

Plataformas genómicas en la decisión individual en cáncer de mama sin afectación axilar

JOSEFINA CRUZ JURADO¹, LUZ MILVA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ¹, ISAAC CEBALLOS LENZA¹, BRAULIO MARTÍN CALERO¹, EDUARDO SALIDO²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Anatomía Patológica. Hospital Universitario Canarias. Santa Cruz de Tenerife

RESUMEN

El tratamiento adyuvante en cáncer de mama luminal HER2 negativo con ganglios negativos es principalmente la hormonoterapia. El beneficio adicional de la quimioterapia adyuvante en estas pacientes se produce solo en un porcentaje de casos. Los criterios clínicos que se utilizan como el grado, tamaño tumoral, edad y/o Ki-67 alto, pueden ayudar, pero han demostrado ser insuficientes. El realizar un estudio molecular a través de las plataformas genómicas que están comercializadas para ello nos ayudan a seleccionar mejor a estas pacientes cambiando, en un porcentaje no despreciable de casos, la indicación que los factores clínicos nos sugieren. Las plataformas comercializadas que han conseguido demostrar su utilidad para la selección de pacientes de alto riesgo son MammaPrint, Oncotype, Prosigna, EndoPredict y Breast Cancer Index. Aunque si intentamos compararlas entre sí, de forma retrospectiva, no seleccionan la población de alto riesgo de forma equivalente.

PALABRAS CLAVE: Plataformas genómicas. Oncotype. MammaPrint. Prosigna. EndoPredict. Breast Cancer Index.

INTRODUCCIÓN

El principal tratamiento adyuvante para el cáncer de mama precoz, tras la cirugía local, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, es el tratamiento hormonal. Pero en algunos de estos tumores la quimioterapia puede ofrecer un beneficio adicional. La magnitud de este beneficio depende del riesgo de recurrencia que puede estimarse a través de factores clínicos como el tamaño,

ABSTRACT

The adjuvant treatment in HER2-negative luminal node-negative breast cancer is mainly hormone therapy. The additional benefit of adjuvant chemotherapy in these patients occurs only in a percentage of cases. The clinical criteria that are used such as grade, tumor size, age and/or high Ki-67, can help, but have proven to be insufficient. Carrying out a molecular study through the genomic platforms that are marketed for this, help us to better select these patients, changing in a non-negligible percentage of cases, the indication that clinical factors suggest to us. The commercialized platforms that have managed to demonstrate their usefulness for the selection of high-risk patients are MammaPrint, Oncotype, Prosigna, EndoPredict and Breast Cancer Index. Although if we try to compare them with each other, retrospectively, they do not select the high-risk population in an equivalent way.

KEYWORDS: Genomic platforms. Oncotype. MammaPrint. Prosigna. EndoPredict. Breast Cancer Index.

la afectación axilar y el grado, así como por factores biológicos del tumor, que incluye la expresión génica.

La mayor parte de los tumores receptor hormonal positivo, HER2 negativo, sin afectación axilar, menores de 1 cm (T1b) y todos los tumores menores o iguales a 0,5 cm tienen un buen pronóstico con terapia hormonal y no requieren quimioterapia. Pero en tumores mayores de 1 cm podemos encontrarnos con 2 situaciones:

- Tumores receptor estrogénico positivo, HER2 negativo, de bajo grado, con fuerte positividad al receptor de estrógeno y progesterona, con bajos índices proliferativos, que se denominan luminal A, en los cuales el pronóstico es excelente con tratamiento hormonal adyuvante.
- Por otro lado, podemos tener tumores de alto grado, con alto índice proliferativo y bajos niveles de expresión de receptor de estrógeno y/o de progesterona, que se denominan luminal B, que tienden a ser menos sensibles a tratamiento hormonal y que se pueden beneficiar en mayor medida de tratamiento con quimioterapia.

Aunque tenemos diferentes herramientas clínicas para calcular el riesgo como Predict (1), Adjuvant! Online (2) y cancermath.net (3), estas no pueden considerarse un sustituto del diagnóstico molecular en el que se tiene en cuenta todos los biomarcadores y la relación entre la biología del tumor y los efectos del tratamiento. Para ello, hay diversas plataformas genómicas validadas a nuestra disposición, cuyo papel en el cáncer de mama precoz sin afectación axilar vamos a comentar.

