

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 aromatasa.

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 | 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 objetivo 1.º 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 comparativo 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.