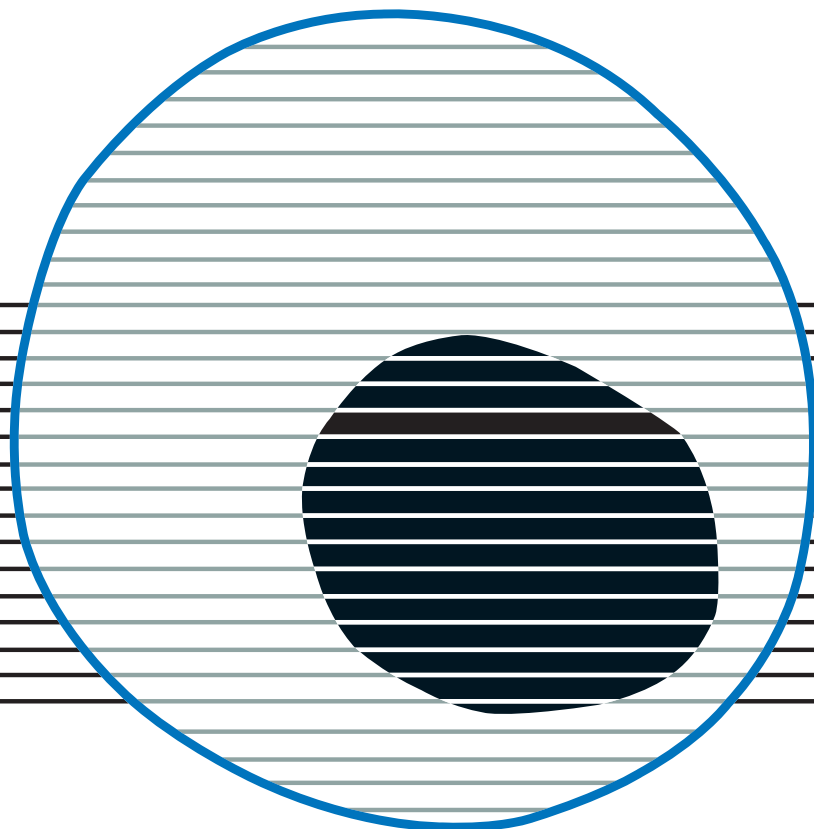


revisiones en

CÁNCER

PLATAFORMAS GENÓMICAS
PARA LA DECISIÓN INDIVIDUAL
DEL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE MAMA INICIAL (II)

VOL. 35. NÚM. 2, 2021

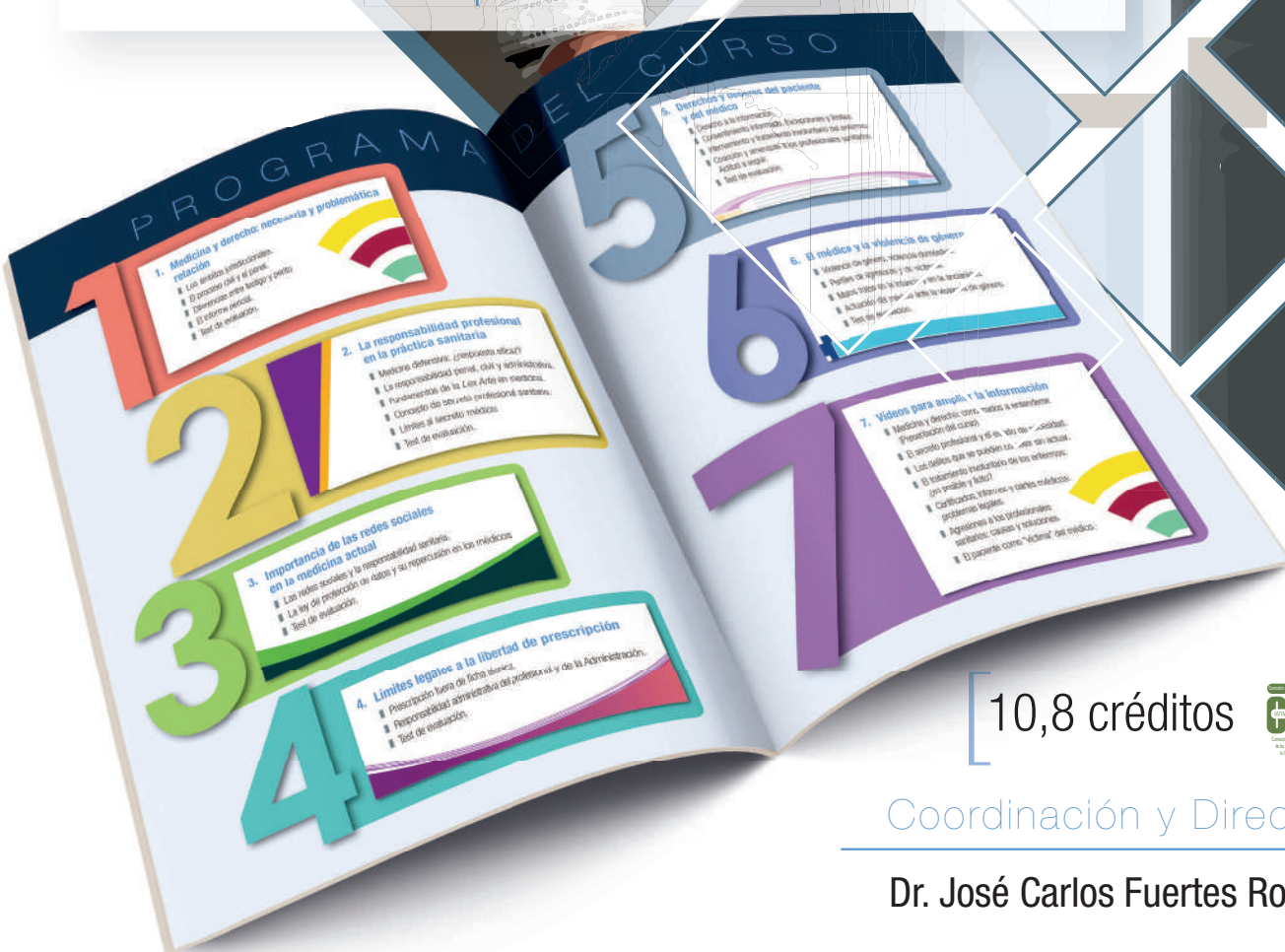


CURSO
Online

2.^a
EDICIÓN

MEDICINA Y DERECHO

Conceptos básicos para sobrevivir
a la práctica diaria



10,8 créditos



Coordinación y Dirección

Dr. José Carlos Fuertes Rocañín

Del 26/04/2021 al 26/04/2022

Organiza



Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continua
de las Profesionales Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS

Patrocina



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2021. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en
CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*:..... 57,00 €
 Médicos Especialistas:..... 85,00 €
 Organismos y Empresas:..... 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2021

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CÁNCER

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO [] [] [] [] SUCURSAL [] [] [] [] D.C. [] [] N.º CUENTA [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

_____ de _____ de 20_____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 35

NÚM. 2

Plataformas genómicas y nuevas terapias para el cáncer de mama luminal Ana Santaballa Bertrán, Carmen Cañabate Arias	51
Plataformas genómicas en práctica asistencial del cáncer de mama Noelia Martínez Jáñez	59
Nivel de evidencia y grado de recomendación en las Guías 2021 para las plataformas genómicas en cáncer de mama Pilar de la Morena Barrio, Esmeralda García Torralba, Beatriz Álvarez Abril, Francisco Ayala de la Peña	67
Plataformas genómicas y Medicina de Precisión: lecciones aprendidas Andrea Vethencourt, Miguel Gil-Gil, Sonia Pernas	78

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 35

No. 2

Genomic tests and novel therapies in luminal breast cancer Ana Santaballa Bertrán, Carmen Cañabate Arias	51
Genomic platforms in healthcare practice breast cancer Noelia Martínez Jáñez	59
Level of evidence and grades of recommendation in 2021 guidelines for genomic predictive test in breast cancer Pilar de la Morena Barrio, Esmeralda García Torralba, Beatriz Álvarez Abril, Francisco Ayala de la Peña	67
Lessons learned in genomic platforms and Precision Medicine Andrea Vethencourt, Miguel Gil-Gil, Sonia Pernas	78

Plataformas genómicas y nuevas terapias para el cáncer de mama luminal

ANA SANTABALLA BERTRÁN, CARMEN CAÑABATE ARIAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) luminal (RE+/HER2-) es el subtipo más frecuente de CM. Existen varias plataformas genómicas comercializadas cuyo significado pronóstico ha sido validado. Varios ensayos clínicos prospectivos han demostrado su utilidad para predecir el beneficio de la quimioterapia en tumores pN0-1.

Los parámetros clásicos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante no son útiles para valorar la respuesta a la terapia endocrina neoadyuvante. Las plataformas genómicas tienen buena correlación entre las biopsias primarias y las quirúrgicas, y podrían ser útiles para seleccionar el mejor tratamiento neoadyuvante, estratificar pacientes o, incluso, considerar los cambios pre- y posquirúrgicos como objetivo en los ensayos clínicos con terapia endocrina y/o nuevas terapias.

PALABRAS CLAVE: Luminal. Cáncer de mama. Plataformas genómicas. Terapia endocrina.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) luminal (RE+/HER2-) es el subtipo más frecuente de cáncer de CM. Representa el 65 % de todos los casos en las pacientes menores de 50 años y el 75 % en las mujeres mayores de 50 años (1).

Dado el gran número de pacientes con diagnóstico de CM luminal, pequeñas mejoras en el tratamiento adyuvante pueden salvar miles de vidas cada año.

A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer de mama acontecidos en los últimos años, el número de recaídas en este subtipo tumoral, especialmente en las

ABSTRACT

Luminal breast cancer (ER+/HER2-) is the most common subtype of breast cancer. There are several commercialized genomic tests, whose prognostic significance has been validated. Prospective clinical trials have shown its usefulness in predicting the benefit of chemotherapy in pN0-1 tumors.

The classical parameters of response to neoadjuvant chemotherapy are not useful to assess the response to neoadjuvant endocrine therapy. Genomic tests have a good correlation between primary and surgical biopsies and could be useful to select the best neoadjuvant treatment, stratify patients or even consider pre- and post-surgical changes as a target in clinical trials with endocrine therapy and/or new therapies.

KEYWORDS: Luminal. Breast cancer. Genomic tests. Hormonal treatment.

pacientes con afectación axilar, ha permanecido estable durante décadas. Por ello, el tratamiento adyuvante óptimo de estas pacientes sigue siendo una necesidad clínica no cubierta.

La curva de recaídas en los CM luminales varía con el tiempo. Hay un pico agudo de recaídas en los dos primeros años que representan los casos de resistencia endocrina intrínseca, y posteriormente hay una meseta gradualmente decreciente durante al menos 20 años desde el diagnóstico (2).

Los tumores luminales son biológicamente heterogéneos, varían en cuanto a los niveles de receptor estro-

génico (RE), de receptor de progesterona (RP), grado histológico, grado de proliferación (medido con Ki-67 u otros índices), patrones de expresión génica y tipo, y la frecuencia de las alteraciones genómicas. Estas características están interrelacionadas y tienen importantes repercusiones clínicas. Los subtipos intrínsecos luminal A y luminal B se encuentran en extremos opuestos de un espectro de relaciones entre el grado histológico, la expresión del RE y de PR, las medidas de proliferación tumoral, las firmas genómicas y los efectos del tratamiento. Estas relaciones, que no son necesariamente directas o lineales, hacen pensar que el beneficio del tratamiento endocrino (TE) y de la quimioterapia (QT) adyuvante pueda depender del subtipo de tumor (3).

UTILIDAD DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES Y TIPO DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

La elección del tratamiento ayudante para las pacientes con CM luminal se ha sustentado clásicamente en factores pronóstico clínico-patológicos como la edad, tamaño tumoral, afectación axilar, grado histológico, RE/RP y HER2.

Las plataformas genómicas basadas en patrones de expresión de ADN o ARN de genes que intervienen en la patogenia tumoral han confirmado la heterogeneidad patológica y biológica del CM luminal. Estas plataformas aportan una información pronóstica adicional, expresada en niveles de riesgo o *scores*, a los datos clinicopatológicos. Existen varias plataformas genómicas comercializadas cuyo significado pronóstico ha sido validado. MammaPrint® predice el riesgo de recaída a 5 años en pacientes con cáncer de mama con RE positivos y HER2 negativo que han sido tratadas con terapia endocrina (TE) durante 5 años (4,5). Oncotype DX® predice el riesgo de recaída a 9 años en pacientes con cáncer de mama con RE positivos y HER2 negativo que han sido tratadas con TE durante 5 años (6-10). Prosigna® y EndoPredict® predicen el riesgo de recaída a 10 años y de recaída tardía (5-10 años) en pacientes con cáncer de mama con RE positivos y HER2 negativo que han sido tratadas con TE durante 5 años (11-16).

La TE adyuvante mejora la supervivencia los estadios iniciales de CM luminal. La TE debe administrarse a todas las pacientes con estadios iniciales de un CM luminal independientemente de su edad, estatus menopáusico, de si han recibido o no QT adyuvante del nivel de expresión del RE o RP y/o del status de HER2. La administración de QT adyuvante en la enfermedad con RE+ HER2 negativa se recomienda en los tumores de alto riesgo definidos por sus características clinicopatológicas (T2-T4 y/o N2-3; la afectación linfocascular extensa, un Ki-67 elevado, baja expresión de RE, edad joven o estatus premenopáusico) o genómicas (*scores* intermedios y altos) (17).

Los resultados de los ensayos prospectivos aleatorizados han demostrado que la QT adyuvante no aporta beneficio sobre la TE en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama luminal, sin afectación ganglionar y bajo riesgo genómico, definido como un *recurrence score* (RS) menor o igual a 25 cuando se utiliza Oncotype DX® o bajo riesgo cuando se utiliza MammaPrint® (18-20).

Los resultados preliminares del ensayo RxPonder, comunicado recientemente en San Antonio Breast Cancer Symposium, confirman que la QT adyuvante tampoco reduce el riesgo de recaída en las pacientes posmenopáusicas con 1 a 3 ganglios positivos y un RS por debajo de 25 (21).

