

# El valor de los tests genómicos para el cáncer de mama en estadio inicial tras la publicación de los resultados del estudio TAILORx

10 de julio de 2018

Los avances en la comprensión de la biología del cáncer de mama nos están llevando a la elaboración de planes de tratamiento individualizados que aspiran a poder ofrecer a las pacientes una mayor probabilidad de curación y, al mismo tiempo, una mayor calidad de vida.

En el cáncer de mama en estadio inicial HR+/Her2-, uno de los puntos críticos a los que se enfrentan médicos y pacientes es a la elección del tratamiento adyuvante.

Se han desarrollado varias firmas de expresión génica como marcadores pronósticos en este contexto, como el índice de recurrencia (RS) de Oncotype DX<sup>®</sup> (Genomic Health), el test de 70 genes Mammaprint<sup>®</sup> (Agendia), el índice del riesgo de recurrencia (ROR) de Prosigna<sup>®</sup> (NanoString Technologies), el índice EpClin<sup>®</sup> de EndoPredict<sup>®</sup> (Myriad) y el índice de cáncer de mama (BCI). Todos estos tests han sido clínicamente validados para orientar la decisión sobre el uso de la quimioterapia adyuvante en tumores de bajo riesgo sin afectación ganglionar con un pronóstico excelente, en los que no estaría justificado el tratamiento con quimioterapia, y las principales guías clínicas apoyan su uso. Tras la reciente publicación de una comparación sobre el valor pronóstico de las principales firmas de expresión génica, se ha puesto de manifiesto que la información pronóstica que aportan las distintas firmas es similar<sup>1</sup>.

Recientemente, se han comunicado los resultados del ensayo clínico prospectivo TAILORx, que evaluó el valor de una de estas firmas, el test de 21 genes (Oncotype DX<sup>®</sup>), con respecto a la estrategia terapéutica adecuada para pacientes con cáncer de mama en estadio inicial dentro de un rango intermedio de recurrencia de 11 a 25<sup>2</sup>. Con anterioridad ya se había publicado otro objetivo del mismo ensayo demostrado que un bajo riesgo de recurrencia (de 0 a 10) estaba asociado con una baja tasa de riesgo de recaída en tratamiento sólo con terapia hormonal<sup>3</sup>.

Una cuestión importante que los nuevos resultados del ensayo TAILORx han resuelto, es si las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama HR+/Her2- clasificadas como de riesgo bajo o intermedio según un test genómico, se benefician realmente de la quimioterapia adyuvante o no. El estudio TAILORx con una mediana de seguimiento de 7.5 años, ha demostrado claramente que las pacientes posmenopáusicas con tumores pequeños (con una mediana de tamaño tumoral de 1,5 cm, IQR: 1,2-2,0) sin afectación ganglionar, en combinación con un riesgo de recurrencia de 11 a 25 según el test Oncotype DX<sup>®</sup> no se benefician de los tratamientos quimioterapéuticos modernos en comparación con el tratamiento endocrino solo.

Creemos que la importancia de estos resultados va más allá del test genómico pronóstico que se ha utilizado concretamente en dicho estudio. Junto con los resultados ya comunicados de otro estudio prospectivo de gran tamaño, el ensayo MINDACT<sup>4</sup> los resultados del estudio TAILORx vuelven a confirmar que la evidencia científica de los estudios prospectivos-retrospectivos clasificada como «evidencia de nivel 1b» está en consonancia con la evidencia científica derivada de estudios prospectivos (nivel de evidencia 1a) y es suficiente para orientar la práctica clínica<sup>5</sup>. Así pues, tanto los profesionales de la salud como los pacientes pueden tener la seguridad de que el valor clínico de Prosigna<sup>®</sup>, de acuerdo con su amplia y sólida base de evidencia científica (tres estudios prospectivos-retrospectivos<sup>6,7,8</sup>), no se ve alterado por los resultados del ensayo TAILORx.

