



Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia

Título del documento	Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia
Tipo de documento	Respuesta rápida
Fecha	Febrero 2019
Autoría	Sara González Alonso OETSPA
Revisión interna	Elvira Muslera Canclini OETSPA
Servicio/Organismo solicitante	La CURMP

INTRODUCCIÓN

La gran diferencia en el estudio de factores pronósticos en cáncer de mama viene determinada por el tipo de enfermedad en el diagnóstico inicial: loco-regional vs enfermedad a distancia. La razón de esta división radica en que el cáncer de mama en estadio localizado es una enfermedad curable mientras que no lo es, a día de hoy, el cáncer de mama diseminado o metastásico. Por ello, esta primera distinción ya tiene un potentísimo valor pronóstico con importantes implicaciones para el objetivo del tratamiento en cada caso: curativo en el primero y paliativo en el segundo. Así, habrá unos factores pronósticos diferentes para la enfermedad precoz y para la enfermedad diseminada.

En la enfermedad localizada la determinación de los factores pronósticos es muy importante, puesto que nos indicaran quienes son las pacientes que necesitaran tratamiento adyuvante en función del riesgo de recaída. Cuanto más podamos afinar en el pronóstico mejor ajustaremos el tratamiento, evitando sobre tratamientos en las pacientes que no van a recaer.

Hasta hace unos años la mayoría de los oncólogos, en relación con el cáncer de mama, recomendaban tratamiento adyuvante basándose en criterios clínicos y biológicos tales como: la edad y raza de la paciente, el estadio y grado del tumor, la afectación axilar, vascular, linfática y perineural; además de criterios inmunohistoquímicos (receptor estrógeno RE, receptor progesterona RP, receptores de factor de crecimiento epidérmico 2 HER2, el oncogen p53 y el índice de proliferación celular Ki 67 (marcador de proliferación celular).); que originan diferentes subtipos moleculares (Luminal A, Luminal B, Triple-, HER 2+, Normal Like). Algunos de estos biomarcadores (genómicos, proteómicos, etc.) del paciente o del tumor, nos informan de una situación biológica especial o de la posibilidad de respuesta a un tratamiento.

La identificación de factores pronósticos, predictivos y nuevos biomarcadores en cáncer de mama está permitiendo aplicar tratamientos cada vez más ajustados a cada perfil de pacientes, lo que hará, en definitiva, que sean tratamientos más eficaces y menos tóxicos. Los términos «pronóstico» y «predictivo» con frecuencia se usan de manera indistinta; sin embargo, tienen diferencias importantes. Los factores pronósticos nos brindan información sobre el desenlace de la enfermedad independientemente del tratamiento. Y los factores predictivos nos permiten identificar a los pacientes que se pudiesen beneficiar de una intervención específica

Hasta la fecha los oncólogos solo contaban con índices pronóstico clínico-patológicos como el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI = 0,2 X tamaño de tumor + estadio ganglionar + grado histológico), el programa informático Adjuvant on line (1) o el St gallen Expert Criteria (2). El valor pronóstico de estos métodos clínico-patológicos es limitado. En concreto para aquellas pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con receptores hormonales estrogénicos positivos (RE+) y HER2- y sin afectación ganglionar la decisión de terapia adyuvante es difícil de valorar por la relación beneficio-riesgo de la quimioterapia adyuvante. Se ha estimado que solo el 15% de estas pacientes desarrollará recurrencia a distancia de la enfermedad, por lo que los beneficios absolutos de la quimioterapia en pacientes con riesgo bajo de recurrencia pueden no ser suficientemente importantes frente a los riesgos que este tipo de terapias conlleva.

Los factores pronósticos clínico-patológicos clásicos siguen vigentes y son imprescindibles pero la llegada de pruebas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama han despertado expectativas y demanda para incorporarse en el sistema sanitario público.

La cuantificación de ciertos genes y la aplicación de unos coeficientes de ponderación según el impacto en su valor predictivo, ha sido crucial para obtener los llamados test genéticos predictivos. Su desarrollo consta de tres fases (3). 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.

Las primeras pruebas desarrolladas, Oncotype DX y MammaPrint se basaron en la expresión diferencial, de un determinado número de genes (21 y 70 respectivamente). Actualmente, ya están disponibles una segunda generación de pruebas genómicas, entre las que se encuentran EndoPredict y Prosigma (12 y 50 genes respectivamente), diseñadas para poder ser realizadas en laboratorios locales. Las de primera generación precisan derivar la muestra a los laboratorios centralizados: en Holanda MammaPrint y en EEUU Oncotype DX. Las cuatro pruebas mostraron comportarse como factores pronósticos independientes que añaden información a los índices clínico-patológicos. Además Oncotype DX mostró ser factor pronóstico y predictivo en cáncer de mama ER positivo tratado con tamoxifeno.