Las plataformas genómicas también tienen valor pronóstico en las mujeres premenopáusicas, incluidas las menores de 40 años. La QT adyuvante asociada a la TE en las pacientes premenopáusicas con bajo riesgo genómico no aporta beneficio en reducción de riesgo, sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en las pacientes posmenopáusicas existe beneficio en las pacientes con riesgo intermedio, tanto en pacientes con ganglios negativos como en aquellas con 1 a 3 ganglios afectos (19,21).

La incorporación de los datos clínicos y patológicos a los datos genómicos mejora la capacidad pronóstica de las plataformas. Sparano y cols. han demostrado que la integración de la estratificación del riesgo clínico mejora la capacidad pronóstica y predictiva de Oncotype DX® en pacientes con ganglios negativos. La gran mayoría de pacientes con bajo riesgo clínico no se benefició de la QT sobre la base de su RS en el ensayo TAILORx, con la excepción de las pacientes de 50 años de edad o menos, que aún pueden beneficiarse de la quimioterapia si tienen un RS de 21 a 25 (22). De las 6615 pacientes de bajo riesgo clínico, solo 9 % tuvo un RS de más de 25 y recibieron QT adyuvante, aunque se desconoce el beneficio real de la QT en este subgrupo. En el ensayo MINDACT, no se obtuvo beneficio con la QT en un grupo similar de pacientes (23).

UTILIDAD DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATAS A NUEVAS TERAPIAS

Históricamente, los avances en el tratamiento del CM avanzado han precedido a los avances posteriores en el entorno adyuvante. Los inhibidores de CDK4/6 combinados con TE se han convertido en el tratamiento estándar de primera línea y segunda línea para pacientes con CM luminal avanzado por las mejoras observadas en la supervivencia libre de progresión (SLP) y también supervivencia global (SG), en los ensayos fase III que comparan inhibidores de CDK4/6 combinados con TE con la TE sola.

Los primeros resultados de varios ensayos clínicos fase III que evalúan el papel de tratamiento adyuvante de los inhibidores de CDK4/6 en combinación con TE *versus* TE han sido comunicados y publicados recientemente.

En el ensayo MONARCH-E (Tabla I), las pacientes que habían recibido 2 años de abemaciclib más TE estándar tenían un beneficio absoluto de reducción del riesgo de recaída de un 3,5 % que es estadísticamente significativo y clínicamente muy relevante (24).

En otros dos ensayos con palbociclib con diseños diferentes (Tabla I) el riesgo de recaída fue similar al de la TE con una mediana de seguimiento de 24 meses (en el ensayo PALLAS (25) y con una mediana de seguimiento de 43 meses (en el ensayo PENELOPE-B (con 1 año de tratamiento) (26)).

Los principales argumentos utilizados para explicar las diferencias entre los estudios son la administración continua del abemaciclib y su potencia inhibitoria sobre CDK4 y CDK6 frente al tratamiento con descanso del palbociclib o la discontinuación del tratamiento por efectos secundarios requerida en el ensayo PALLAS, que supuso que un 42,2 % de las pacientes no completarían el tratamiento. Aunque este argumento pierde peso porque la adherencia en el ensayo PENELOPE-B fue mucho mayor y tampoco detectó diferencias. Por último, cabe argumentar también las diferencias en la definición de pacientes de alto riesgo de la población de pacientes incluida en cada estudio (Tabla I).

La inclusión de una población de pacientes con mayor riesgo de recaída temprana acorta el tiempo para ver diferencias y mejora el poder del estudio para detectar diferencias (MONARCH-E).

Los resultados de estos estudios tras un período de seguimiento mayor y de los que están todavía en marcha ayudarán a definir el papel de los inhibidores de CDK4/6 en la adyuvancia, sin embargo, es necesario incorporar biomarcadores para definir mejor las poblaciones de riesgo.

Ninguna de las plataformas genómicas disponibles se ha desarrollado para seleccionar pacientes para otros tratamientos que no sean la TE o la QT. El ensayo NATALEE ha incorporado las plataformas como criterios de selección lo que permitirá validar su papel como marcador predictivo de respuesta a estos nuevos tratamientos.

UTILIDAD DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS COMO BIOMARCADORES DE RESPUESTA

El tratamiento neoadyuvante permite monitorizar “in vivo” la respuesta al tratamiento, identificar factores biomarcadores y permite valorar nuevos fármacos o alternativas de tratamiento de forma más rápida que los ensayos de tratamiento adyuvante.

En los subtipos triple negativo y HER2, la respuesta completa patológica (RCp) es un buen marcador subrogada de supervivencia (27). Sin embargo, el diseño de estudios de neoadyuvancia en el CM luminal supone un desafío por la falta de marcadores surogados de respuesta validados.

Los CM con RE+/HER2-, presentan tasas bajas de RCp (< 10 % para los grados 1-2, ~ 15 % para el grado 3) tras la QT (28,29), pero también después de TE neoadyuvante (NET). La tasa de RCp tras NET varía entre 1-17 %, dependiendo de la duración del tratamiento. Además, estas RCp tampoco son un buen marcador de supervivencia en las pacientes que reciben NET.

La necesidad de disponer de un objetivo que evaluará correctamente la respuesta a la NET ha llevado a utilizar otros marcadores como los cambios de Ki-67 tras dos semanas de tratamiento o el PEPI *score* que estiman la enfermedad residual tras NET.

Los niveles de expresión de Ki-67 durante el tratamiento reflejan la capacidad de la TE para suprimir la proliferación tumoral (30,31). Un Ki-67 alto tras el tratamiento se correlaciona con mayor riesgo de recaída.

TABLA I
DEFINICIONES DE ALTO RIESGO EN ENSAYOS DE ADYUVANCIA CON INHIBIDORES DE CICLINAS

<i>Nombre del estudio</i>	<i>n</i>	<i>Población: definición de alto riesgo</i>
PALLAS	5796	Mujeres pre y posmenopáusicas y hombres Estadios II-III, RE+/HER2+
MONARCH-E	4580	≥ 4 N+ o 1-3 N+ y grado 3, T ≥ 5 cm o Ki-67 ≥ (central)
PENELOPE-B	1250	Enfermedad residual invasiva tras neoadyuvancia en mama o axila y CPS-EG score ≥ 3 o 2 y pN+
NATALEE	5000	Estadios IIB o III o estadio IIAN0 IIAN1 y grado 3 o grado 2 y Ki-67 ≥, Oncotype DX® ≥ 26, Prosigna®/MammaPrint®/EndoPredict® de alto riesgo
CPS-EG		

La evidencia de esta afirmación se basa en los resultados de varios ensayos clínicos. El ensayo IMPACT (32) que compara anastrozol, tamoxifeno y la combinación de ambos durante 12 semanas, el ensayo P024 (33) comparando letrozol y tamoxifeno durante 4 meses y el ensayo ACOSG Z1031 (34), que comparó letrozol, anastrozol y exemestano durante 4 meses. La expresión de Ki-67 a las 2 semanas en IMPACT, a las 16 semanas en P024, y a las 2 a 4 semanas en ACOSOG Z1031, fue predictiva de supervivencia libre de progresión (SLP) en el análisis multivariante, pero no lo fue el Ki-67 pretratamiento. En el ensayo IMPACT, cuando se introdujo en el análisis el cambio en Ki-67 con el tratamiento, en lugar de la puntuación absoluta del Ki-67 a las 2 semanas, el cambio en Ki-67 con la NET como marcador de SLP. Por tanto, el nivel absoluto de Ki-67 tras un tiempo de NET es un biomarcador útil con pronóstico y capacidad predictiva porque integra tanto la tasa proliferativa intrínseca como la respuesta a la terapia endocrina. El valor de Ki-67 a las 2-4 semanas de tratamiento es el marcador más utilizado para evaluar la respuesta a la NET. Un Ki-67 > 10 % después de 2 o 4 semanas de TE identifica de forma temprana a las pacientes que no responden a la NET y que tienen mayor riesgo de recaída.

Es interesante destacar que la correlación entre la disminución de Ki-67 y la mejora de las tasas de SLP en los ensayos P024 e IMPACT refleja perfectamente los resultados de los ensayos BIG 1-98 (35) y ATAC (36) que valoraron en adyuvancia la superioridad de los inhibidores de aromatasa sobre tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas. Por el contrario, la ausencia de diferencia en términos de la disminución de Ki-67 entre letrozol y exemestano en el ensayo ACOSOG Z1031 también podría haber predicho los resultados negativos del ensayo MA27.

En el estudio P024, además de Ki-67, el tamaño del tumor, el número de ganglios linfáticos axilares efectos y la expresión de RE medidos en la pieza quirúrgica después de NET, se asociaron también con el pronóstico a largo plazo. Este análisis sirvió para desarrollar el PEPI *score*, un biomarcador pronóstico que diferencia entre enfermedad sensible y resistente en función del riesgo de recaída. Pacientes con puntuación PEPI 0, tienen un riesgo muy bajo de recaída (< 4 % a los 5 años) con TE sola.

Se demostró también una correlación entre los niveles de tratamiento de Ki-67 y la puntuación PEPI: pacientes con Ki-67 > 10 % después de 2 a 4 semanas de TE con inhibidor de aromatasa tiene una probabilidad entre el 0 % y el 5 % de lograr un PEPI 0 en el momento de la cirugía (29). Finalmente, la probabilidad de un PEPI 0 es mayor para pacientes con luminal A (27 %) que luminales B (10 %).

La utilidad clínica del Ki-67 y del PEPI *score* ha sido evaluada en varios estudios ensayos clínicos. El ensayo

POETIC es un ensayo fase III diseñado para confirmar el beneficio en la reducción de riesgo de recaída del tratamiento neoadyuvante con un inhibidor de aromatasa durante 2 semanas (37). El estudio incluyó pacientes post-Ki-67 menopáusicas con CM con RE+ que fueron aleatorizadas para recibir 2 semanas de NET con inhibidor de aromatasa e IA posoperatoria frente a ningún tratamiento neoadyuvante. El objetivo principal del estudio fue el momento de la recaída y el secundario fue el Ki-67 al inicio del estudio y después de 2 semanas de IA. Pacientes con Ki-67 basal bajo presentaron una tasa de recurrencia a 5 años de 4,3 %. Las pacientes con Ki-67 basal \geq 10 % que lograron una disminución de Ki-67 a las 2 semanas también tuvieron un buen pronóstico con una tasa de recaída a los 5 años del 8,4 %. Pacientes con un Ki-67 alto a las 2 semanas tenían una tasa de recaída a los 5 años del 21,5 % por lo que los autores consideran que deben ser candidatas a quimioterapia y/o nuevos tratamientos.

Las plataformas genómicas fueron diseñadas inicialmente como herramientas pronósticas y para predecir el beneficio de la QT adyuvante en el contexto de la enfermedad precoz luminal. Una puntuación alta en una firma genómica se correlaciona con peor pronóstico y mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante, pero, también con mayor tasa de RCp en pacientes tratadas con QT neoadyuvante (38-40). Una puntuación genómica alta se asocia con tumores con alta tasa de proliferación y mayor grado, factores son predictivos de respuesta a QT, pero a la TE.

Las plataformas genómicas tienen buena correlación entre las biopsias primarias y los especímenes quirúrgicos. Por ello podrían ser útiles para seleccionar el mejor tratamiento neoadyuvante, estratificar pacientes en los ensayos clínicos o, incluso, considerar los cambios pre- y posquirúrgicos como objetivo en los ensayos clínicos con TE y/o nuevas dianas.

Varios estudios han analizado la correlación del riesgo genómico, evaluado con diferentes plataformas, con los parámetros clásicos de respuesta del tratamiento neoadyuvante (clínica, patológica y tasa de cirugías conservadoras). La eficacia de la NET es mayor en las pacientes con una puntuación genómica baja (41-44) (Tabla II).

UTILIDAD DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS EN EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS

Los resultados obtenidos en la enfermedad metastásica con terapias dirigidas encaminadas a revertir la resistencia hormonal combinadas con NET han generado el racional para el diseño de ensayos clínicos en el contexto de la neoadyuvancia, aunque los resultados han sido dispares en función de los fármacos utilizados.

La terapia neoadyuvante con inhibidores de PI3K o inhibidores de EGFR combinados con inhibidores de la aromataza no han obtenido los resultados esperados en base a los datos de la enfermedad avanzada (45,46). La combinación de NET con inhibidores de mTOR como everolimus frente a letrozol durante 4 meses como tratamiento neoadyuvante consigue una reducción de Ki-67 mayor, sin diferencias en pCR, siendo mucho más tóxica la combinación (47).

La adición de inhibidores de CDK4/(palbociclib, ribociclib y abemaciclib) a la NET se ha estudiado en 6 ensayos clínicos, y sus resultados son similares (48-53). El estudio MONALEESA-1 es un ensayo fase II que comparó los resultados de Ki-67 después de 14 días de tratamiento con letrozol o letrozol + ribociclib, observando una reducción mucho mayor con la combinación, así como una expresión disminuida de genes de cinasa dependientes de ciclina D.

TABLA II
EFICACIA DE LA NET EN RELACIÓN CON EL SCORE
GENÓMICO

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Tasa de respuesta clínica</i>	<i>Tasa de respuesta patológica</i>
<i>Oncotype</i>			
TransNEOS	295	Bajo: 54 % Intermedio: 42 % Alto: 22 %	NR
JFMC34-0601 Ueno et al.	64	Bajo: 59 % Alto: 20 %	NR
Akashi-Tanaka et al.	43	Bajo: 64 % Intermedio: 31 % Alto: 31 %	NR
Bear et al. Low RS < 11 Inter RS 11-25	30	Bajo: 83 % Intermedio: 50 %	pCR RS bajo: 8,3 % RS intermedio: 6 %
<i>EndoPredict</i>			
ABCSG-34	83		RCB0-I MS bajo MS alto

NR: no reportado; pCR: pathological complete response; MS: score molecular de 12 genes. Si no se especifica, bajo RS < 18 y alto RS ≥ 31.