PLATAFORMAS GENÓMICAS

Las plataformas genómicas a nuestra disposición, con mayor nivel de evidencia para guiar las decisiones acerca del tratamiento adyuvante son (4,5):

- MammaPrint.
- Oncotype DX 21 gene Recurrence Score (RS).
- Prosigna: Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50).
- EndoPredict (EP).
- Breast Cancer Index (BCI).

Las principales características de cada una de ellas se describen en la tabla I.

El uso de estas plataformas dentro de la enfermedad precoz luminal sin afectación axilar, para determinar la indicación de quimioterapia adyuvante, viene determinado por las siguientes situaciones:

- Las pacientes con T1aNO tienen un pronóstico excelente con terapia endocrina, por lo que no van a necesitar quimioterapia y no es necesario recurrir a estas plataformas.

TABLA I
PLATAFORMAS GENÓMICAS

<i>MammaPrint</i> (7-9), centralizado en Holanda	Resultado dicotómico	Análisis de 70 genes implicados en todos los aspectos de la biología del tumor: proliferación, angiogénesis, invasión, trasvasación, adhesión de la matriz extracelular usando micromatrices o <i>microarray</i> . Tejido tumoral fresco o congelado. Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina	Aprobado por la FDA. Recomendado guías ASCO, ESMO. <i>Nivel de evidencia IA</i>
<i>Oncotype Dx</i> . Recurrence Score (12,13). Centralizado en EE. UU.	Índice RS. Resultado continuo	Análisis de expresión de 21 genes usando qRT-PCR (16 genes de cáncer, 5 genes de referencia). Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina para extracción de RNA	Aprobado por FDA. Recomendado guías ASCO, ESMO. <i>Nivel de evidencia IA</i>
<i>Prosigna</i> (20-22). Laboratorios locales	Índice ROR. Resultado continuo. Subtipos moleculares	Análisis de expresión de 50 genes para la identificación del subtipo molecular y 8 genes de control usando qRT-PCR. Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina para extracción de RNA y realizar el análisis en el sistema nCounter	Recomendado guías ASCO, ESMO. <i>Nivel de evidencia IB</i>
<i>EndoPredict</i> (23-25). Laboratorios locales	Índice EPclin. Resultado continuo	Análisis de expresión de 12 genes usando qRT-PCR (8 genes de cáncer, 5 genes de limpieza). Bloque en parafina para extraer el ARN y realizar el análisis	Recomendado guías ASCO, ESMO. <i>Nivel de evidencia IB</i>
<i>Breast Cancer Index</i> (28-30). Centralizado en San Diego EE. UU.	BCI. Resultado continuo	Plataforma de multigenes usando qRT-PCR. Combinación de 2 biomarcadores HOXB13/17BR y el índice de grado molecular. Bloque en parafina para extraer el ARN y realizar el análisis	No recomendado guías ASCO

- El uso de estas plataformas se lleva a cabo en mujeres en el que el beneficio de la quimioterapia adyuvante no está claro, esto es, en tumores T1b a T3.
- En pacientes con mutaciones BRCA1 y 2 de la línea germinal pueden beneficiarse de llevar a cabo el uso de las plataformas aunque los datos en este grupo de pacientes es limitado.
- En mujeres que, a pesar de tener indicación de valorar el uso de estas plataformas, no están en situación de recibir quimioterapia, ya sea por contraindicación absoluta por sus comorbilidades, fragilidad o edad muy avanzada, no se deben utilizar.

MAMMAPRINT

Esta es la primera plataforma aprobada para uso comercial en 2007. Aunque inicialmente requería tejido congelado, ha sido adaptada posteriormente para utilizar en tejido en parafina. Esta plataforma ha sido desarrollada por un grupo europeo que analiza 70 genes seleccionando a las pacientes en riesgo genómico alto o bajo de supervivencia libre de metástasis a 5 y 10 años (6). Las características están descritas en la tabla I. Su validez ha sido demostrada de forma independiente por el consorcio TRANSBIG, un grupo de trabajo que incluye 40 socios de 21 países, asociados al Breast International Group (BIG), y que ha sido aprobado su uso por la agencia americana FDA, siendo capaz de distinguir pacientes con alto riesgo de recaída a distancia y muerte de aquellas de bajo riesgo (7). El ensayo MINDACT (8,9) sugiere que esta plataforma puede identificar pacientes con bajo riesgo de recurrencia a distancia a pesar de tener factores clínicos de alto riesgo, y con ello disminuir el uso de quimioterapia seleccionando mejor a las pacientes. En este estudio prospectivo se incluyeron 6693 mujeres, aproximadamente el 80 % eran ganglios negativos y la mayoría eran T1/T2, y excepcionalmente T3, que eran clasificadas como riesgo clínico alto o bajo a través de la plataforma Adjuvant! Online, y riesgo molecular alto o bajo a través de la plataforma de MammaPrint. Se incluyó un 88 % de tumores luminales, un 2 % de tumores HER2+ y un 10 % de tumores triple negativos. En el estudio había 3 grupos de riesgo: el grupo de bajo riesgo tanto clínico como genómico, el grupo de alto riesgo clínico y genómico, y un tercer grupo discordante donde existía el riesgo clínico o genómico discordante. Las pacientes con discordancia entre el riesgo clínico y el genómico por la plataforma eran randomizadas a recibir o no quimioterapia, mientras que el grupo de bajo riesgo recibían tratamiento hormonal y el de alto riesgo quimioterapia y tratamiento hormonal posterior. Un 41 % de pacientes se incluyó en el riesgo bajo, un 27 % en el riesgo alto, un 8 % en el grupo

