de pronóstico similar a las plataformas de 70 o 50 genes. Esto evidencia que la manera en que se han desarrollado estas plataformas puede ser criticable. MMP seleccionó 70 genes basándose en un

estudio inicial sobre tumores con ganglios negativos de solo 75 mujeres < 55 años, que no recibieron ningún tratamiento adyuvante y que habían sido seguidas solo 5 años (45). Posteriormente fue validada sobre otras 295 muestras tumorales de mujeres < 53 años (46). Oncotype DX®, en cambio, se desarrolló sobre un modelo matemático que pondera, de manera diferente, solo 16 genes tumorales más otros 5 de referencia (47). Después fue validado en estudios retrospectivos de pacientes aleatorizadas en ensayos clínicos del siglo pasado (48). EndoPredict® solo valora 8 genes tumorales más 4 de referencia, desarrollados de 964 tumores de pacientes incluidas en 2 estudios de hormonoterapia (ABCSG-6, ABCSG-8) y uno que comparaba dos tipos de QT (GEICAM 9906).

Por otro lado, el valor pronóstico de las plataformas por sí solas es relativamente pequeño; por este motivo se ha necesitado de enormes programas de investigación para evidenciar los beneficios clínicos de algunas de estas plataformas en estadios iniciales del cáncer de mama. El riesgo de recurrencia se asocia no tan solo con las características moleculares del tumor sino también con las clinicopatológicas. Por ello las plataformas de segunda generación y ahora también RS han desarrollado un modelo integrado de valoración (49). De hecho, las plataformas de segunda generación (Prosigna® y EndoPredict®) han tenido que añadir el valor del TNM para alcanzar significación estadística como valor pronóstico.

Más difícil aún ha sido demostrar utilidad predictiva de la eficacia de la QT adyuvante. En este sentido, el ensayo MINDACT, dado el escaso tamaño de la muestra con discrepancia entre riesgo clínico y riesgo molecular, no posee poder estadístico para asegurar que es predictivo. La única plataforma con nivel de evidencia 1A como factor predictivo es el RS de Oncotype DX®, pero en su evolución ha tenido un cambio importante de números en cuanto a su punto de corte. Los ensayos iniciales dividieron en 3 niveles el riesgo (< 18; 18-30; o > 30); después se modificó a < 11; 11-25; o > 25; más tarde hubo que diferenciar un punto corte diferente para las pacientes pN0 mayores o menores de 50 (16 vs. 25) y finalmente, ver que en pN1a no existe una relación lineal entre beneficio de la QT y nivel de RS (10).

CONCLUSIONES

Las plataformas genómicas constituyen una herramienta útil en la práctica clínica habitual en la toma de decisiones en pacientes con cáncer de mama RRHH+, HER2 negativo, con criterios clinicopatológicos no concluyentes. La información que proporcionan debe integrarse en el conocimiento de las características clínicas y patológicas tradicionales. Los datos de los estudios de validación prospectiva con Oncotype DX® y

MammaPrint® permiten definir el perfil de pacientes que pueden obtener un mayor beneficio de las mismas, incluso teniendo afectación axilar de 1 a 3 ganglios, especialmente en pacientes > 50 años. En pacientes más jóvenes, el beneficio potencial de la quimioterapia, además del tratamiento endocrino, pudiera deberse a la supresión ovárica inducida por la propia quimioterapia, sin embargo ninguno de los estudios puede probar esta hipótesis, por lo que en población premenopáusica es necesario valorar bien con cada paciente los riesgos/beneficios y, en caso de desestimar la quimioterapia adyuvante, recomendar la supresión ovárica junto con el tratamiento hormonal.

CORRESPONDENCIA:

Sonia Pernas
Departamento de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: spernas@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. 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(9472):1687-717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
2. Sestak I, Buus R, Cuzick J, 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(4):545-53. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5524
3. 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. DOI: 10.1056/nejmoa1804710
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(21):2005-14. DOI: 10.1056/nejmoa1510764
5. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(25):2395-405. DOI: 10.1056/nejmoa1904819
6. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, et al. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: Today and tomorrow. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):434-44. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.09.014
7. Cardoso F, van 't Veer L, Poncet C, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):506. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.506
8. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2 positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2p/ HRA phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab 6 weekly paclitaxel. Availability, out-of-pocket costs *Access anti-neoplastic Med Outs Eur* 2017;28:2768-72. DOI: 10.1093/annonc/mdx494
9. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3
10. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. Abstract GS3-00: 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). In: *Cancer Research*. Vol 81. American Association for Cancer Research (AACR); 2021:GS3-00-GS3-00. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs20-gs3-00
11. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29. DOI: 10.1056/nejmoa1602253
12. Abraham J, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines Version 4.2021 Breast Cancer; 2021.
13. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. Journal Pre-proof 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)†. *Ann Oncol*. Published online 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
14. Metzger-Filho O, Michiels S, Bertucci F, et al. Genomic grade adds prognostic value in invasive lobular carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(2):377-84. DOI: 10.1093/annonc/mds280
15. Marmor S, Hui JYC, Huang JL, et al. Relative effectiveness of adjuvant chemotherapy for invasive lobular compared with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer* 2017;123(16):3015-21. DOI: 10.1002/cncr.30699
16. Metzger O, Cardoso F, Poncet C, et al. Clinical utility of MammaPrint testing in Invasive Lobular Carcinoma: Results from the MINDACT phase III trial. *Eur J Cancer* 2020;138:S5-S6. DOI: 10.1016/S0959-8049(20)30542-6
17. Kizy S, Huang JL, Marmor S, et al. Impact of the 21-gene recurrence score on outcome in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):757-63. DOI: 10.1007/s10549-017-4355-9
18. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. Population-based Study of Prosigna-PAM50 and Outcome Among Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-positive and HER2 negative Operable Invasive Lobular or Ductal Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2020;20(4):e423-e432. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.01.013
19. Turashvili G, Brogi E, Morrow M, et al. The 21-gene recurrence score in special histologic subtypes of breast cancer with favorable prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(1):65-76. DOI: 10.1007/s10549-017-4326-1
20. Wang J, He ZY, Dong Y, et al. The Distribution and Outcomes of the 21-Gene Recurrence Score in T1-T2N0 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer With Different Histologic Subtypes. *Front Genet* 2018;9:638. DOI: 10.3389/fgene.2018.00638
21. Giordano SH. Breast Cancer in Men. Longo DL, editor. *N Engl J Med* 2018;378(24):2311-20. DOI: 10.1056/NEJMra1707939
22. Dubrovsky E, Raymond S, Chun J, et al. Abstract P5-23-03: Gene expression profiling in male breast cancer. In: *Cancer Research*. Vol 78. American Association for Cancer Research (AACR); 2018:P5-23-03-P5-23-03. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs17-p5-23-03
23. Wang F, Reid S, Zheng W, et al. Sex Disparity Observed for Oncotype DX Breast Recurrence Score in Predicting Mortality Among Patients with Early Stage ER-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(1):101-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2424
24. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2783-90. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.1558
25. Bartlett JMS, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(9). DOI: 10.1093/jnci/djw050

26. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, 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. DOI: 10.1200/JCO.20.00853
27. Hortobagyi G, Shak S, Sledge G, et al. Abstract P3-11-02: Breast cancer-specific mortality (BCSM) in patients (pts) with node-negative (N0) and node-positive (N+) breast cancer (BC) guided by the 21-gene assay: A SEER-genomic population-based study. In: *Cancer Research*. Vol 79. American Association for Cancer Research (AACR); 2019:P3-11-02-P3-11-02. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs18-p3-11-02
28. Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(29):7265-77. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.0818
29. Pease AM, Riba LA, Gruner RA, et al. Oncotype DX[®] Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):366-71. DOI: 10.1245/s10434-018-07107-8
30. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(3):551-8. DOI: 10.1007/s10549-009-0333-1
31. Prat A, Galván P, Jimenez B, et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clin Cancer Res* 2016;22(3):560-6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0630
32. Dubsky PC, Singer CF, Egle D, et al. The EndoPredict score predicts response to neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients from the ABCSG-34 trial. *Eur J Cancer* 2020;134:99-106. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.020
33. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast* 2009;18(3):171-4. DOI: 10.1016/j.breast.2009.03.005
34. Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score[®] as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2014;19(4):607-13. DOI: 10.1007/s10147-013-0614-x
35. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2 negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173(1):123-33. DOI: 10.1007/s10549-018-4964-y
36. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A, et al. Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping. *Ann Surg Oncol* 2017;24(3):669-75. DOI: 10.1245/s10434-016-5600-x
37. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(12):2334-40. DOI: 10.1093/annonc/mdy448
38. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1485-505. DOI: 10.1200/jco.20.03399
39. Prat A, Saura C, Pascual T, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2 negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):33-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30786-7
40. Gil Gil MJ, Perez FJ, Soler Monso T, et al. Prognostic value of PAM50 in residual breast cancer following neoadjuvant endocrine therapy (NET): A retrospective analysis with long follow-up. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):575. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.575
41. 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. DOI: 10.1002/cncr.27443
42. Bonastre J, Marguet S, Lueza B, et al. Cost effectiveness of molecular profiling for adjuvant decision making in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3513-9. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.9931
43. Seguí MÁ, Crespo C, Cortés J, 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. DOI: 10.1586/14737167.2014.957185
44. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):122-37. DOI: 10.1056/nejmoa1803164
45. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6. DOI: 10.1038/415530a
46. van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009. DOI: 10.1056/nejmoa021967
47. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817-26. DOI: 10.1056/nejmoa041588
48. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7985
49. Sparano JA, Cragger MR, Tang G, et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(6):557-64. DOI: 10.1200/JCO.20.03007