En los ensayos que combinaron palbociclib o abemaciclib con NET (NeoPalAna, PALLET y NeoMONARCH-E), se observó una mayor detención del ciclo celular en el brazo de ciclinas CDK4/6, aunque no se obtuvo beneficio en pCR. Los ensayos NeoPAL y CORALLEEN compararon la combinación de letrozol con palbociclib (NeoPAL) o ribociclib (CORALLEEN) con diferentes regímenes de QT. El ensayo NeoPAL comparó letrozol + palbociclib durante 19 semanas o QT neoadyuvante con antraciclinas y taxanos. Aunque la pCR y la reducción de Ki-67 fue ligeramente mayor en el brazo de QT, la puntuación PEPI 0 fue mayor en el subgrupo letrozol-palbociclib. En el ensayo CORALLEEN las pacientes fueron aleatorizadas a recibir letrozol-ribociclib durante 6 meses o QT neoadyuvante. El objetivo principal fue evaluar la proporción de pacientes con bajo riesgo (ROR) según PAM50 tras la cirugía. Es importante destacar que la mayoría de las pacientes tenían un ROR basal alto (85 % y 89 %) y que en el momento de la cirugía el 46,9 % de las pacientes del grupo de ribociclib-letrozol y el 46,1 % (32,9-61,5) de las pacientes del grupo con QT tenían un ROR bajo.

Recientemente se han comunicado los resultados del ensayo ADAPT HR+/HER2- (NCT01779206) trial (54). En el momento del diagnóstico las pacientes son asignadas a una categoría de riesgo basada en el RS y la afectación ganglionar. El grupo de alto riesgo (N2-3, RS > 26) recibió QT neoadyuvante. El grupo de bajo riesgo (N0-1, RS ≤ 11) recibió NET solo o cirugía seguida de TE adyuvante. Las pacientes de riesgo intermedio (N0-1, RS 12-25) recibieron TE durante 2 semanas; las pacientes con un Ki-67 ≤ 10 % a las 2 semanas continuó con TE hasta completar 3 meses, mientras que aquellas que tenían un Ki-67 > 10 % recibieron QT. El objetivo principal del estudio fue la SLP a 5 años.

La SLP a los 5 años de las pacientes con RS de 0-11 fue similar a las de RS 12-25 que respondieron la TE neoadyuvante (93,9 % vs. 92,6 %) y también la supervivencia global a 5 años (98 % vs. 97,3 %). La SLP fue similar independientemente de la edad o la afectación ganglionar, salvo en el subgrupo de pacientes con RS de 12 a 25 que respondieron a la TE preoperatoria pero que tenían 3 ganglios afectados. En este grupo la SLP fue del 75,9 %.

Las plataformas genómicas se han incluido como herramienta para el *screening* de pacientes en varios ensayos clínicos de NET en combinación con terapias dirigidas (Tabla III). El ensayo NCT03900637 trial, utiliza MammaPrint® y aleatoriza a las pacientes con RE + no candidatas a cirugía conservadora a QT neoadyuvante o NET. Oncotype DX® se utiliza en el ensayo DxCARTEs para la selección de pacientes candidatas a NET con letrozol o letrozol con palbociclib. Algunos de estos estudios, CARABELA y DXCARTEs han incorporado la infraestadificación molecular como “end point” para valorar la eficacia de estos tratamientos y profundizar en los mecanismos de resistencia.

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS CON NET EN MARCHA QUE INCORPORAN SCORES GENÓMICOS

Estudio	n	Fase	Ramas	Objetivo primario	Objetivo secundario
NCT 03900637	RE+/HER2 neg. Estadio I-IIIa. No candidatas a CC	Fase II	MammaPrint® de alto riesgo: NCT x 4, seguido de docetaxel x 4 MammaPrint® de bajo riesgo: letrozol ± LHRH, 16-24 semanas	Tasa de conversión a cirugía conservadora	pCR. CRR. Tasa de reducción del tamaño tumoral. DFS. IBTR. BluePrint®
NCT04298393 (CARABELA)	RE+/HER2 neg Estadio IIA-B, IIIA-B Cirugía posible	Fase II	Brazo A: adriamicina 60 mg/m ² y ciclofosfamida 600 mg/m ² (AC) cada 21 días, 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m ² , 12 semanas o docetaxel 100 mg/m ² cada 3 semanas, 4 ciclos. Brazo B: letrozol + abemaciclib ± LHRH	RCB	Cambios en Ki-67. RCB 0-I vs. RCB II vs. III PEPI score. IEFS. Infraestadificación molecular en los grupos de alto riesgo genómico
NCT03819010 (DxCARTES)	T > 2 cm Ki-67 ≥ 20 %	Fase II	RS 18-25 letrozole + palbociclib neoadyuvante, 24 semanas. RS 26-100 letrozol + palbociclib neoadyuvante, 24 semanas	Diferencia en RS pre- y postratamiento	Cambios moleculares. Tasa de concordancia entre RCB y pCR
NCT 03969121	T > 15 mm Ki-67 ≥ 14 %	Fase III	Brazo A: IA + palbociclib + OFS. Brazo B: AI + OFS	PEPI score. EPIclin score	cCR. Cambios en Ki-67. pCR. Tasa de cirugía conservadora

cCR: respuesta clínica completa; CRR: tasa de respuesta clínica; FS: supervivencia libre de progresión; IBTR: recaída mama ipsilateral; IEFS: supervivencia libre de enfermedad invasiva; IA: inhibidor de aromatasas; OFS: supresión ovárica.

CONCLUSIONES

El concepto de tratamiento adyuvante adaptado al riesgo ha adquirido importancia en todos los subtipos moleculares de CM (55). La información pronóstica y predictiva proporcionada por las plataformas genómicas, junto con factores clínico patológicos, en el CM luminal, es clave para adaptar el tratamiento adyuvante al riesgo en tumores luminales pN0-1. En un futuro próximo, el concepto de tratamiento adyuvante adaptado al riesgo incluirá la necesidad o no de QT, pero también la necesidad o no de nuevos tratamientos asociados a la TE, como los inhibidores de ciclinas. La información

de las plataformas genómicas puede ser de gran utilidad en este contexto para estratificar pacientes y evitar el sobretratamiento.

Las plataformas genómicas tienen buena correlación entre las biopsias primarias y las quirúrgicas. Por ello, pueden ser de utilidad para seleccionar el mejor tratamiento neoadyuvante o para estratificar pacientes en los ensayos clínicos. El desarrollo de mejores marcadores de respuesta a la TE combinada con nuevos tratamientos en el CM luminal es necesario para la selección de pacientes. Los cambios moleculares identificados por plataformas genómicas durante la TE neoadyuvante han demostrado su potencial utilidad como biomarcadores

de respuesta o para predecir la resistencia endocrina. Los estudios prospectivos proporcionarán más información sobre la utilidad de las plataformas genómicas y su validación como marcador para los nuevos tratamientos con TE.

CORRESPONDENCIA:

Ana Santaballa Bertrán
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: santaballa_ana@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al.; and Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541-57.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836e46.
- Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(26):2557-70.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, 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.
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65.
- Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-34.
- Mamounas EP, Tang G, Paik S, Bachner FL, Liu Q, Jeong J-H, et al. Prognostic impact of the 21-gene recurrence score (RS) on disease-free and overall survival of node-positive, ER positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2012;30:(27 Suppl 1-1).
- Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ, Recht A, Baehner FL, Shak S, et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:683-92.
- Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor positive invasive breast cancer and oncotype DX recurrence score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:303-10.
- Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:5222-32.
- 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 clinic-pathological 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;25:339-45.
- Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015;26:1685-91.
- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, 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;31:2783-90.
- Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knop AS, Buckingham W, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant Recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-40.
- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, 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;31:2783-90.
- Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
- 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;379:111-21.
- Nitz U, Gluz O, Clemens M, et al.; West German Study Group Plan Investigators. West German Study Plan B Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:799-808.
- 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;375:717-29.
- 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) Presented at SABCS 2020. Abstract GS3-00.
- 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.
- Piccari 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.
- Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38:3987-98.
- Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(2):212-22.

26. Loibl S, Marme F, Martin M, et al. Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): first results from PENELOPE-B. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, virtual meeting, December 8-11, 2020. Abstract. Available from: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/666>.
27. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
28. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-804.
29. 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;22:560-6.
30. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Tao Y, Llombart-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res* 2003;63:6523-31.
31. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 2005;11:951s-958s.
32. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108-16.
33. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III Plan B Trial: first prospective outcome data for the 21 gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016;34:2341-9.
34. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: Clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOGZ1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-9.
35. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:105-14.
36. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-41.
37. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
38. Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, 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;23:7265-77.
39. Prat A, Galvan P, Jimenez B, Buckingham W, Jeiranian HA, Schaper C, et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clin Cancer Res* 2016;22:560-6.
40. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A, Pellicane JV, Nash C, Murray M, 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;24:669-75.
41. Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, Saji S, Kuroi K, Sato N, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score(R) as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2014;19:607-13.
42. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast* 2009;18:171-4.
43. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, 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;173:123-33.
44. Bear HD, Wan W, Robidoux A, Rubin P, Limentani S, White RL, Jr., et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol* 2017;115:917-23.
45. Saura C, Hlaschek D, Oliveira M, et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1226-38.
46. Mayer IA, Prat A, Egle D, Blau S, Fidalgo JAP, Fasching PA, et al. Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer (NEO-ORB). *Clin Cancer Res* 2019;25(10):2975-87.
47. Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2630-7.
48. Ma CX, Gao F, Luo J, et al. NeoPalAna: neoadjuvant palbociclib, a cyclindependent kinase 4/6 inhibitor, and anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:4055-65.
49. Hurvitz SA, Martín M, Press MF, et al. Potent cell cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, Phase 2 neoadjuvant study in HR+/HER2- breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):566-80.
50. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized phase ii study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET trial. *J Clin Oncol* 2019;37:178-89.
51. 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 (CORAL-LEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):33-43.
52. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel P-E, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol [Internet]* 2018;(October):1-7. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/advancearticle/doi/10.1093/annonc/mdy448/5126820>
53. Curigliano G, Gómez Pardo P, Meric-Bernstam F, Conte P, Lolkema MP, Beck JT, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: A presurgical, window-of-opportunity study. *Breast* 2016;28:191-8.
54. Harbeck N, et al. Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), Recurrence Score <26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: First efficacy results from the ADAPT HR+/HER2- trial (n=4,690). Presented at: 2020 Virtual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020. Abstract GS4-04.
55. Harbeck N. Risk-adapted adjuvant therapy of luminal early breast cancer in 2020. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021;33(1):53-8.

Plataformas genómicas en práctica asistencial del cáncer de mama

NOELIA MARTÍNEZ JÁÑEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Las pruebas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama se están utilizando dentro del sistema sanitario y se están convirtiendo en pruebas con impacto en la decisión terapéutica. Recientemente se han publicado nuevos estudios entre los que se encuentran ensayos clínicos aleatorizados, que podrían aportar evidencia relevante y de calidad sobre la eficacia clínica de estas pruebas y ayudar a determinar su utilidad clínica real.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Plataformas genéticas. Determinación de genotipo: evidencia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en mujeres con cerca de 32.000 nuevos casos por año en España. Aproximadamente la mitad de las enfermas presentan tumores con receptores hormonales positivos y sin invasión ganglionar locorregional al diagnóstico y un 30 % más debutan con afectación ganglionar menor a 3 ganglios (1). Este grupo de pacientes con CM inicial de estadio precoz ha aumentado en los últimos años gracias a la implantación de los programas de cribado. Y el tratamiento adyuvante en estas pacientes se basa en la administración secuencial de quimio y hormonoterapia (QHT) o en una terapia hormonal exclusiva (HT), basado fundamentalmente en la valoración del riesgo individual de recaída en base a los factores pronósticos

ABSTRACT

Currently, prognostic genomic tests in breast cancer are being incorporated progressively in our health system and apparently, their use has an impact on the therapeutic decision. Recently, new published studies, including randomized clinical trials, could provide relevant evidence on their clinical efficacy and utility in order to determine their real clinical usefulness.

KEYWORDS: *Breast cancer. Genetic platform. Genotype determination: evidence.*

clinicopatológicos clásicos, unido a los beneficios y posibles efectos asociados a cada tratamiento.

En la última década la mayor parte de las guías de práctica clínica recomiendan el uso de plataformas genómicas para decidir el tratamiento adyuvante en las pacientes con CM precoz, ya que la realidad es que la mayoría de estas enfermas quedan libres de enfermedad tras la cirugía incluso en ausencia de quimioterapia (QT) adyuvante (2-11).

La cuantificación de ciertos genes y la aplicación de unos coeficientes de ponderación según el impacto en su valor predictivo han sido cruciales para obtener los llamados test genéticos predictivos. Su desarrollo consta de tres fases. En la fase I se valora el descubrimiento y optimización del test. En la fase II se efectúa una validación independiente y la determinación de su precisión.

En la fase III se comprueba su utilidad clínica. La implantación de las técnicas moleculares en el estudio rutinario del cáncer de mama requerirá de un proceso de validación, estandarización y obviamente disminución de los costes. Los datos que aportarán los estudios prospectivos multicéntricos de cada plataforma serán la base del diseño de los futuros protocolos de tratamiento del cáncer de mama en práctica clínica, indicando con datos objetivos qué pacientes serán las candidatas óptimas a tratamiento adyuvante.

Actualmente tenemos 4 plataformas disponibles, desarrolladas y avaladas a nivel nacional e internacional (Tabla I): las de primera generación como el Oncotype DX® y MammaPrint® basada en la expresión diferencial de un determinado número de genes (21 y 70 respectivamente) y que actualmente precisan derivar la muestra a los laboratorios centralizados: en Holanda MammaPrint® y en EE. UU. Oncotype DX®; las de segunda generación como EndoPredict® y Prosigna™ (12 y 50 genes respectivamente), diseñadas para poder ser realizadas en laboratorios locales. Las cuatro, han mostrado comportarse como factores pronósticos independientes que añaden información a los índices clinicopatológicos, siendo la función final de estas pruebas genómicas estimar las posibilidades de supervivencia a largo plazo de los pacientes sin tratamiento.

¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?

Prácticamente, desde el 2012, está incluido en todas las comunidades autónomas de nuestro país, pero con diferentes indicaciones según las comunidades: en todas se incluyen tumores pequeños de menos de 5 cm (T1 y T2), grado 2, RH positivos y ganglios negativos o micrometástasis y siempre en el contexto tras la cirugía (12).

En algunos centros se dispone la posibilidad de la realización prequirúrgica o en la afectación ganglionar entre 1 y 3 ganglios positivos.