discordante bajo riesgo clínico, alto riesgo genómico y un 23 % en el grupo alto riesgo clínico, bajo riesgo genómico. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de metástasis, mientras que como objetivos secundarios se establecieron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. La supervivencia libre de metástasis para el grupo de bajo riesgo fue de un 97 %, mientras que el grupo de mal pronóstico fue de un 90 %.

Entre las pacientes, según intención de tratamiento que, en el estudio, tenía bajo riesgo clínico y alto riesgo genómico la supervivencia libre de metástasis con quimioterapia fue del 95,8 % frente al 95 % sin quimioterapia (*hazard ratio* 1,17, 95% IC 0,50-2,28), mientras que las pacientes que tenían alto riesgo clínico de recurrencia pero bajo riesgo genómico por la plataforma MammaPrint, tenían una supervivencia libre de metástasis a 5 años similar con o sin quimioterapia adyuvante (95,9 % vs. 94,4 %, respectivamente, *hazard ratio* = 0,78, 95 % IC 0,50-1,21). Con estos resultados el estudio objetivó que un 46 % de pacientes con riesgo clínico alto pudo evitar la quimioterapia.

ONCOTYPE DX GENE RECURRENCE SCORE (RS)

Esta plataforma genómica, que es una de las más validadas, se compone de 21 genes extraídos de 250 genes candidatos, y que, a través de una fórmula matemática, permite calcular el *recurrence score* (RS) para valorar la supervivencia con terapia endocrina sola, en este caso tamoxifeno, y predice si añadir quimioterapia puede reducir de forma significativa la recurrencia de la enfermedad (10). Para su realización se requiere tejido tumoral en parafina y las características están reflejadas en la tabla I.

Esta plataforma ha sido validada como factor predictivo y pronóstico, que identifica a las pacientes con receptor hormonal positivo y ganglios negativos en el que su pronóstico es tan favorable que el beneficio absoluto de la quimioterapia es muy bajo. Las pacientes en el que el $RS \geq 26$ se benefician de forma significativa de añadir quimioterapia. Por el contrario, aquellas pacientes > 50 años con $RS \leq 25$ no parecen beneficiarse de la quimioterapia, a excepción de las pacientes más jóvenes que pueden experimentar un beneficio (11,12).

El RS ha sido validado como una herramienta pronóstica. El estudio TAILORx evaluó la supervivencia en 9719 mujeres receptor estrogénico positivo, HER2 negativo y ganglios negativos con los siguientes resultados (12):

- Alrededor de 1600 mujeres con $RS \leq 10$ que solo habían recibido tratamiento endocrino sin quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad a 9 años fue de un 84 %.
- Alrededor de 6700 mujeres con un RS entre 11 y 25, que fueron randomizadas a recibir tratamiento

endocrino tuvieron la misma supervivencia libre de enfermedad que aquellas que se randomizaron a recibir quimioterapia y tratamiento endocrino (83 vs. 84 % a 9 años; *hazard ratio* 1,08, 95 % IC 0,94-1,24) (12). La supervivencia global y la supervivencia libre de recidiva a distancia también fueron similares (95 vs. 94 %).

- Entre las 1400 pacientes que tenían un RS ≥ 26 , todas recibieron quimioterapia (principalmente antraciclina y taxanos), la supervivencia libre de enfermedad fue del 76 % a 9 años, y la supervivencia libre de metástasis del 87 % (12,13), los cuales son resultados mejores que los observados en los estudios de validación en ensayos con solo tratamiento endocrino (60-70 % supervivencia libre de metástasis) (10,14). La supervivencia global también mejoró con la administración de quimioterapia en este grupo (15).