La finalidad de estas pruebas genómicas es estimar el pronóstico: las posibilidades de supervivencia a largo plazo de los pacientes sin tratamiento.

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

5. Indicación o prescripción, y la realización, en su caso, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

5.2 Otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

5.2.9 Laboratorio:

5.2.9.3 Genética. Los análisis genéticos se realizarán de acuerdo a lo señalado en el apartado 5.3.10.

5.3.10. Atención a los pacientes y familiares en el área de genética que comprenderá el consejo genético y los análisis genéticos

3. ¿ESTÁ CONSIDERADA UNA TECNOLOGÍA SANITARIA (TS) EMERGENTE PROPUESTA PARA SU PRIORIZACIÓN Y EVALUACIÓN DENTRO DE LA COMISIÓN DE PRESTACIONES ASEGURAMIENTO Y FINANCIACIÓN (CPAF) DE LA SUBDIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y COHESIÓN DEL MSSSI?

A la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad le encargó, en el marco del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, un informe de evaluación sobre las plataformas genómicas.

Actualmente hay una propuesta de desarrollo de la Estrategia Estatal de Medicina de Precisión, que debido a su complejidad y multidisciplinaridad requiere de un modelo de Gobernanza que facilite la coordinación institucional y que asegure la participación de todos los actores clave. Para ello, proponen la creación de un Comité Institucional de Coordinación y Dirección que se apoyará para la toma de decisiones en los informes técnicos elaborados por un Comité de Expertos.

4. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS O REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA?

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, publicó en el 2018 un informe de evaluación: *Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia* (4) a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. En él se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura en relación a cuatro pruebas genéticas: MammaPrint, Oncotype DX, Endopredict y Prosigna.

Martínez-Férez IM, Viguera-Guerra I, Rosario-Lozano MP y 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. (4)

4.1. Mammaprint

La evidencia sobre la utilidad clínica del Mammaprint en términos de salud, se ha limitado a un ensayo clínico aleatorizado MINDACT (5) 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 aleatorizó 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 dividieron a las pacientes en 4 grupos:

- Bajo riesgo clínico/Bajo riesgo genómico (41% de las pacientes), a quienes realizaron solamente terapia endocrina.

- Alto riesgo clínico/Alto riesgo genómico (27% de las pacientes), a quienes realizaron tratamiento de quimioterapia y tratamiento endocrino.
- Grupo discordante: estas pacientes se aleatorizaban para recibir terapia endocrina o quimioterapia y terapia endocrina.
 1. Alto riesgo clínico/Bajo riesgo genómico (23.2% de las pacientes)
 2. .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 sólo 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 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.

4.2. 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 <18, entre 18 y 30 y ≥ 31 , respectivamente.

A diferencia de otros test genómicos, OncotypeDx ha sido validado de forma independiente en poblaciones homogéneas de pacientes con ganglios negativos y con ganglios positivos, proporcionando informes diferenciados. Sin necesidad de incorporar otros factores clínicos y patológicos al resultado del test, la quimioterapia adyuvante está indicada en pacientes con RS alto, y no está indicada en pacientes con RS bajo.

El test fue desarrollado en pacientes con cáncer de mama en estados tempranos, eran RE+, pacientes pre y postmenopáusicas 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 demostrado 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 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.

Los resultados de los estudios de validación clínica prospectiva de Oncotype -*Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) (6)* y *PlanB (7)*- 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.

4.3. 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 clínico-patológicas (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® (8). 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 postmenopáusicas 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 modifique 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. Si 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.

4.4. 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 ó > 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 ($< 10\%$ de riesgo de recidiva); riesgo intermedio (10-20%) y riesgo alto ($> 20\%$). 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 si la habilidad pronóstica del ROR que ha sido validada retrospectivamente provenientes de dos ensayos clínicos: ATAC y ABCSG08 (9), dónde pacientes postmenopáusicas fueron tratadas con tratamiento local y 5 años de tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa) 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.

5. PRINCIPALES CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL INFORME DE EVALUACIÓN

Los resultados de utilidad clínica del MammaPrint en términos de salud se limitan a un ensayo clínico aleatorizado MINDACT en el que se analizan los grupos de pacientes con discordancia entre el riesgo establecido por parámetros clínicos y el establecido por la prueba genómica, es decir pacientes con alto riesgo clínico (RC) pero bajo riesgo genómico (RG) o con bajo riesgo clínico pero alto riesgo genómico. No encontraron diferencias significativas entre las pacientes tratadas con quimioterapia y las tratadas solo con hormonoterapia en variables como supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global o supervivencia libre de metástasis. Según estos resultados, los autores concluyen que aproximadamente el 46 % de las pacientes de alto RC y bajo RG podrían no necesitar QT, ya que las tratadas con HT mostraron los mismos resultados que las tratadas con QT.