REVISIÓN ACTUAL DE LA LITERATURA QUE AVALA LA UTILIZACIÓN DE LOS DIFERENTES TEST (TABLA I)

MAMMAPRINT®

La evidencia sobre la utilidad clínica del MammaPrint® en términos de salud se ha limitado a un ensayo clínico aleatorizado, MINDACT, en el que el análisis por intención de tratar de los grupos con discordancia entre el riesgo clínico y el riesgo genómico no encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global a los 5 años entre los pacientes con o sin quimioterapia. Este estudio alea-

torizó 6.600 pacientes, a las cuales se les aplicaba el test MammaPrint® para dividirlos en bajo o alto riesgo (riesgo genómico) y a la vez se aplicaba una herramienta de predicción basada en un algoritmo que incluyese datos clínicos y biológicos tal como Adjuvant! Online (riesgo clínico). De esta forma se dividió a las pacientes en 4 grupos:

- *Bajo riesgo clínico/bajo riesgo genómico* (41 % de las pacientes), a quienes se les realizó solamente terapia endocrina.
- *Alto riesgo clínico/alto riesgo genómico* (27 % de las pacientes), a quienes se les realizó tratamiento de quimioterapia y tratamiento endocrino.
- Grupo discordante: estas pacientes se aleatorizaban para recibir terapia endocrina o quimioterapia y terapia endocrina.
 - *Alto riesgo clínico/bajo riesgo genómico* (23,2 % de las pacientes).
 - *Bajo riesgo clínico/alto riesgo genómico* (8,8 % de las pacientes).

El objetivo primario del estudio era la supervivencia sin metástasis a distancia (tasa libre de eventos a los 5 años) en el grupo de pacientes discordantes. Se precisó cribar a 11.288 pacientes para incluir a 6.693 en el estudio.

A los 5 años las pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico tenían una supervivencia sin metástasis a 5 años del 94,7 % (IC 92,5-96,2), alcanzando el estudio su objetivo primario.

Esta diferencia no era significativa entre las pacientes que recibieron quimioterapia frente a las que no la recibieron. El estudio MINDACT confirma la hipótesis principal de que la integración de la firma genómica permite la identificación de una cohorte de tumores RE-positivos con buen pronóstico solo con la terapia endocrina, independientemente de un mayor estadio T y estado N1.

La prueba MammaPrint® ha mostrado tener impacto en la decisión terapéutica principalmente en aquellos casos donde existía discordancia con el riesgo clínico. Generalmente, en los casos donde el riesgo clínico era alto y MammaPrint® indicaba un riesgo genómico bajo, la prueba ha modificado la decisión terapéutica reduciendo la quimioterapia aunque tanto los cambios en la decisión terapéutica como su impacto en la recomendación de quimioterapia han variado en los diferentes estudios, no quedando clara la reducción neta de quimioterapia.

A los 5 años de seguimiento la prueba genómica MammaPrint® identificaría a aquellas pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, con y sin afectación ganglionar, que presentan alto riesgo clínico pero bajo riesgo genético de recurrencia y que podrían evitar la quimioterapia. Estos resultados son prometedores, pero es necesario un mayor tiempo de seguimiento para su confirmación, no conociendo el posible beneficio de

la quimioterapia en estas pacientes a largo plazo, ya que los resultados son solo a 5 años de seguimiento, desconociéndose los resultados a 10 o 15 años de seguimiento. Por este motivo no se puede descartar el posible beneficio de la QT en estas pacientes a más largo plazo. Como los propios autores reconocen en su publicación, aunque el beneficio de la quimioterapia parece tener lugar al principio del curso natural de la enfermedad, el hecho de que la mayoría de las pacientes del estudio fueran del tipo “luminal” (con un riesgo de recaída más allá de los 5 años) hace esencial un seguimiento de las pacientes a más largo plazo, por lo que los autores han considerado continuar la recogida de datos (7,13-16).

ONCOTYPE DX®

El test Oncotype DX® para cáncer de mama invasivo ha sido desarrollado por Genomic Health Inc. Fue el primer test validado clínicamente. Se desarrolló un algoritmo que, en base a la expresión de estos 21 genes, calcula el resultado *recurrence score* (RS), que es individualizado para cada paciente y tiene un valor dentro del rango de 0 a 100. Permite estratificar a las pacientes en tres niveles de riesgo de recidiva: riesgo bajo, intermedio o alto, según sea el valor RS.

El test fue desarrollado en pacientes con cáncer de mama en estados tempranos, eran RE+, pacientes pre y posmenopáusicas y en su mayoría HER 2-. Ha sido validado para predecir el riesgo de recidiva a distancia a 10 años en pacientes tratadas con 5 años de terapia hormonal. Se ha probado que el resultado RS tiene valor pronóstico tanto en pacientes tratadas con tamoxifeno como con inhibidores de la aromatasas.

Se ha demostrado en dos estudios aleatorizados retrospectivos que el resultado RS es, además, un factor predictivo de la probabilidad de beneficio de la quimioterapia en pacientes con ganglios negativos y con ganglios positivos, aunque en el estudio prospectivo RxPonder, que posteriormente mencionaremos, cuyo objetivo es evaluar prospectivamente el valor predictivo del resultado RS a la hora de determinar la respuesta a la quimioterapia como objetivo principal, ha sido negativo.

Los resultados de los estudios de validación clínica prospectiva de Oncotype -Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) y Plan B - consistieron en el seguimiento a 5 y 3 años, respectivamente, de pacientes a las que se les administró la terapia adyuvante teniendo en consideración el resultado de la prueba genómica Oncotype.

Los dos estudios valoraron la omisión de quimioterapia en pacientes que aunque fueran candidatas a ella por sus características clinicopatológicas según Oncotype eran de bajo riesgo de recurrencia. El punto de corte de valor de RS utilizado en los estudios fue un RS 11.

En cuanto a la calidad de la evidencia aportada por los dos estudios de validación clínica prospectiva de Oncotype procedentes de ECA (TAILOR y Plan B), hay que tener en consideración que a pesar de ser de carácter prospectivo no existía grupo comparador, por lo que el diseño de los estudios se correspondería a estudios de una serie de casos.

Este diseño no presenta un buen control de sesgos por lo que sus conclusiones deben tomarse con precaución. Entre las mayores limitaciones que presentaban estos dos estudios se encontraron: los tiempos de seguimiento, no fueron lo suficientemente largos como para que los resultados obtenidos puedan considerarse clínicamente relevantes y que el punto de corte utilizado en ambos estudios para seleccionar las pacientes es un RS < 11, no siendo el valor utilizado en la práctica clínica, donde el valor RS es < 18, lo que podría magnificar los resultados favorables a la prueba al llevar a cabo una mayor selección de las pacientes de mejor pronóstico.

Reciente se han presentado en el congreso San Antonio 2020 (Texas) los resultados del estudio RxPonder: estudio clínico aleatorizado de 5.000 pacientes RH+, HER2- con ganglios positivos y RC menor o igual a 25. El objetivo era evaluar prospectivamente el valor predictivo del resultado RS a la hora de determinar la respuesta a la quimioterapia. Las pacientes fueron asignadas para recibir terapia endocrina sola o terapia endocrina más quimioterapia. La mediana de seguimiento actual es de 5,1 años. En las pacientes posmenopáusicas, que eran aproximadamente dos tercios de la cohorte del estudio, no hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) a 5 años entre las que recibieron quimioterapia y las que no (91,6 % frente a 91,9 %), sin embargo, en la cohorte premenopáusica, las que recibieron quimioterapia habían mejorado la SLEi a 5 años, en comparación con las que no recibieron quimioterapia (94,2 % frente a 89,0 %; $p = 0,0004$), así como una mejora del 53 % en la supervivencia global ($p = 0,032$).

Los investigadores identificaron una mejoría de la supervivencia global a los 5 años con la adición de quimioterapia en mujeres premenopáusicas, con un beneficio absoluto a los 5 años que fue del 1,3 % a favor de la quimioterapia seguida de la terapia endocrina *versus* la terapia endocrina sola. Los datos de supervivencia global son limitados debido al número de eventos en el momento de la evaluación. Los resultados fueron similares en mujeres premenopáusicas con puntuaciones de recurrencia de 0 a 13 y aquellas con puntuaciones de 14 a 25. Entre las mujeres premenopáusicas, la supresión ovárica fue más común en las pacientes que recibieron terapia endocrina sola que en las que también recibieron quimioterapia (15,9 % frente a 3,7 %).

Se desconoce hasta qué punto el beneficio de la quimioterapia observado en las mujeres premenopáusicas se debió a la menopausia inducida por la quimioterapia.

TABLA I

	MAMMAPRINT®+BLUEPRINT®	ONCOTYPE DX®	PROSIGNA®	ENDOPREDICT®
Target	Cáncer mama precoz ER+/-, HER2+/- N0 y N1 Pre y posmenopausia	Cáncer mama precoz ER+, HER2- N0 y N1 Pre y posmenopausia	Cáncer mama precoz ER+, HER2- N0 y N1 Posmenopausia	Cáncer mama precoz ER+, HER2- N0 y N1 Pre y posmenopausia
Resultado	Riesgo de recidiva: alto/bajo (MammaPrint Index) Subtipo molecular tumoral	Riesgo de recidiva: alto/ intermedio/bajo (recurrence score)	Riesgo de recidiva: alto/ intermedio/bajo (risk of recurrence) Subtipo molecular tumoral	Riesgo de recidiva: alto/bajo (EP Clin)
Origen	Europeo-holandés	EE. UU.	EE. UU.	Europeo-alemán
N.º genes	MammaPrint: 70 genes BluePrint: 80 genes > 400 control (16 + 5 control)	21 genes (16 + 5 control)	50 genes*	12 genes (8 + 4 control)
Tipo de tejido	Parafina y fresco	Parafina	Parafina y fresco	Parafina
Recomendación ASCO	LoE 1 A:	LoE 1 A:	LoE 1 A:	LoE 1 B:
Guidelines 2017	ER+, HER2- de alto riesgo clínico ganglios 0-3	ER+, HER2-, ganglios 0	ER+, HER2-, ganglios 0	ER+, HER2-, ganglios 0
Recomendación NCCN	LoE 1:	LoE 1:	LoE 2 A:	LoE 2 A:
Guidelines V4 2021	ER+, HER2- de alto riesgo clínico ganglios 0-3	ER+, HER2-, ganglios 0	ER+, HER2-, ganglios 0-3	ER+, HER2-, ganglios 0 - 3
Recomendación EGTM	LoE 1 A:	LoE 1 B:	LoE 1 B:	LoE 1 B:
Guidelines 2017	ER+, HER2-, ganglios 0-3	ER+, HER2-, ganglios 0-3	ER+, HER2-, ganglios 0-3	ER+, HER2-, ganglios 0-3
Recomendación	ER+, HER2-, ganglios 0-3	ER+, HER2-, ganglios 0-3	ER+, HER2-, ganglios 0	ER+, HER2-, ganglios 0
St. Gallen Guidelines, 2017		Riesgo intermedio o alto (RS > 11): QT	Riesgo intermedio o alto: QT	
% pacientes con riesgo bajo genómico que pueden evitar QT de forma segura (validación en estudios prospectivos)	64 %	15,90 %	No estudios prospectivos	No estudios prospectivos

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I

	MAMMAPRINT®+BLUEPRINT®	ONCOTYPE DX®	PROSIGNA®	ENDOPREDICT®
Estudios prospectivos	MINDACT (randomizado, fase III, LoE 1 A publicado) N0, N1, comparativo con riesgo clínico RASTER (observacional, publicado)	RxResponder (aún reclutamiento) TAILOR X (randomizado, fase III, LoE 1 A objetivo 1.º publicado) N0, no comprativo con riesgo clínico	OPTIMA (aún reclutamiento)	UNIRAD (aún reclutamiento)
Incluidas en recomendación por Guías de cáncer de mama precoz	ASCO 2017+ St. Gallen 2017+ EGTM 2017+ AGO 2017+ NCCN 2021+ ESMO 2015+	ASCO 2017 St. Gallen 2017 EGTM 2017 AGO 2017 NCCN 2021 ESMO 2015+	ASCO 2017 St. Gallen 2017 EGTM 2017 AGO 2017 NCCN 2021 ESMO 2015	ASCO 2017 St. Gallen 2017 EGTM 2017 AGO 2017 NCCN 2021 ESMO 2015
Laboratorio	Laboratorio centralizado en Holanda y EE. UU. (CLIA, CAP, ISO13485) (microarray) Laboratorio descentralizado (NGS)	Laboratorio centralizado en EEUU (CLIA, CAP) (qRT-PCR)	Laboratorio descentralizado (n-Counter)	Laboratorio descentralizado (qRT-PCR)
Certificaciones	6 autorizaciones FDA, marcado CE	-	2 autorizaciones FDA, marcado CE	Marcado CE
Tipo de análisis	Genético	Genético	Genético + factores clinicopatológicos** Subtipo tumoral (PAM50) + tamaño tumoral + score proliferación + estado ganglionar	Genético + factores clinicopatológicos** EP + tamaño tumoral + estado ganglionar
Resultado dependiente de cumplimiento del TAS***	No	Sí TAM**** 5 años	Sí TAM 5 años	Sí TAM 5 años
Resultado dependiente del estado del ER y/o síndrome metabólico	No	Sí	?	?
Resultado dependiente del estado del gen HER2	No	Sí	?	?

*Se excluyen BIRC5, MYBL2, GRB7 y CCNB1 por razones de propiedad. **Factores clínico-patológicos: siempre los valora el médico en paralelo mediante historia clínica e informe anatomopatológico: información duplicada. ***TAS: tratamiento adyuvante sistémico. ****TAM: tamoxifeno. LoE: nivel de evidencia.

Anteriormente, un análisis exploratorio del ensayo TAILORx en cáncer de mama RE positivo con ganglios linfáticos negativos mostró que las pacientes mayores de 50 años con una puntuación de recurrencia de Oncotype DX® de 25 o menos no obtienen ningún beneficio de la quimioterapia, mientras que las de 50 años o menos con una puntuación de recurrencia de 16 a 25 puede beneficiarse de la quimioterapia. Por lo tanto, los resultados de RxPonder claramente no muestran ningún beneficio por agregar quimioterapia a la terapia endocrina estándar en pacientes posmenopáusicas a pesar de tener ganglios positivos, enfatizando que la positividad de los ganglios, aunque es un marcador pronóstico importante, no es un marcador predictivo de la sensibilidad a la quimioterapia (17-21).