Los resultados de TAILORx son similares al ensayo PlanB, así como la evaluación retrospectiva del estudio NSABP B-20, aunque los cortes de RS bajo, intermedio y alto son diferentes para estos estudios (16,17).

Con respecto a aquellas pacientes que presentan un RS intermedio, esto es, entre 16-25, tenemos que hacer unas consideraciones especiales según el estudio TAILORx:

- *Mujeres > 50 años*: no se recomienda quimioterapia, ya que, en un análisis exploratorio del estudio TAILORx, no se objetivó beneficio en esta población (12).
- *Mujeres ≤ 50 años* especialmente a las pacientes con RS entre 21 y 25, o con factores clínicos de alto riesgo se les ofrece quimioterapia. Los factores clínicos en este estudio que se consideran de bajo riesgo son tumores ≤ 3 cm y bajo grado, tumores ≤ 2 cm y grado intermedio, o tumores ≤ 1 cm y alto grado. El resto se consideran de alto riesgo (12).
 - *Pacientes ≤ 50 años, ¿se puede omitir la quimioterapia?* Entre pacientes premenopáusicas menores de 45 años, el beneficio de la quimioterapia en RS intermedio podría deberse a la inducción de la menopausia por la quimioterapia, y en ese caso la supresión ovárica obtendría el mismo beneficio que la quimioterapia.
 - *Pacientes ≤ 50 años donde el uso de la quimioterapia estaría justificado, especialmente en el grupo de RS entre 21 y 25 o factores clínicos de alto riesgo.* Análisis exploratorios dentro de TAILORx en esta población, sugieren que la quimioterapia asociada al tratamiento endocrino se asociaría a un menor riesgo de recidiva a distancia que el tratamiento endocrino, con una diferencia absoluta de 1,6 para RS de 16 a 20 y 6,4 para un RS de 21 a 25 (12). Se benefician de la quimioterapia tanto las pacientes con riesgo clínico bajo como alto (beneficio de un 6,4 vs. 8,7 % respectivamente).

- *Pacientes ≤ 50 años donde el uso de la quimioterapia estaría justificado, en el grupo de RS entre 16 y 20.* Las pacientes de este grupo con riesgo clínico alto la quimioterapia asociada al tratamiento endocrino, disminuye la recidiva a distancia (5,5 vs. 12 % respectivamente), no siendo así en el grupo de riesgo clínico bajo (4,6 vs. 4,8 %).

Actualmente se está trabajando en integrar RS con los factores clínicos, lo que ha dado lugar a la aparición de RSclin (18). Esta herramienta integra RS con datos clínicos como la edad, el grado y el tamaño en un metaanálisis que incluye a 10.004 mujeres afectas de cáncer de mama receptor hormonal positivo HER2 negativo y ganglios negativos que recibieron tratamiento endocrino solo en el estudio B-14 (577 pacientes) y TAILORx (4854 pacientes) o asociando quimioterapia en TAILORx (4573 pacientes). Esta herramienta demuestra en este estudio que consigue mejorar la información pronóstica individualizada respecto al RS o los factores clínicos por separado y se ha corroborado tras validación externa, aunque requiere una validación prospectiva antes de recomendar su uso de forma rutinaria.

PROSIGNA PAM50

Esta plataforma de 50 genes caracteriza al tumor según su subtipo intrínseco. Los resultados se utilizan para generar el riesgo de recurrencia (ROR), que estratifica a las pacientes con receptores hormonales positivos en riesgo alto, medio y bajo. Para su realización se requiere tejido tumoral en parafina. Las características podemos verlas en la tabla I. En un análisis inicial que incluyeron 700 muestras, se definió el ROR *score* mediante el subtipo intrínseco y el tamaño tumoral. El ROR predice el pronóstico de forma significativa entre pacientes con cáncer de mama ganglios negativos (19).

La utilidad pronóstica de esta plataforma y del ROR *score* se ha demostrado en varios estudios (20,21).