---

Aunque los resultados del estudio TAILORx contribuyen de manera importante a llenar algunas lagunas de conocimiento acerca de la manera de tratar a un subconjunto de pacientes con puntuaciones genómicas intermedias, los resultados del estudio no han dado respuesta a varias cuestiones importantes:

- Las ventajas de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo clínico, con tumores más grandes (> 2 cm) o con afectación ganglionar (1-3 ganglios positivos).
- Las ventajas de la quimioterapia en mujeres posmenopáusicas con una puntuación de riesgo intermedia (26-30) según el test Oncotype DX®, ya que este grupo no se aleatorizó en el ensayo.
- La duración óptima del tratamiento endocrino, que es otra decisión terapéutica importante para las pacientes con cáncer de mama RH+/Her2- en estadio inicial.
- La estrategia de tratamiento más adecuada para las pacientes premenopáusicas, y si la pequeña ventaja de la quimioterapia puede conseguirse mediante la supresión de la función ovárica o no.

La particular utilidad del test Prosigna® respecto a los demás tests genómicos se ha demostrado claramente gracias a su sólida evidencia científica. El ensayo TAILORx destaca claramente la importancia de considerar factores del paciente como el estado menopáusico, la afectación ganglionar y el tamaño del tumor para realizar una predicción precisa del riesgo de recurrencia. De hecho, las variables clínico-patológicas, afectación ganglionar y tamaño tumoral, se incluyen en el algoritmo del test Prosigna® para calcular la puntuación del ROR. En el estudio TransATAC2, se compararon seis test pronósticos en una sola cohorte, siendo el test Prosigna® el que mayor información pronóstica aportó en pacientes con ganglios negativos. Además, en un estudio realizado en población real publicado en 2018<sup>9</sup>, Prosigna® demostró tener una gran utilidad clínica en pacientes con afectación ganglionar. En dicho estudio, el 26% de las pacientes con ganglios positivos que se clasificaron con un ROR de bajo riesgo presentaron un riesgo de recurrencia a distancia menor del 5% a los 10 años. Asimismo, varios estudios han confirmado la capacidad del test Prosigna® para evaluar el riesgo de recurrencia tardía a distancia (5-10 años)<sup>9,10</sup> lo que responde a la importante pregunta acerca de la duración del tratamiento endocrino.

Además de los dos ensayos prospectivos ya publicados, TAILORx<sup>2</sup> y MINDACT<sup>4</sup>, actualmente se está realizando otro ensayo prospectivo, OPTIMA<sup>11</sup>. El ensayo OPTIMA está evaluando la capacidad del test Prosigna® para predecir qué pacientes con factores clínicos de alto riesgo (ganglios positivos o tamaño tumoral mayor de 3 cm) se beneficiarán de la quimioterapia indicada por el test con respecto a la quimioterapia estándar. Un estudio preliminar del ensayo OPTIMA ha demostrado que el punto de corte de 25 para Oncotype DX® es compatible con el punto de corte de 60 para Prosigna® desde el punto de vista del pronóstico<sup>12</sup>. Se espera que los resultados del ensayo OPTIMA se sumen a la evidencia científica que respalda el test Prosigna® como una herramienta genómica válida de ayuda para la toma de decisiones terapéuticas en el cáncer de mama en estadio inicial.

## Alessandra Cesano

**Alessandra Cesano, MD, PhD**

Directora médica, NanoString Technologies

### Clausola di esclusione di responsabilità

Il dosaggio Prosigna® Breast Cancer Prognostic Gene Signature ha ottenuto l'autorizzazione 510(k) dalla FDA negli USA per l'uso diagnostico in vitro. Le indicazioni autorizzate dalla FDA per questo prodotto sono descritte nell'insero del pacchetto disponibile alla pagina [www.prosigna.com](http://www.prosigna.com).

Il dosaggio Prosigna® Breast Cancer Prognostic Gene Signature non è approvato o autorizzato dalla FDA negli USA o da altre agenzie normative per la previsione della risposta alla terapia o per la selezione della terapia ottimale per le pazienti.

### Bibliografia

1. Sestak I et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):545-553.
2. Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018, June 3.
3. Sparano JA et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-14.
4. Cardoso F et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29.5.
5. Simon R et al. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(21): 1446-1452.
6. Dowsett M 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.
7. Gnant M et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol.* 2014; 25(2):339-45.
8. Lænkholm AV et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort. *J Clin Oncol.* 2018, Vols. 10;36(8):735-740.
9. Sestak I et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):916-22.
10. Filipits 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.
11. Optimal personalised treatment of early breast cancer using multiparameter analysis. ISRCTN42400492 <https://doi.org/10.1186/ISRCTN42400492>
12. Stein C et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess.* 2016;20(10):xxiii-xxix, 1-201.