ENDOPREDICT™

EndoPredict® es un perfil de expresión génica diseñado para predecir el riesgo de metástasis a distancia a 10 años en pacientes con cáncer de mama RE+, HER2- tratadas únicamente con terapia endocrina y calcula un índice de riesgo molecular denominado EP (índice de expresión génica).

La puntuación EP tiene un rango de valores entre 0 y 15, siendo el 5 el punto de corte que permite discriminar dicotómicamente entre las categorías de bajo y alto riesgo de metástasis a distancia. Además, la combinación de dos variables clinicopatológicas (tamaño del tumor y estado ganglionar) con el índice EP permite establecer un índice EP clínico (EP-clin). Solo se ha identificado un estudio primario sobre EndoPredict®.

Este trabajo se ha centrado en la valoración clínica de EndoPredict® como prueba pronóstico de recurrencia local en pacientes posmenopáusicas ER+, HER2- tratadas con terapia hormonal adyuvante. Es un estudio prospectivo-retrospectivo donde se realiza un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes procedente de un ensayo clínico aleatorizado, el estudio ABCSG-8. Este ensayo ABCSG-8 se realizó para comparar diferentes tratamientos de terapia hormonal: mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER+ en estadios tempranos, con el objetivo de comparar si dos años de tratamiento con tamoxifeno, seguido de 3 años con anastrozol, mejoraba los resultados de supervivencia frente a continuar esos 3 años con tamoxifeno. El índice EP parece discriminar el riesgo de recurrencia local al encontrar que las pacientes clasificadas como de bajo riesgo presentaron mayor supervivencia libre de recurrencia local que las clasificadas de alto riesgo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

No se ha identificado ningún estudio con el diseño adecuado para poder valorar la utilidad de la prueba EndoPredict® a nivel de salud de las pacientes, ya que para ello se necesitarían estudios que estimaran de manera

prospectiva la recurrencia de la enfermedad teniendo en consideración los índices EP y Ep-clin en la decisión terapéutica. Tampoco se ha identificado estudios que actualizaran la evidencia sobre el impacto de la prueba en la decisión terapéutica y que modifiquen la evidencia recogida en el informe previo. No se dispone de evidencia sobre la utilidad clínica de EndoPredict® y el estudio identificado se ha centrado en la validez clínica de la prueba como factor pronóstico de la recurrencia local. A este respecto, el índice EP parece ser un factor pronóstico de recurrencia local a 10 años en mujeres posmenopáusicas ER+, HER2-. En pacientes posmenopáusicas ER+, HER2- de bajo riesgo el índice EP no parece servir para identificar a aquellas pacientes que puedan evitar la RT adyuvante. Sí hubo un cambio en la recomendación terapéutica que afectó al 37 % de los casos. Sin embargo, a pesar del impacto en la decisión, estos datos no son concluyentes a la hora de establecer una reducción global de la administración de quimioterapia (22).

PROSIGNA™

Prosigna™ es un test que identifica los cuatro subtipos intrínsecos: luminal A, luminal B, HER2- *enriched* y basal-*like*. Conocido como el PAM50, este test mide la expresión 50 genes. Aparte de la información puramente biológica proporcionada por el PAM50, el test ofrece información pronóstica individualizada para cada paciente. Este predictor conocido como *risk of recurrence* (ROR), utiliza los mismos 50 genes pero, con un algoritmo distinto, calcula un *score* de 0 puntos (mejor pronóstico) a 100 puntos (peor pronóstico). El ROR *score* se obtiene de 3 tipos distintos de información, información biológica de cada muestra a cada uno de los 4 subtipos prototípicos; la proliferación que se obtiene de calcular la media de expresión de los 18 genes proliferativos del PAM50 y finalmente, se tiene en cuenta el tamaño tumoral (≤ 2 o > 2 cm). La afectación ganglionar axilar (0, 1-3 y ≥ 4 ganglios afectados) determina los puntos de corte del ROR *score* teniendo en cuenta, en todo momento, las siguientes definiciones de riesgo de recidiva a distancia a 10 años: riesgo bajo (20 %). Los puntos de corte entre los tres grupos de riesgo son diferentes en función de si hay o no afectación ganglionar.

No se ha identificado ningún estudio con el diseño adecuado para poder valorar la utilidad clínica de la prueba Prosigna™ en términos de mejora en los resultados en salud del paciente. Pero sí la habilidad pronóstica del ROR que ha sido validada retrospectivamente proveniente de dos ensayos clínicos: ATAC y ABCSG08, donde pacientes posmenopáusicas fueron tratadas con tratamiento local y 5 años de tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de aromatasas) y fueron seguidas durante más de 10 años.

El índice ROR parece ser un factor pronóstico independiente de recurrencia a distancia a 10 años en mujeres posmenopáusicas HR+ y con afectación en 1-3 ganglios, aunque en este grupo aporta menos información pronóstica que en pacientes sin afectación ganglionar. El índice ROR parece presentar una buena capacidad discriminatoria, principalmente entre los grupos de riesgo bajo y alto. El riesgo de recurrencia a distancia a 10 años fue mayor en el subtipo molecular luminal B que en el luminal A. El índice ROR ha impactado en la decisión terapéutica; en los pacientes de bajo riesgo implicaba la reducción de la quimioterapia recibiendo los pacientes únicamente tratamiento hormonal, mientras que en el grupo de alto riesgo todos los cambios terapéuticos implicaban un incremento de quimioterapia. En el grupo de riesgo intermedio también se observaron cambios en el tratamiento tras el resultado de la prueba, aunque el balance neto de pacientes a las que se les administraba QT no se veía afectado (23).

CONCLUSIONES

No existe un modelo pronóstico perfecto. Los factores anatomopatológicos clásicos son pronósticos consistentes y no hay que pasarlos por alto ni minusvalorarlos, junto con la información clínica y molecular, para la toma de decisiones. Pero en ocasiones no son suficientes para establecer un pronóstico exacto de la paciente.

Las múltiples firmas de genes como marcadores pronóstico y la necesidad de modelos de predicción multivariados representan un avance en el tratamiento de cáncer de mama, se obtienen combinaciones variables de pronóstico individual al tratamiento sistémico con quimioterapia, la estadificación clínica tumoral, el estado ganglionar y clasificación de las metástasis son factores pronósticos que también individualizan el tratamiento, prácticamente todos los casos de cáncer de mama con receptores hormonales-positivos reciben hormonoterapia adyuvante y solo se beneficiarán de quimioterapia las pacientes con alto riesgo.

Las plataformas genómicas no se pueden dejar de tener en consideración aquellos tumores tipo luminal T1-2N0M0 RH+, HER-2 sin factores de buen pronóstico anatomopatológicos clásicos. En estos casos las plataformas genéticas pueden identificar a las pacientes con más riesgo de recurrencia, candidatas a tratamientos coadyuvantes. Además pueden ayudar a tomar la decisión de terapia adyuvante y evitar su administración a las pacientes que no se beneficiarían. Las plataformas genéticas hasta la fecha han demostrado su validez analítica, pero solamente se ha encontrado evidencia sobre utilidad clínica en ensayos prospectivos y en términos de salud en las pruebas MammaPrint y Oncotype, con evidencia nivel I, tanto en ganglios negativos como positivos. Es tal su importancia que pueden evitar la administración de quimioterapia adyuvante en más del 40 % de los casos.

Las diferencias entre las dos con más experiencia en la clínica hasta la fecha (MammaPrint y Oncotype) es el número y tipo de genes que analizan, pero, lo más importante es la información que ambas nos ofrecen. Ambas nos permiten identificar a un grupo de pacientes que tendrían un alto riesgo de recidiva, y que serían candidatas a quimioterapia adyuvante con las herramientas tradicionales y que con estas nuevas plataformas permiten evitar el tratamiento quimioterápico en un alto porcentaje de casos.

En la actualidad hay importantes áreas de investigación para mejorar de forma más precisa la predicción de las recidivas tardías en el cáncer de mama subtipo luminal. La importancia clínica de esto es que alrededor del 50 % de todas las recidivas del cáncer de mama RH+ HER2- se desarrollan después de 5 años, y la tasa de recidivas finales se reduce mediante la terapia endocrina adyuvante continuada. Otro de los retos al pronóstico es identificar pacientes con cáncer de mama RH+ de alto riesgo, (puntuación de recurrencia alta o clase molecular luminal B).

Hoy en día, una de las observaciones más desconcertantes en la investigación de biomarcadores de cáncer de mama ha sido la dificultad para identificar marcadores moleculares de pronóstico en el grupo de bajo riesgo que podría beneficiarse de quimioterapia, o aquellas de grupo intermedio o alto en las que pudiera omitirse la quimioterapia.

Las recomendaciones actuales sobre el uso de las firmas orientan sobre cuáles son las más indicadas para cada grupo de pacientes, sin embargo, se debe ajustar su utilidad en la población que se está estudiando, habiendo actualmente una necesidad de ampliar este grupo, fundamentalmente en tumores luminales con ganglios positivos de 1 a 3 y en una situación más precoz, como es la neoadyuvancia, para apoyarnos de una forma más sólida, la indicación de tratamiento de quimioterapia.

CORRESPONDENCIA:

Noelia Martínez Jáñez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
M-607, km. 9, 100
28034 Madrid
e-mail: mjnoelia@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. AJCC Cancer Staging Form Supplement. 8th edition. American Joint Committee on Cancer; 2018.
2. Győrffy, B, Hatzis, C, Sanft, T, Hofstatter, E, Aktas B, Pusztai, L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. Breast Cancer Research: BCR 2015;17(1):11.
3. Gradishar W, Anderson B. NCCN Guidelines® Insights Breast Cancer, Version 1.2017. 2017;15(4).
4. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019;21(1):18-30.

5. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700-12.
6. Senkus E, Kyriakides S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v8-v30.
7. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(8):790-800.
8. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:980-91.
9. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Threshold for therapies: highlights of the Sankt Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
10. Isern Verdum J. Firmas Genéticas. En: Sabadell Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prats de Puig M, Modolell Roig A, editores. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria 2017. pp. 161-182.
11. Martínez-Férez IM, Viguera-Guerra I, Rosario-Lozano MP, Benot-López S. Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia. Revisión Sistemática. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2018.
12. Pérez Ramírez S, Monte-Millán M, López-Tarruella S, Martínez Jáñez N, Márquez-Rodas I, Lobo Samper F, et al. Prospective, multicenter study on the economic and clinical impact of gene-expression assays in early-stage breast cancer from a single region: the PREGECAM registry experience. *Clin Transl Oncol* 2020;22:717-24.
13. Cardoso F, van't Veer L, Bogaert J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, 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.
14. Sapino A, Roepman P, Linn SC, MH Snel, Delahaye LJ, van den Akker J, et al. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn* 2013;16:190-7.
15. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
16. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, 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
17. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(21):2005-14.
18. Kalinsky K, et al. Oral Presentation: [GS3-00]. SWOG S1007: adjuvant trial randomized ER+ patients who had a Recurrence Score <25 and 1-3 positive nodes to endocrine therapy (ET) versus ET + chemotherapy. San Antonio Breast Cancer Symposium; December 2020.
19. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. Prognostic impact of 21-gene Recurrence Score, IHC4, and central grade in high-risk HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 5-year results of the prospective Phase III WSG PlanB trial. *J Clin Oncol* 2016;15 suppl:556.
20. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65.
21. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21.
22. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H, et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, HER2- neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG8 trial. *Br J Cancer* 2015;112:1405-1410. DOI: 10.1038/bjc.2015.98.
23. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015;26:1685-91. DOI: 10.1093/annonc/mdv215.

Nivel de evidencia y grado de recomendación en las Guías 2021 para las plataformas genómicas en cáncer de mama

PILAR DE LA MORENA BARRIO, ESMERALDA GARCÍA TORRALBA, BEATRIZ ÁLVAREZ ABRIL, FRANCISCO AYALA DE LA PEÑA

Sección de Oncología Médica. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

RESUMEN

La categorización de los tumores en perfiles de riesgo genético permite estimar mejor el riesgo de recaída y predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama precoz. Las guías clínicas recomiendan con un nivel de evidencia alto (I, A) la realización de test genómicos predictivos (TGP) en pacientes con expresión de receptores hormonales, Her2 negativo, N0 o 1 (1 a 3 ganglios positivos) en las que se plantea la posibilidad de tratamiento adyuvante con quimioterapia. Oncotype® y MammaPrint® son los únicos TGP que han sido validados en estudios prospectivos aleatorizados en pacientes pre y posmenopáusicas. Prosigna®, EndoPredict® y Breast Cancer Index se han desarrollado de forma retrospectiva en series de pacientes de estudios prospectivos y hay estudios prospectivos en marcha, pendientes de resultados. MammaPrint® fue validado en el estudio MINDACT, en el que se confirma su valor pronóstico, aunque este estudio no fue diseñado para evaluar el valor predictivo del test. Los resultados positivos de TAILORx y RxPONDER, diseñados para evaluar el valor predictivo y pronóstico de Oncotype en pacientes con ganglios negativos y positivos respectivamente, sitúan a este test como el de elección con nivel de evidencia I y recomendación A en todas las guías de nuestro medio.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama precoz. Test genómico predictivo. Oncotype DX®. MammaPrint®. Nivel de evidencia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama ha sido la primera causa de diagnóstico de cáncer en el mundo por delante del cáncer de pulmón en 2020, con 2,3 millones de casos nuevos al año, y representa el 11,7 % de todos los nuevos diag-

ABSTRACT

Tumor genomic risk characterization allows us to better estimate the risk of relapse and predict the benefit of adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Clinical guidelines recommend, with a high level of evidence (I, A), the performance of predictive genomic tests (PGT) in patients with hormone receptor expression, Her2 negative, N0 or 1 (1 to 3 positive lymph nodes) in which the possibility of adjuvant chemotherapy is considered. Oncotype® and MammaPrint® are the only PGTs that have been validated in prospective randomized studies in pre- and postmenopausal patients. Prosigna®, EndoPredict® and Breast Cancer Index have been developed retrospectively in series of patients from prospective studies, although prospective studies are underway. MammaPrint® was validated in the MINDACT trial, which confirmed its prognostic value; however, this study was not designed to evaluate the predictive value of the test. The positive results of TAILORx and RxPONDER, designed to evaluate the predictive and prognostic value of Oncotype in patients with negative and positive lymph nodes respectively, place this test as the test of choice with level of evidence I and recommendation A in all guidelines.