- En un análisis de 1017 pacientes posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno o anastrozol adyuvante (ensayo ATAC) (21), ROR se relacionaba con el riesgo de recidiva a distancia a 10 años tanto en ganglios negativos como positivos y añadió información pronóstica en todos los subgrupos de pacientes. En este mismo estudio retrospectivo del ensayo ATAC se comparó el ROR con Oncotype DX 21 genes RS en la estratificación de pacientes receptor hormonal positivo HER2 negativo y ganglios negativos. ROR clasificó más pacientes HER2 negativos y ganglios negativos en el grupo de alto riesgo y menos en el grupo de riesgo intermedio comparado con RS.
- En un análisis de 1478 pacientes posmenopáusicas que participaron en el ensayo ABCSG-8;

la estimación de supervivencia libre de recaída a 10 años fue de 96,7, 91,3 y 79,9 % en el grupo de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente basado en el ROR, independientemente de presentar afectación ganglionar o no (22).

ENDOPREDICT

Esta plataforma de 12 genes, que incluye 3 de referencia y 1 de control, calcula el pronóstico a través de extracción de ARN de tejido en parafina mediante RT-PCR. La combinación de EndoPredict con los factores clínicos de tamaño tumoral y estado ganglionar da como resultado final EndoPredict Clin (EPClin), estableciendo 2 categorías según la puntuación: si la puntuación EndoPredict es < 5 ($< 3,3$ EPCLin) son pacientes de bajo riesgo, mientras que, cuando la puntuación EndoPredict es > 5 ($> 3,3$ EPCLin) son pacientes de alto riesgo. Esta plataforma ha sido validada usando los datos de los estudios ABCSG-6 y ABCSG-8 (23), siendo su valor pronóstico independiente de los factores pronósticos convencionales. Las pacientes que tuvieron como resultado un bajo riesgo, un 49 % de un total de 1702 pacientes incluidos, mostraron una supervivencia libre de recidiva a distancia de un 96,29 % (93,48 %-99,11 %) entre 5 y 10 años de seguimiento. Se ha comparado el uso de EPCLin en este grupo de pacientes con otras guías clínicas como las NCCN, Consenso de St. Gallen o la Guía S3 Alemana (24). Tras 10 años, la reducción de riesgo absoluta entre bajo y alto riesgo según estas guías clínicas, va de un 6,95 a 11,2 %, mientras que es de un 18,7 % para EPCLin. EPCLin reasigna entre un 58-61 % de mujeres clasificadas como riesgo intermedio alto (según las guías clínicas) a riesgo bajo. Las pacientes reclasificadas a riesgo bajo mostraron el riesgo de un 5 % de aparecer metástasis a distancia a los 10 años.

En una base de datos prospectiva alemana de 869 pacientes con cáncer de mama precoz receptor hormonal positivo, HER2 negativo, EPCLin cambió en un 33,3 % de casos la terapia recomendada, escalando a utilizar la quimioterapia en un 19,2 % y a desescalar sin quimioterapia a un 14,1 % de las pacientes (25).

Los resultados de EPCLin en comparación de forma retrospectiva con otras plataformas genómicas parecen similares aunque no hay datos prospectivos en ensayos randomizados que lo demuestren (26,27).

BREAST CANCER INDEX (BCI)

Esta plataforma genómica, BCI, es un modelo de índice de riesgo continuo de dos biomarcadores: índice de grado molecular (MGI) y relación HOXB13: IL17BR (H:I) (28). Al igual que el resto de plataformas, se requiere tejido tumoral en parafina para su realización. Sus características se reflejan en la tabla I. El MGI es

un predictor de cinco genes que recapitula el grado del tumor y/o la proliferación y es altamente pronóstico en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal+. H:I, que se desarrolló independientemente del grado del tumor y/o la proliferación, es un pronóstico de recidivas distantes tempranas y tardías y predice el beneficio hormonal adyuvante y adyuvante prolongado en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal+, ganglios- en estadios precoces que no han recibido quimioterapia adyuvante (29). MGI junto con H:I proporciona un pronóstico más preciso que cualquiera de los biomarcadores solos. Se ha demostrado que el BCI delimita significativamente el riesgo de recurrencia de 0 a 10 años más allá de los factores clínico-patológico (30).

Doscientas noventa y nueve muestras se recogieron de forma retrospectiva del estudio NCIC CTGMA.14, en el cual las pacientes con cáncer de mama precoz, receptor hormonal+ eran randomizadas a recibir tamoxifeno vs. tamoxifeno y oestrone. Doscientas noventa y dos de ellas se realizó BCI, 146 de cada rama. La supervivencia libre de recaída ajustada a 10 años para un índice BCI bajo, intermedio y alto fue del 85,5 %, 83,9 % y 74,7 % (hazard ratio 2,34 95 % 1,33-4,11; $p = 0,004$) (31).