KEYWORDS: Early breast cancer. Genomic predictive test. Oncotype DX®. MammaPrint®. Level of evidence.

nósticos de cáncer. Es la 5.^a causa de muerte por cáncer en el mundo, con 685.000 muertes. Entre las mujeres, el cáncer de mama supone 1 de cada 4 diagnósticos de cáncer y 1 de cada 6 muertes por cáncer. En la mayoría de los países es el tumor de mayor incidencia y de mayor mortalidad (1). En general en España, como en Reino

Unido, la supervivencia a 5 años es del 86 % (2) y varía en función de la edad y del estadio de la enfermedad.

El tratamiento adyuvante disminuye el riesgo de recaída y aumenta la supervivencia global y libre de enfermedad. En el metaanálisis EBCTCG de 2012 se observó que el tratamiento con antraciclinas disminuía el riesgo relativo de recaída un 27 % (IC 0,68-0,79), la mortalidad específica por cáncer de mama un 21 % (IC 95 % 0,27-0,85) y la mortalidad global un 16 % (IC 95 % 0,78-0,91) (3). Sin embargo, el beneficio absoluto en pacientes con bajo riesgo de recaída puede ser muy pequeño. Mientras que hay pacientes que se diagnostican en estadios precoces y permanecen libres de recaída a 10 años sin tratamiento de quimioterapia, hay pacientes de aparente buen pronóstico que recaen a pesar del tratamiento adyuvante. La estimación del pronóstico (riesgo de recaída) y la probabilidad de respuesta a la quimioterapia en pacientes con enfermedad temprana es un reto para el oncólogo. Mejorar esta información ayudará a limitar la indicación de quimioterapia a aquellas pacientes que se vayan a beneficiar más, evitando su administración en pacientes de bajo riesgo, en las que el beneficio sería mínimo, evitando a su vez los efectos indeseados de la quimioterapia, tanto agudos, como a largo plazo, que impactan de forma negativa en la calidad de vida de las pacientes.

La evaluación de los tumores por perfiles de riesgo tiene el objetivo de adecuar el uso de la quimioterapia mejorando la categorización de las pacientes en función del riesgo de recaída o muerte e identificando aquellas pacientes que se van a beneficiar de la quimioterapia. Los test que predicen el riesgo de recaída se suelen utilizar tras la cirugía, junto con los datos clínicos del tumor como el tamaño, el grado o la afectación ganglionar, para guiar la toma de decisiones sobre la quimioterapia adyuvante.

Las guías clínicas: NCCN, ESMO, SEOM, ASCO y los consensos de expertos como el de San Gallen recomiendan el uso de test genómicos predictivos en pacientes con receptores hormonales positivos (RH+) y Her2 negativo en estadios I-II. A continuación, se analizan los niveles de evidencia y grados de recomendación de cada uno de los test genómicos disponibles en nuestro medio.

DESDE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

A la hora de elegir entre los distintos test disponibles debemos entender bien qué tipo de información nos aporta cada uno. La mayoría de los test nos aporta información pronóstica (riesgo de recaída en los próximos 5 años), otros aportan información predictiva: probabilidad de respuesta a un tratamiento o intervención. Hay biomarcadores que son a la vez pronósticos y predictivos (por ejemplo, la expresión del receptor de estrógeno implica mejor pronóstico y predice beneficio del tratamiento endocrino). Actualmente disponemos de 5 test comercializados (Tabla I), todos los cuales aportan información sobre el riesgo de recaída entre el año 0 y el 10. Tres de ellos son más específicos para predecir recaídas tardías (entre el 5.º y el 10.º año). Oncotype aporta información predictiva de respuesta a quimioterapia y Breast Cancer Index (BCI) aporta información del beneficio de prolongar el tratamiento endocrino más allá de los 5 años.

La realización de test genómicos predictivos (TGP) supone un cambio en la actitud terapéutica para muchos pacientes: se observó entre un 27-49 % de cambio en la decisión de quimioterapia pre/postest en los estudios en Reino Unido (Oncotype DX, EndoPredict y IHC4+C) y entre un 5 y un 70 % en los estudios europeos (que incluían todos los test excepto IHC4).

TABLA I

<i>Test</i>	<i>Técnica</i>	<i>Información</i>	<i>Validez</i>	<i>Información pronóstica</i>	<i>Beneficio QT</i>	<i>Utilidad clínica</i>
Oncotype DX (21 genes)	qRT-PCR	Clasificación de riesgo (continuo): bajo, intermedio, alto	Sí	Sí	Sí	Sí
MammaPrint (70 genes)	DNA <i>microarray</i>	Categoría de riesgo (dicotómico): alto y bajo	Sí	Sí	No	Sí
Prosigna (50 genes)	Nanostrign	Subtipo intrínseco y riesgo de recaída (continuo)	No	Sí	No	No
EndoPredict (12 genes)	qRT-PCR	Clasificación de riesgo: alto/bajo	Sí	Sí	No	No
Breast Cancer Index (7 genes)	qRT-PCR	Clasificación de riesgo: alto/bajo				

La calidad de la evidencia se clasifica en alta, moderada, baja o muy baja. Es alta cuando se basa en ensayos controlados aleatorizados y baja cuando se basa en estudios observacionales. Esta clasificación inicial se puede agrupar en niveles 1 y 2 en base a otros factores como la magnitud del efecto y el gradiente dosis-respuesta, o bien puede bajar de nivel en base a los riesgos de sesgos, inconsistencia o imprecisión. (4-7).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Las guías clínicas recogen la evidencia científica que sustenta las recomendaciones para la práctica clínica habitual. La calidad de cada recomendación y la evidencia que la soporta se clasifica en grados y niveles. No todas las guías utilizan el mismo sistema de clasificación, por lo que para el clínico es necesario conocer cuales son los sistemas utilizados y qué reflejan, para una correcta interpretación y toma de decisiones. En la tabla II se recogen los distintos sistemas de clasificación de las guías más utilizadas en nuestro medio: ESMO, SEOM, ASCO, NCCN.

En las guías ASCO, el grupo de trabajo define tres criterios para evaluar la evidencia de los biomarcadores (11):

- *Validez analítica:* precisión, fiabilidad y reproductibilidad del test en los ensayos demostrado por la metodología preanalítica, técnica e interpretativa.
- *Validez clínica:* capacidad del test para dividir a la población en diferentes grupos en función de sus diferencias clínicas o biológicas. Se suele demostrar con curvas de Kaplan-Meier y se expresa en diferencias relativas o proporcionales en supervivencia según la expresión del marcador, con medidas de incertidumbre (por ejemplo, intervalos de confianza, p-valor...). Aunque es raro que un biomarcador tenga utilidad clínica si no tiene validez clínica, solo la validez clínica no es suficiente para recomendarlo para la toma de decisiones.
- *Utilidad clínica:* se considera que un biomarcador tiene utilidad clínica si su uso es favorable en el balance riesgo/beneficio frente al tratamiento empleado sin tener el resultado del biomarcador. Debe haber sido demostrado por estudios prospectivos aleatorizados a recibir tratamiento vs. no tratamiento en función de los resultados del mismo donde la evaluación de la utilidad clínica de ese test sea el objetivo primario. En el *ranking* de los tipos de estudio para determinar la utilidad de test biomarcadores Simon y cols. (12) sugieran que este tipo de ensayos prospectivos debían ser clasificados como categoría A.

TABLA II
SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN UTILIZADOS POR LAS GUÍAS CLÍNICAS MÁS HABITUALES EN NUESTRO MEDIO

	ESMO (8), SEOM (9)	ASCO	NCCN (10)
<i>Niveles de evidencia</i>			
I	≥ 1 ensayo grande, aleatorizado, controlado, de alta calidad (bajo riesgo de sesgos) o metaanálisis de ensayos aleatorizados sin heterogeneidad	Alto	Categoría 1. Alto nivel de evidencia, hay consenso uniforme NCCN en que la intervención es apropiada
II	Pequeños ensayos aleatorizados, o ensayos grandes aleatorizados con sospecha de sesgos (baja calidad metodológica) o metaanálisis de este tipo de ensayos o ensayos que han demostrado heterogeneidad	Intermedio	Categoría 2A. Se basa en menor nivel de evidencia, hay consenso uniforme en que la intervención es apropiada

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II
SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN UTILIZADOS POR LAS GUÍAS CLÍNICAS MÁS HABITUALES EN NUESTRO MEDIO

	<i>ESMO (8), SEOM (9)</i>	<i>ASCO</i>	<i>NCCN (10)</i>	
III	Estudios prospectivos de cohortes	Bajo	Es poco seguro que la evidencia disponible refleje la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto de la intervención. Es probable que investigaciones posteriores modifiquen la magnitud y/o la dirección del efecto neto	Categoría 2B. Se basa en menor nivel de evidencia, hay consenso en que la intervención es apropiada
IV	Cohortes retrospectivas o estudios caso-control. Estudios sin grupo control, reporte de casos, opiniones de expertos	Insuficiente	Evidencia insuficiente para discernir la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto. Probablemente las investigaciones posteriores informarán mejor sobre la intervención. Es razonable que se utilice el consenso de la opinión de expertos para informar del resultado de la intervención	Categoría C. Se basa en la ausencia de evidencia, hay acuerdo general en que la intervención no es apropiada
<i>Grados de recomendación</i>				
A	Evidencia sólida de la eficacia con beneficio clínico sustancial, encarecidamente recomendado	Fuerte	Hay alta seguridad de que la recomendación refleja la mejor práctica clínica. Se basa en: evidencia sólida de que los beneficios superan los riesgos; resultados consistentes; calidad de los estudios y/o acuerdo de panel de expertos	
B	Evidencia sólida o moderada de la eficacia, pero con limitado beneficio clínico, generalmente recomendado	Moderado	Moderada seguridad de que la recomendación refleja la mejor práctica. Se basa en: evidencia buena de efecto neto positivo, resultados consistentes con menores excepciones, calidad de los estudios, acuerdo de panel de expertos	
C	La evidencia insuficiente de la eficacia o el beneficio clínico no supera el balance riesgo/beneficio de la intervención (efectos secundarios, coste, etc.), opcional	Débil	Hay poca seguridad de que la recomendación ofrezca la mejor indicación. Se basa en evidencia limitada, resultados consistentes, pero con excepciones relevantes, dudas sobre la calidad de estudios, acuerdo del panel de expertos	
D	Evidencia moderada en contra de la eficacia o de la evolución adversa, generalmente no recomendado			
E	Evidencia sólida en contra de la eficacia o de la mala evolución con la intervención, nunca recomendado			

La capacidad pronóstica de un test es la capacidad para predecir el riesgo de recaída o supervivencia mediante HR (*hazard ratio*) o AUC (*area under curve*). Para evaluar la capacidad predictiva del test se utilizan test de interacción entre las distintas categorías de riesgo y el beneficio de la quimioterapia. Para que un nuevo biomarcador sea incorporado a la práctica habitual debe demostrar que aporta información clínica útil además de la información clínica y patológica ya estandarizada y disponible. O bien que aporte la misma información, pero a menor coste, de forma menos invasiva o con menos riesgos.

PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

Los perfiles de expresión génica como Oncotype DX Recurrence Score (Genomic Health, Redwood City, CA), MammaPrint (Agendia, Amsterdam, The Netherlands), Prosigna (PAM 50; NanoString Technologies, Seattle, WA), EndoPredict (Myriad Genetics Salt Lake City, UT) y Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA), se pueden usar para tener información adicional pronóstica y/o predictiva que complemente la información patológica y clínica del tumor para una mejor adecuación del tratamiento adyuvante en cada caso. Todos los test, excepto MammaPrint, se diseñaron en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, con expresión de receptores hormonales; en el desarrollo de MammaPrint se incluyeron pacientes con diferentes perfiles inmunohistoquímicos, incluyendo Her2 positivo y triple negativo. La utilidad clínica de Oncotype DX y MammaPrint se ha evaluado en ensayos clínicos prospectivos con un elevado número de pacientes: West German Study Group (WSG) PLAN B, TAILORx y RxPONDER para Oncotype DX y MINDACT para MammaPrint. Las guías clínicas americanas y europeas coinciden en dar un nivel de evidencia I y grado de recomendación A para valor pronóstico y utilidad clínica (decisión de tratamiento adyuvante con quimioterapia) para Oncotype (por los estudios TAILORx y Plan B) y MammaPrint (por el estudio MINDACT) en ganglios negativos.

En ganglios positivos, Oncotype DX es el test que tiene mayor evidencia con los resultados recientemente publicados del estudio RxPONDER (13). Por el contrario, Prosigna y EndoPredict han sido clasificados con nivel de evidencia I y grado de recomendación B (categoría 2 A en la NCCN) en base a la información de los análisis retrospectivos de ensayos prospectivos, aunque hay estudios prospectivos en marcha de los que todavía no tenemos resultados.

En la tabla III se resumen los 5 test genéticos predictivos disponibles y la evidencia que los sustenta.

CRITERIOS A TENER EN CUENTA A LA HORA DE SOLICITAR UN TGP (GUÍA BCTEG 2020) (36)

1. Evaluar el criterio para la indicación de TGP en cada paciente:
 - a. La realización de TGP está limitada a pacientes RH+ Her2- con 0-3 ganglios positivos.
 - b. No está recomendado en pacientes RH- Her2+ o > 3 ganglios positivos.
2. Cuál de los test se debe elegir:
 - a. ASCO y NCCN no apoyan un test sobre otro.
 - b. Se debe realizar un solo test a cada paciente ya que los resultados pueden ser discordantes por haber sido desarrollados y validados en poblaciones diferentes.
3. Cómo se deben interpretar los resultados:
 - a. Los test no se deben realizar si no va a cambiar la decisión terapéutica: en aquellos casos en los que el paciente no es candidato a tratamiento de quimioterapia o no quiere recibirlo no se debería indicar.
 - b. En enfermedad avanzada, los datos clínicos (especialmente la afectación ganglionar) son los principales factores pronósticos.
 - c. Se debe integrar la información clínica y la genética. Especialmente en pacientes de riesgo intermedio, en las que sigue habiendo incertidumbres en la toma de decisiones, se ha observado que el beneficio de la quimioterapia es diferente en función de las características clínicas. Para integrar la información procedente de los datos clínicos y los datos genéticos se han elaborado calculadoras online como RSCLin, que ha demostrado una mejor estimación del pronóstico de recaída a distancia a 10 años frente a la información aislada del RS o del riesgo clínico. Además, esta herramienta es capaz de estimar de forma individualizada el beneficio absoluto de la quimioterapia.

ONCOTYPE DX BREAST RECURRENCE SCORE (GENOMIC HEALTH)

Fue diseñado para evaluar el riesgo de recaída a distancia a 10 años y predecir el grado de beneficio de la quimioterapia adyuvante. Fue validado inicialmente en muestras tumorales de varios estudios prospectivos (NSABP-14, NSABP-B20, TransATAC) que tenían una población de estudio similar; mujeres pre y posmenopáusicas estadio I o II que cumplieran los siguientes criterios: N0 o N1 (1-3 ganglios), receptor de estrógeno positivo y Her2 negativo (21,38,39).

El estudio se realiza en una muestra de tejido tumoral en parafina, ya sea de la biopsia o de la pieza quirúrgica.

TABLA III
PRINCIPALES TGP DISPONIBLES Y NIVELES DE EVIDENCIA

	<i>Oncotype DX</i> (21 genes)	<i>MammaPrint</i> (70 genes)	<i>Prosigna</i> (PAM 50)	<i>EndoPredict</i> (12 genes)	<i>Breast Cancer Index</i> (MGI + H:1)
Estudios utilizados para desarrollo del test	NSABP-14 NSABP B-20 (14)	Netherlands Cancer Institute Cohort (15), RASTER (16)	British Columbia Breast Cancer cohort (17)	GEICAM trial 18) ABCSG-6 (19), ABCSG-8	ATAC trial
Estudios retrospectivos	NSABP B-20, SWOG-8814(20) TransATAC (21), SEER-18 (22), WSG-ADAPT (23)	Base de datos de 7 ensayos prospectivos (24)	ATAC (25), ABCSG-8 (26), DCBG (27)	ABCSG-6, ABCSG-8	Stockholm,(28) TransATAC, CCTG, MA.17(29), aTTOM(30)
Estudios prospectivos	TAILORx (31,32) RxPONDER (13)	MINDACT	OPTIMA	NA	NA
Información pronóstica/predictiva	Sí, ambos RR a 10 años y beneficio de QT adyuvante	Solo pronóstico RR a 10 años	Solo pronóstico RR a 10 años y recaída tardía en RH+ N0	Solo pronóstico RR a 10 años	Sí ambos RR a 10 años, recaída tardía Beneficio de HT extendida
Recomendaciones	NCCN 1.21 (10), ASCO (32), ESMO (8), AJCC (33), NICE (34), EGTM (35)	NCCN 1.21, ASCO, ESMO, EGTM	NCCN 1.21, ASCO, ESMO, St Gallen, EGTM	ASCO, ESMO, St Gallen, EGTM	ASCO, St Gallen, EGTM
NCCN (LoE, GR)	N0 1 Alto, fuerte	N0 1 Alto, fuerte	N0 2,A Alto, fuerte	N0 2,A Intermedio, moderado	N0 2,A Intermedio, moderado
ASCO	N1 1 Alto, fuerte	N1 1 Alto, moderado	N1 2,A Intermedio, moderado	N1 2,A Intermedio, moderado	N1 2,A Intermedio, moderado
ESMO	I, A	I, A	I, B	I, B	no se recomienda su uso
SEOM	I, A	I, A	I, B	I, B	
NICE	I, A	I, A	I, B	I, B	
EGTM	I, A	I, A	I, B	I, B	
AJCC	I, A	I, A	I, B	I, B	

LoE: nivel de evidencia; GR: grado de recomendación; RR: riesgo de recaída.

Se extrae el RNA de la muestra y posteriormente, mediante RT-qPCR, se analiza la expresión de 21 genes seleccionados, 16 relacionados con el cáncer y 5 genes de referencia. Se aplica una fórmula matemática que, en función de la expresión de estos genes, calcula una puntuación (*recurrence score* [RS]), que va de 0 a 100. Estima el riesgo de recaída a 10 años asumiendo que la paciente recibirá tratamiento endocrino durante 5 años. Oncotype DX fue incorporado en la última edición de las guías de estadificación americanas AJCC 8th (33) y las guías ASCO (11,35,40), NCCN (10), ESMO (41) y SEOM (9) de cáncer de mama en estadio precoz y el consenso de San Gallen (42) recomiendan su uso para la toma de decisiones sobre tratamiento adyuvante en pacientes pre- o posmenopáusicas RH+ Her2 negativo, N0 o N1 (1-3 ganglios) con nivel de evidencia I, A (categoría 1 para NCCN), indicando además que tiene valor pronóstico y predictivo.

Inicialmente se establecía el punto de corte en 18 para identificar pacientes con bajo riesgo de recaída a 10 años y en las que se podía evitar el uso de quimioterapia. Las pacientes con RS > 30 se consideraban de alto riesgo y se observó que se beneficiaban de la quimioterapia. Los resultados del test de interacción del NSABP B20 reflejaban que el beneficio de la quimioterapia era distinto en función del grupo de riesgo. Sin embargo, en pacientes de riesgo intermedio con RS 18-30, la magnitud de beneficio de la quimioterapia en función del RS no estaba clara.

Para aclarar esta incertidumbre se diseñó un estudio prospectivo aleatorizado de no inferioridad, TAILORx, en pacientes RH+ Her2-/N0, en el que las pacientes de riesgo intermedio (RS 11-25) eran aleatorizadas a recibir quimioterapia adyuvante seguido de tratamiento endocrino vs. solo tratamiento endocrino. Tras un seguimiento a largo plazo (9 años), se observó que no había beneficio de asociar quimioterapia al tratamiento endocrino en la población general del estudio, pero hubo cierto beneficio en mujeres ≤50 años. Es importante destacar que la mayoría de las pacientes incluidas eran de bajo riesgo (74 %) (31).

El estadio clínico, y en concreto la afectación ganglionar, es el principal factor de riesgo de recaída. Sin embargo, datos procedentes de estudios previos sugerían que pacientes con comportamiento genético de bajo riesgo, a pesar de tener afectación ganglionar al diagnóstico podían tener muy buen pronóstico y no beneficiarse del tratamiento de quimioterapia (43). Así, se diseñó un estudio prospectivo en pacientes con 1-3 ganglios positivos y RS < 25 que eran aleatorizadas a recibir o no quimioterapia además del tratamiento endocrino: RxPONDER. El objetivo primario era evaluar si el beneficio de la quimioterapia dependía del RS mediante un test de interacción QT-RS y valorar el efecto de la quimioterapia en la supervivencia libre de enfermedad invasiva. Se presentaron los resultados del seguimiento a 5 años en el último congreso SABCs 2020. Aunque se demostró el valor

pronóstico del RS en pacientes con 1-3 ganglios positivos, el test de interacción RS-QT fue negativo, indicando por tanto que en estas pacientes (1-3 ganglios positivos y RS 0-25) no se demostró que el RS predijera el beneficio de la quimioterapia en la supervivencia libre de recaída invasiva (SLEI). Una vez descartada esta hipótesis, sí se comprobó que las pacientes posmenopáusicas con RS 0-25 no presentaban beneficio de la quimioterapia (SLEI 91,9 % vs. 91,6 %, HR 0,97; IC95 % 0,78-1,22, p = 0,82) mientras que en pacientes premenopáusicas se observó un beneficio absoluto del 5 % en las que recibieron quimioterapia vs. solo hormonoterapia (94,2 % vs. 89 %, HR: 0,54; IC 95 % 0,38-0,76, p = 0,0004) (13). La guía NCCN recomienda la realización de Oncotype como test pronóstico y predictivo.

MAMMAPRINT (AGENDIA)

Es un *microarray* diseñado para evaluar el riesgo de recaída a 5 y 10 años. Se desarrolló en mujeres pre y posmenopáusicas estadio I y II con tamaño tumoral ≤ 5cm, N0 o N1 (1-3 ganglios positivos) y se permitía todos los subtipos tumorales independientemente del estado del receptor hormonal estrogénico y del receptor Her2 (16). MammaPrint mide la expresión de 70 genes que participan en distintas vías de la metástasis: crecimiento y proliferación, angiogénesis, invasión local, entrada en la circulación, supervivencia en la circulación, invasión de órganos y adaptación del microambiente que será el nicho metastásico. Para ello se necesita muestra de tejido tumoral en parafina ya sea de la biopsia o de la pieza quirúrgica. Clasifica a las pacientes en dos grupos de riesgo: alto o bajo riesgo de recaída. Ha sido incluido en la última edición de las guías de estadificación americanas AJCC 8th (33), en las guías ASCO (11,35,40), NCCN (10), ESMO (41) y SEOM (9) de cáncer de mama en estadio temprano y en el consenso de San Gallen (42).

El valor pronóstico de MammaPrint fue validado por primera vez en 295 pacientes con tumores pT1-2 N0-1 (15,44). Desde entonces, se han reportado otras validaciones retrospectivas sobre su valor pronóstico (16,45,46). El primer estudio prospectivo de validación en pacientes con ganglios negativos fue el estudio RAS-TER, en el que se evaluaron 427 pacientes tratadas con hormonoterapia y con seguimiento a 5 años. Se demostró que las pacientes de alto riesgo clínico y bajo riesgo genético que no recibían QT no veían comprometida su supervivencia libre de enfermedad a distancia (16).

Recientemente, en ASCO 2020, se comunicaron los resultados del seguimiento a largo plazo (mediana de seguimiento de 8,7 años) del estudio MINDACT. Es un estudio fase III, prospectivo, diseñado para evaluar la supervivencia libre de enfermedad a distancia a 5 años en 748 pacientes, la mayoría de ellas RH+/Her2-, con

riesgo genómico bajo (determinado por MammaPrint)/riesgo clínico alto (determinado por AdjuvantOnline!) tratadas sin quimioterapia adyuvante. El estudio confirmó su objetivo primario que era demostrar que este grupo era de bajo riesgo: con supervivencia libre de recaída a distancia a largo plazo de 95,1 % (IC 95 % 93,1-96,6) (47). El objetivo secundario del estudio fue evaluar el valor predictivo del test para determinar el beneficio de la quimioterapia en términos de supervivencia. El diseño del estudio no fue adecuado para responder a este objetivo y no se demostró la capacidad del test para predecir el beneficio de la quimioterapia en este grupo de pacientes.

Tanto MammaPrint como Oncotype DX son capaces de identificar pacientes de riesgo ultrabajo de muerte a largo plazo que no se van a beneficiar del tratamiento de quimioterapia. Las guías NCCN recomiendan el uso de MammaPrint en pacientes con RH+, ganglios negativos y ganglios positivos, con categoría 1, para la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante con quimioterapia, aunque informan de que MammaPrint no da información predictiva de respuesta a quimioterapia. En el momento de actualización de las guías no se disponía de los resultados del RxPONDER que ha posicionado al Oncotype DX como el test de elección en pacientes posmenopáusicas con ganglios positivos.

PROSIGNA (NANOSTRING TECHNOLOGIES)

Prosigna es una firma genómica que se desarrolló en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama en estadio temprano N0 o N1 (1-3 ganglios), receptores de estrógeno positivo, Her2 negativo. Se realiza a partir del RNA extraído de muestra tumoral en parafina utilizando Counter analysis system (NanoString Technologies). Se basa en la firma genética PAM50 (*prediction analysis of microarray 50*). Mide la expresión de 50 genes utilizados para clasificar a las pacientes en uno de los 4 tipos intrínsecos de cáncer de mama (luminal A, luminal B, Her2-enriquecido, basal-like) y da información del pronóstico de recaída a distancia a 10 años (ROR score) integrando la información genómica y la clínica (tamaño y afectación ganglionar) (48). Se ha validado de forma retrospectiva en pacientes N0-1 de estudios prospectivos muy numerosos como son el TransATAC, ABCG-08 o la cohorte danesa (21,26). Comparado con Oncotype DX y EndoPredict en 774 muestras del estudio TransATAC, PAM50-ROR era capaz de ajustarse mejor al pronóstico a largo plazo que las otras dos plataformas (21). Hay un estudio fase III en marcha (OPTIMA), pendiente de resultados, para evaluar de forma prospectiva la capacidad de Prosigna para estimar el beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes ≥ 40 años RH+/HER2-, > 3 cm o con ganglios positivos con ROR por debajo de 60.

Tiene un nivel de evidencia IB para predecir riesgo de recaída a distancia a largo plazo (años 5-10) asumiendo que el paciente recibe tratamiento durante 5 años solo con hormonoterapia debido a que, por el momento, la evidencia que tenemos se basa en análisis retrospectivos de ensayos prospectivos.

Las guías ASCO indican que el clínico puede usar este test en conjunto con las variables clínicas para la toma de decisión sobre el tratamiento sistémico adyuvante en pacientes RH+ Her2-, N0: se debería recomendar quimioterapia en pacientes de alto riesgo y no recomendar en las de bajo riesgo, con alto nivel de evidencia y grado fuerte de recomendación. Se necesitan más estudios para orientar las recomendaciones sobre tratamiento en pacientes de riesgo intermedio por PAM50. No hay datos para apoyar el uso de PAM50 en pacientes Her2 positivo o triple negativo ni en pacientes con ganglios positivos (32).

ENDOPREDICT (MYRIAD GENETICS)

Fue diseñado para evaluar el riesgo de recaída a distancia a 10 años desde el diagnóstico en mujeres pre- y posmenopáusicas receptor de estrógeno positivo, Her2 negativo, N0 o N1 (1-3 ganglios positivos). EndoPredict mide la expresión de 12 genes: 3 asociados a proliferación, 5 asociados a receptor hormonal, 3 genes de referencia y un gen de control. Se realiza estudio del RNA extraído de muestras de tejido tumoral fijado en parafina. Mediante RT-qPCR los *mRNAs target* son transcritos, amplificados y detectados de forma simultánea. La información obtenida se exporta a un *software online* para calcular EndoPredict score y EndoPredict Clinical (EPclin) score. EndoPredict da una escala numérica de 0 a 15. Una puntuación < 5 indica bajo riesgo de recaída a 10 años, mientras que ≥ 5 supone alto riesgo de recaída. El EPclin score se calcula asociando además la información del tamaño tumoral y afectación ganglionar a la puntuación genómica de EndoPredict. EPclin asume que la paciente recibirá 5 años de tratamiento hormonal y, con un punto de corte de 3,3, da una información dicotómica: alto o bajo riesgo. Las pacientes de bajo riesgo tienen < 10 % de riesgo de presentar metástasis a distancia a 10 años. El valor pronóstico de EndoPredict y EPclin ha sido validado de forma retrospectiva en muestras tumorales de 3 ensayos prospectivos fase III ABCSG-6, ABCSG-8 y TransATAC, en los que las pacientes no recibían quimioterapia, solo tratamiento hormonal y eran pre- y posmenopáusicas, N0 o N1 (19,21,26).