OTRAS PLATAFORMAS EN INVESTIGACIÓN

Otras plataformas en estudio que no están validadas, pero que están en investigación:

- *Genomic grade index*. Es una firma de 97 genes que distingue mejor entre grado 1 histológico y grado 3 (32). Puede reclasificar los grados 2 entre 2 grupos de alto y bajo riesgo, mejorando el valor pronóstico del grado histológico. Validaciones posteriores en varias series de pacientes tratados con tamoxifeno, mostraron que tiene valor pronóstico, independientemente de los factores pronósticos clásicos similares a Oncotype (33).
- *IHC4*. Una alternativa a los análisis genómicos, es esta herramienta en la que se usa la inmunohistoquímica con los 4 marcadores estándar (receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2 y Ki-67). Tiene un perfil pronóstico similar al Oncotype (34). Y no es una simple combinación de factores, sino que es un test analítico validado en un laboratorio central usando de forma estricta el teñido y la lectura de dichos factores, y los resultados se insertan en una ecuación multifactorial obteniendo una puntuación que clasifica a los pacientes en grupos de riesgo (34). No obstante, IHC4 (y una segunda versión, IHC4+) tiene problemas de implementación en distintos laboratorios para ser reproducible y no está claro qué punto de corte se debe usar. Nuestra propia experiencia con este test y su correlación con EndoPredict no ha sido satisfactoria (aceptado, St. Gallen 2021).

COMPARATIVA DE LAS DIFERENTES PLATAFORMAS

Como ya hemos visto, estas 5 plataformas genómicas disponibles para evaluar el riesgo de recurrencia en el cáncer de mama temprano son pronósticas, sin embargo difieren en la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo, lo que genera diferencias potenciales en la utilidad clínica y las decisiones de tratamiento. De forma retrospectiva se ha hecho una revisión bibliográfica sistemática, abordando la cuestión de la discordancia en las clasificaciones de grupos de riesgo genómico, con estas cinco pruebas disponibles comercialmente. Revisa los resultados de 14 estudios disponibles en la literatura que compararon distintas puntuaciones genómicas y las correspondientes clasificaciones de grupos de riesgo entre sí cuando se realizaron dos o más ensayos en la misma muestra de tumor, y usaron Oncotype DX RS como base para la comparación (35).

La discordancia general en la categorización del riesgo entre el ensayo Oncotype DX RS y otros ensayos genómicos osciló entre 42 y 66 %. Las comparaciones más frecuentes se realizaron entre el ensayo Oncotype DX RS y MammaPrint (n = 4) y el ensayo Oncotype DX RS y Prosigna ROR (n = 3). En las comparaciones del ensayo Oncotype DX RS *versus* MammaPrint, las discordancias menores variaron del 26 al 38 % de los casos, mientras que las discordancias mayores variaron

del 19 al 25 % de los casos. Al comparar el ensayo Oncotype DX RS con el Prosigna ROR, las discrepancias menores variaron del 37 al 45 % de los casos, mientras que las discordancias mayores variaron del 3 al 20 % de los casos. En el único estudio disponible que comparó el ensayo Oncotype DX RS *versus* EndoPredict/EndoPredict clin, se detectó discordancia menor en el 29 % de los casos, mientras que la discordancia mayor osciló entre el 18 % y el 21 % de los casos, y se observó una discordancia general en el 47-50 %. Al comparar el ensayo Oncotype DX RS con el BCI, se produjeron discrepancias menores en el 37 % y discordancias importantes en el 5 % de los casos.

Al analizar la distribución de grupos de riesgo por estudios, entre todos los estudios, la puntuación genómica de alto riesgo se clasificó en un rango del 11,5 al 63 % de los pacientes. De estos ensayos genómicos, el ensayo Oncotype DX RS clasifica la proporción más pequeña de pacientes como de alto riesgo (11,5 %), mientras que EndoPredict clin clasifica el mayor porcentaje de pacientes como de alto riesgo (63 % para EndoPredict y 48,4 % para EndoPredict clin). Incluso cuando se comparan con Prosigna ROR y BCI, los cuales, al igual que el ensayo Oncotype DX RS, clasifican a los pacientes en tres categorías de riesgo, la prueba Oncotype DX RS da como resultado el porcentaje más bajo de pacientes de alto riesgo (Fig. 1).