Además, se vio que EPclin era capaz de predecir recaída a distancia a corto (0-10 años) y largo plazo (5-15 años). En base a estos resultados podría ser útil para seleccionar pacientes para tratamiento endocrino extendido. Tiene un nivel de evidencia I, B para la predicción del riesgo de recaída a distancia a 10 años en pacientes

tratadas solo con terapia endocrina durante 5 años. El nivel de evidencia es I, B para la predicción de recaídas tardías entre el 5.º y el 15.º año, en pacientes que recibieron tratamiento endocrino durante 5 años.

Aunque el nivel de recomendación es menor que para Oncotype DX o MammaPrint, las guías ASCO indican que EPclin se podría utilizar para la toma de decisiones sobre administración de tratamiento con quimioterapia en pacientes con RH+ Her2-, N0. Sin embargo, para ganglios positivos el nivel de evidencia es insuficiente para ASCO para realizar una recomendación fuerte. No hay evidencia para su uso en pacientes Her2 positivo o triple negativo.

BREAST CANCER INDEX (BCI, BIOTHERANOSTICS)

Combina la expresión de 5 genes de proliferación conocidos como *molecular grade index* (MGI) con la ratio de expresión de 2 genes *HOXB13:IL17BR* (H:I). Este *score* fue desarrollado en pacientes posmenopáusicas RH+, ganglios negativos, para predecir el beneficio de la prolongación del tratamiento hormonal más allá de los 5 años (49). Su capacidad pronóstica fue validada de forma retrospectiva en muestras tumorales de los estudios TransATAC y Stockholm (49,50). Identificaba pacientes tratadas con 5 o 10 años de terapia endocrina que tenían riesgo de recaída tardía a distancia. Aunque hay estudios que demuestran la utilidad clínica de BCI en cuanto a su capacidad para indicar extensión del tratamiento hormonal más allá de los 5 años en pacientes RH+ Her2 negativo, ganglios negativos (50), la aplicación de este test no está recomendada por ASCO por considerar que la evidencia disponible es insuficiente. No hay datos del uso de BCI en ganglios positivos, Her2 positivo ni en cáncer de mama triple negativo.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS: TOMA DE DECISIONES SEGÚN LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN DE ASCO (40)

1. No se recomienda utilizar TGP en pacientes Her2+ o triple negativo (nivel de evidencia [LoE] insuficiente, grado de recomendación [GR] alto): ni Oncotype, MammaPrint, EndoPredict, PAM50 ni Breast Cancer Index.
2. En pacientes RH+ Her2- N0: se recomienda realizar TGP con nivel de evidencia alto y fuerte grado de recomendación: Oncotype DX, PAM50, MammaPrint (solo en pacientes de alto riesgo clínico, las de bajo riesgo clínico no se benefician de QT a pesar de tener riesgo genético alto). EndoPredict con LoE intermedio, GR fuerte. BCI LoE intermedio, GR moderado.
3. Pacientes RH+ Her- N+ (1-3 ganglios positivos): se recomienda la realización de Oncotype con nivel de evidencia alto y grado de recomendación

fuerte, así como EndoPredict y MammaPrint en pacientes con riesgo clínico alto (LoE alto y GR moderado). No se recomienda la realización de BCI (LoE insuficiente, GR fuerte).

4. Recomendaciones generales sobre toma de decisiones de acuerdo con el RS (Oncotype):
 - Pacientes menores de 50 años con RS < 16 y pacientes mayores de 50 años con RS < 26 por Oncotype DX: se recomienda tratamiento con hormonoterapia (LoE alto, GR fuerte).
 - Pacientes con edad menor o igual a 50 años con RS 16-25: se recomienda quimioterapia más tratamiento hormonal (LoE intermedio, GR moderado).
 - RS > 30: se recomienda quimioterapia con LoE alto y GR fuerte.
 - RS 26-30: los oncólogos deben ofrecer tratamiento con quimioterapia seguida de hormonoterapia con LoE insuficiente y GR moderado.

CONCLUSIONES

La caracterización de las pacientes con test genómicos, además de las características clínicas, permite clasificarlas mejor en grupos de riesgo de recaída y aporta mayor información para la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante. Las guías americanas, europeas y española coinciden en que las pacientes con cáncer de mama en estadios precoces, RH+ Her2- y N0 o N1 (1-3 ganglios) con riesgo clínico alto y candidatas a tratamiento de quimioterapia por ausencia de comorbilidad que la contraindique y que aceptan tratamiento, tienen indicación de realización de TGP con nivel de evidencia I, A. Además, entre los TGP disponibles, a día de hoy y tras los resultados de estudios prospectivos a largo plazo en ganglios negativos (TAILORx) y en ganglios positivos (RxPONDER), Oncotype DX es la plataforma que presenta mayor evidencia en cuanto a su valor pronóstico. Es una buena herramienta predictiva del tratamiento de quimioterapia en pacientes con ganglios negativos; sin embargo, no está claro su valor predictivo en ganglios positivos. Además, tanto Oncotype DX como MammaPrint, nos permiten identificar a un grupo de pacientes con riesgo ultrabajo de recaída a largo plazo, en las que no tiene justificación el uso de la quimioterapia. Hay estudios pendientes de resultados que podrían posicionar a otras plataformas como buena alternativa, como es el caso del estudio OPTIMA de Prosigna. En general, todas las guías clínicas están de acuerdo en los niveles de evidencia y grados de recomendación para cada uno de los TGP. El oncólogo deberá elegir una u otra en función de las características individuales de la paciente y en función de la disponibilidad de las mismas. No se recomienda realizar dos TGP a un mismo paciente ya que los resultados pueden ser discordantes.

CORRESPONDENCIA:

Francisco Ayala de la Peña
 Sección de Oncología Médica
 Servicio de Hematología y Oncología Médica
 Hospital General Universitario Morales Meseguer
 Avda. Marqués de los Vélez, s/n
 30008 Murcia
 e-mail: frayala@um.es

BIBLIOGRAFÍA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J Clin* 2021. DOI: 10.3322/caac.21660
- Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
- Albain K, Anderson S, Arriagada R, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016;353:i2016. DOI: 10.1136/bmj.i2016
- Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE System: Classification of Quality of Evidence and Strength of Recommendation. *Cirugía Española (English Ed.)*. 2014;92(2):82-8.
- Atkins D, Briss PA, Eccles M, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: Pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5(1):25.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. *BMC Health Serv Res* 2004;4(1):38.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1194-220.
- Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
- Abraham J, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Breast Cancer 2021.
- Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
- Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1446-52.
- Postmenopausal Women with HR+/HER2- Early Breast Cancer, 1-3 Positive Nodes, and a Low Risk of Recurrence Can Safely Forego Chemotherapy. *Oncologist* 2021;26(S2):S11-S12.
- Ehsani S, Wisinski KB. Genomic testing in the management of early-stage breast cancer. *J Clin Outcomes Manag* 2017;24(5):229-38.
- 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.
- Drukker CA, Bueno de Mesquita JM, Retèl VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013;133(4):929-36.
- Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5222-32.
- Arun BK, Dhingra K, Valero V, et al. Phase III Randomized Trial of Dose Intensive Neoadjuvant Chemotherapy with or Without G \square CSF in Locally Advanced Breast Cancer: Long \square Term Results. *Oncologist* 2011;16(11):1527-34.
- Filipits M, Dubsy P, Rudas M, et al. Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER+, HER2-node-positive and node-negative breast cancer treated with endocrine therapy only. *Clin Cancer Res* 2019;25(13):3865-72.
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65.
- Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1829-34.
- Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163(2):303-10.
- Hofmann D, Nitz U, Gluz O, et al. WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: Study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials* 2013;14(1):261.
- 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.
- Howell A. The "Arimidex", Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial: A Step Forward in the Treatment of Early Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2006;1(3):207-15.
- Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, 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.
- Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(8):735-40.
- Jerevall PL, Ma XJ, Li H, 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(11):1762-9.
- Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, et al. Prediction of Late Disease Recurrence and Extended Adjuvant Letrozole Benefit by the HOXB13/IL17BR Biomarker. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2013;105(14):1036-42.
- Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, 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(11):1776-83.
- 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.
- Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update-integration of results from TAILORx. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1956-64.
- Brierley JD, Gospodarowicz, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Wiley. Available from: <https://www.wiley.com/en-ar/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours+%2C+8th+Edition-p-9781119263579>

34. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: A systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* 2019;23(30):1-327.
35. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017;75:284-98.
36. Kittaneh M, Badve S, Caldera H, et al. Case-Based Review and Clinical Guidance on the Use of Genomic Assays for Early-Stage Breast Cancer: Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG). *Clin Breast Cancer* 2020;20(3):183-93.
37. Sparano JA, Crager 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.
38. 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.
39. 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.
40. Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update-integration of results from TAILORx. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1956-64.
41. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
42. Arnedos M, Gligorov J. St Gallen International Consensus Guidelines in early breast cancer: Experts to prevent patients' overtreatment and breaking the bank? *Ann Oncol* 2019;30(10):1533-5.
43. Albain K, Barlow W, Shak S, et al. Prediction of 10-Year Chemotherapy Benefit and Breast Cancer-Specific Survival by the 21-Gene Recurrence Score (RS) Assay in Node-Positive, ER-Positive Breast Cancer – An Update of SWOG-8814 (INT0100). *Cancer Res American Association for Cancer Research (AACR)* 2009;69(24 Suppl.):112.
44. 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.
45. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: Challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(10):540-51.
46. Vlieg SB, Retel V, Drukker C, et al. 10 years follow up of the RASTER study; implementing a genomic signature in daily practice. *Ann Oncol* 2017;28:v46.
47. 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.
48. Bernard PS, Parker JS, Mullins M, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-7.
49. Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, et al. Prediction of Late Disease Recurrence and Extended Adjuvant Letrozole Benefit by the HOXB13/IL17BR Biomarker. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(14):1036-42.
50. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, 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(15):4196-205.

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 ≥ 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 ≥ 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 aromatasa 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. Dubsy 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/S1473-2045(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, Crager 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

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

ARÁN ediciones

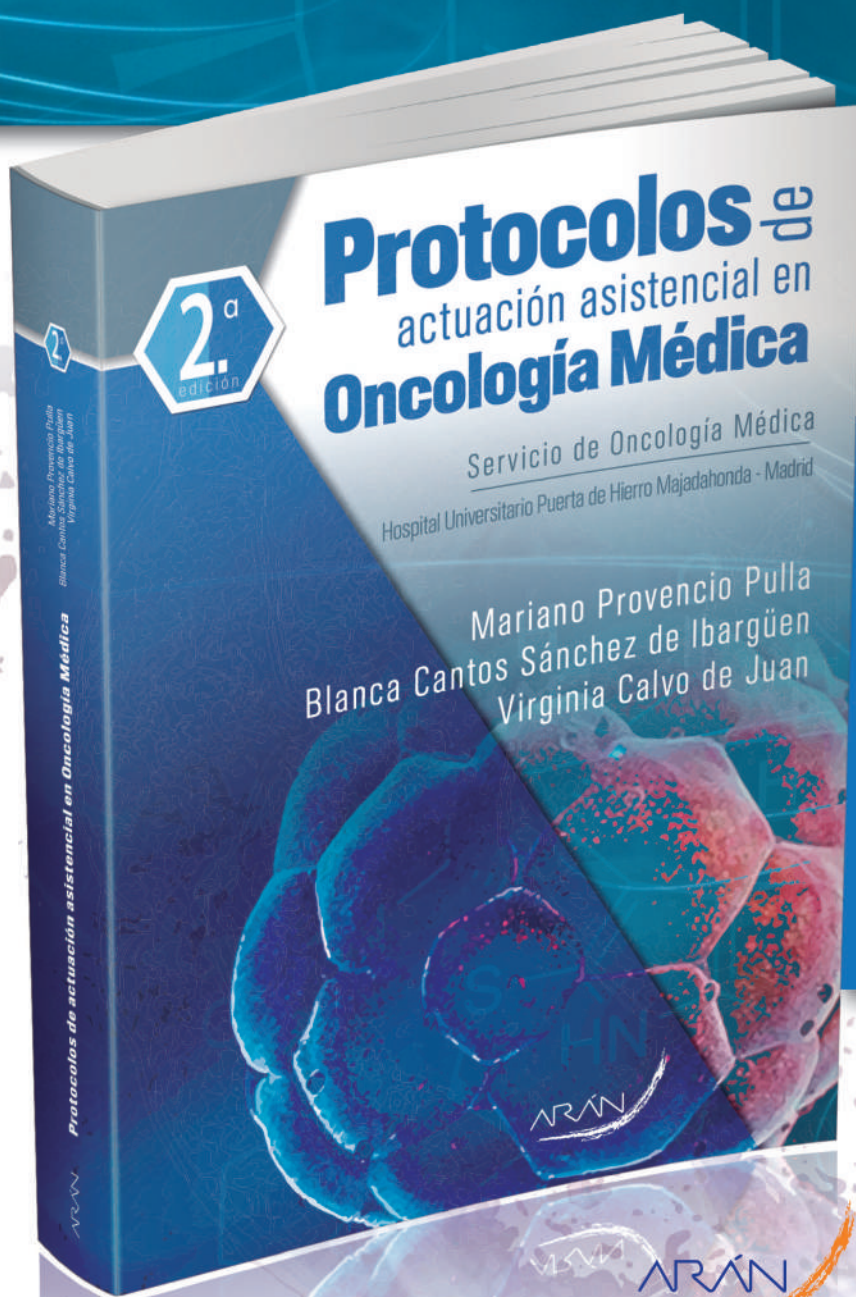
Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es

2.ª edición del libro

Protocolos de actuación asistencial en **Oncología Médica**



Coordinadores:

Mariano Provencio Pulla
Blanca Cantos Sánchez de Ibargüen
Virginia Calvo de Juan

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Puerta
de Hierro Majadahonda - Madrid

www.grupoaran.com