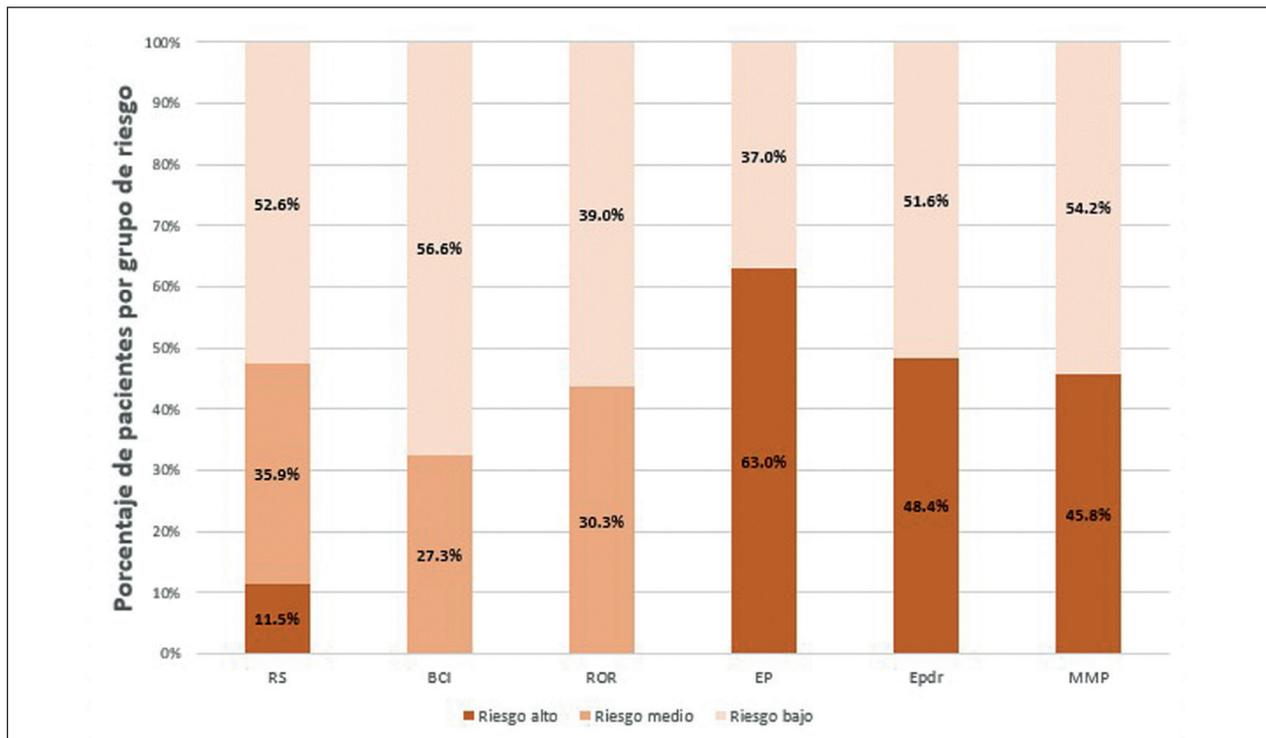


Fig. 1. Comparación de clasificación de riesgo de Oncotype DX RS con otras plataformas genómicas en cáncer de mama precoz. Distribución de grupos de riesgo RS: RS < 18 bajo riesgo; RS 18-30 riesgo intermedio, RS > 30 riesgo alto. *Int J of Cancer* 2019;145;4:882-93 (RS: Oncotype DX RS; BCI: Breast Cancer Index; ROR: Prosigna; EP: EndoPredict; EPclin: EndoPredict clin; MMP: MammaPrint).

El estudio OPTIMA realizó cuatro pruebas de pronóstico en los mismos bloques tumorales, incluidas tres pruebas genómicas: RS de Oncotype DX, ROR de Prosigna y MammaPrint, así como IHC4 (36). En este estudio comparativo cada prueba clasificó a los pacientes de manera diferente, con acuerdos generales relativamente bajos entre dos pruebas cualesquiera basadas en valores de Kappa que varían entre 0,33 y 0,60 (36). El porcentaje más alto de puntuación genómica de bajo riesgo se logró mediante RS (81 %), seguido de IHC4 (72 %), ROR (65 %) y MammaPrint (61,4 %).

Otro estudio que compara la estratificación de riesgo de MammaPrint y EndoPredict mostró una mala correlación entre las dos pruebas y señaló que después de los resultados de EndoPredict en el estudio se habría producido un cambio en las decisiones de terapia a favor de agregar quimioterapia a la terapia hormonal en el 38% de los pacientes (37).

A modo de conclusión podemos decir que las plataformas genómicas validadas tienen valor pronóstico en cuanto al riesgo de recurrencia a distancia y algunas de ellas han demostrado capacidad predictiva del beneficio de quimioterapia, resultando coste-eficaz si se compara con no hacer la prueba (38,39). No obstante, cada uno de los cinco ensayos genómicos más comunes en uso clínico para el cáncer de mama temprano estratifica el riesgo de los pacientes de manera diferente, lo que conlleva implicaciones para el uso potencial de la quimioterapia adyuvante. La proporción de pacientes clasificados como de alto riesgo difiere en estas pruebas, sin embargo, no está claro si esto puede dar lugar a un tratamiento insuficiente o excesivo. Incluso cuando la distribución de los grupos de riesgo parece similar entre los ensayos existe una discordancia considerable en la clasificación de los pacientes en estos grupos. En definitiva, la utilidad clínica de estas plataformas genómicas se evaluaría mejor en ensayos clínicos prospectivos con el poder estadístico adecuado.

Agradecimientos: agradecemos a Ayelen Ramos su ayuda en la preparación de la gráfica.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Josefina Cruz Jurado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Canarias
Carretera Ofra, s/n
38320 San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife
e-mail: jcrzjurado@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Gray E, Marti J, Brewster DH, et al. Independent validation of the PREDICT breast cancer prognosis prediction tool in 45,789 patients using Scottish Cancer Registry data. *Br J Cancer* 2018;119:808.
2. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(4):980-91.
3. CancerMath. Available from: <http://cancer.lifemath.net/> (Accessed on July 24, 2019).
4. 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;34:1134.
5. Buyse M, Loi S, Van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70 gene prognostic signature for women with node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183.
6. 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;347:1999-2009.
7. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-92.
8. Piccart M, Rutgers E, Van't Veer L, et al. Primary analysis of the EORTC 1004/BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70 gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. *Cancer Res* 2016;76S:AACR#CT039.
9. Cardoso F, Van't Veer L, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253
10. 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;351:2817.
11. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20 year risks of breast cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *NEJM* 2017;377:1836.
12. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy guided by a 21 gene expression assay in breast cancer *NEJM* 2018;379:111.
13. Sparano JA, Gray RT, Makower DF, et al. Clinical outcomes in early breast cancer with a high 21-gene recurrence score of 26 to 100 assigned to adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: A second analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:367.
14. Geyer CE, Tang G, Mamounas EP, et al. 21-gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:37.
15. Ma SJ, Oladeru OT, Singh AK. Association of adjuvant chemotherapy with overall survival in patients with early stage breast cancer and 21-gene recurrence scores of 26 or higher. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203876.
16. 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;24:3726.
17. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB 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.
18. 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* 2020;JCO2003007.
19. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160.
20. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, et al. A 50 gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2010; 18:4465.
21. 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;31:2783.
22. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using 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.
 23. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, et al. The Endopredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:2959.
 24. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. Endopredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(3):640-7. Available form: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds334>
 25. Almstedt K, Mendoza S, Otto M, et al. Endopredict in early hormone receptor positive, Her 2-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2020;182:137-46.
 26. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Comparison Endopredict an EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J BNatl Cancer Ins* 2016;108.
 27. 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;4:545.
 28. Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2601-8.
 29. 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;19:4196-205.
 30. 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;104:1762-9.
 31. Sgroi DC, Chapman JAW, Badovinac-Crnjevic T, et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the breast cancer index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. *Breast Cancer Research* 2016;18:1.
 32. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer; understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:262.
 33. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Definition of clinical distinct molecular subtypes in estrogen receptor positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007;25:1239.
 34. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4273.
 35. Varga S, Sinn P, Seidman AD, et al. Summary of head to head comparisons of patient risk classifications by the 21-gene Recurrence Score (RS) assay and other genomic assays for early breast cancer. *Int J of Cancer* 2019;145(4):882-93.
 36. Bartlett JM, 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:djw050.
 37. Bosl A, Spitzmuller A, Jasarevic Z, et al. MammaPrint versus EndoPredict: poor correlation in disease recurrence risk classification of hormone receptor positive breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0183458.
 38. 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* 2019;23(30):1-328.
 39. Ontario Health (Quality). Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2020;20(10):1-234.