Estos datos deben de analizarse con prudencia ya que los resultados son solo a 5 años de seguimiento desconociéndose los resultados a 10 ó 15 años de seguimiento. Por lo que 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.

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, pero no queda clara la reducción neta de quimioterapia por los diferentes resultados encontrados en los estudios (ver tabla).



<i>Estudio</i>	<i>Cambio en decisión</i>	<i>Reducción QT</i>
<i>Exner et al., 2014</i>	18,7 %	8 %
<i>Cusumano et al., 2014</i>		
<i>Holanda</i>	33 %	14 %
<i>Bélgica</i>	22 %	0 %
<i>Italia</i>	28 %	<i>Aumentó 13 %</i>
<i>España</i>	27 %	2 %
<i>Drukker et al., 2014</i>	24 %	12 %
<i>Kuijer et al., 2017</i>	51 %	32 %

La adherencia de los oncólogos al resultado de la prueba Mammaprint ha sido muy alta (96 % de los casos), aunque esta evidencia procede de un único estudio.

La evidencia aportada por el ensayo MINDACT ha supuesto la actualización de las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) incluyendo la recomendación de realizar MammaPrint para la decisión terapéutica en pacientes ER+, HER2- tanto sin afectación ganglionar como con 1-3 ganglios afectados y clasificados con alto riesgo clínico.

En cuanto a Oncotype, la otra plataforma genómica que ha publicado resultados parciales del ensayo clínico TAYLOR, para valorar su utilidad clínica, además de aportar datos a 5 años de seguimiento como la prueba anterior, solo ha publicado resultados correspondientes a un brazo del estudio, el correspondiente al grupo de pacientes con bajo riesgo (RS<11) a las que no se administró QT. Estas Pacientes sin QT han mostrado una supervivencia libre de enfermedad del 93,8% a los 5 años y del 98,4% a los 3 años. Los resultados previos del TAYLOR ponen de manifiesto la necesidad de disponer de los datos correspondientes al grupo de riesgo alto y sobre todo del grupo de riesgo intermedio donde las pacientes se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento, quimioterapia y hormonoterapia, para poder valorar en conjunto la utilidad de la prueba

Los estudios identificados sobre el impacto de Oncotype DX en la decisión terapéutica han permitido la realización de un análisis cuantitativo de sus resultados (metanálisis) para obtener estimadores globales. La prueba ha supuesto un cambio en la decisión terapéutica en el 31 % de los casos, siendo mayor este cambio en pacientes con ganglios positivos (41 %) que en pacientes sin afectación ganglionar (28 %). Por grupo de riesgo según Oncotype DX el cambio en la decisión terapéutica fue mayor en los grupos de bajo riesgo (34 %) y riesgo intermedio (31 %) que en el grupo de alto riesgo (19 %). Además, la prueba redujo la quimioterapia en un 15 %, siendo esta reducción mayor en pacientes con ganglios positivos (36 %) que en pacientes sin afectación ganglionar (11 %). Por grupo de riesgos, la prueba ha supuesto una reducción de quimioterapia del 35 % en el grupo de bajo riesgo y del 11 % en el grupo de riesgo intermedio; mientras que en el grupo de alto riesgo supuso un aumento de quimioterapia del 20 %.

Las mayores limitaciones de los estudios es el tiempo de seguimiento, 5 años no es un tiempo de seguimiento clínicamente relevante para cáncer de mama en estadios tempranos. Tendremos que esperar para saber si las plataformas genéticas son superiores a los parámetros hasta ahora utilizados.

Los estudios de EndoPredict y Prosigna no han identificado utilidad clínica de estas pruebas en términos de salud, se centraron en la valoración de las pruebas como factores pronóstico del riesgo de recurrencia local en pacientes posmenopáusicas y de riesgo de recurrencia a distancia en pacientes con afectación ganglionar, respectivamente.

La realización de las pruebas de expresión génica impacta en la toma de decisión modificando la recomendación terapéutica y reduciendo en general el número de pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante.

6. ¿SE HAN ENCONTRADO OTROS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN QUE PUEDAN APORTAR INFORMACIÓN RELEVANTE?

Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al.; OPTIMA TMG. 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):Pii: djw050 (10)

El estudio OPTIMA es una comparación entre plataformas. Comparó la estratificación por riesgo de 313 pacientes de acuerdo con los test Oncotype Dx, MammaPrint, Prosigna, IHC e IHC4-Aqua. El Oncotype Dx identificó a una mayor proporción de tumores como de bajo riesgo (82,1%) que el resto de plataformas (Prosigna®65,5%; MammaPrint 61,4%; IHC4 72,0% y IHC4-Aqua 61,6%). Sólo el 39,4% de los tumores fueron clasificados uniformemente como riesgo bajo/intermedio o riesgo alto por todas las plataformas. Se observó que la concordancia por categorías de riesgo entre los test era moderada, de acuerdo con el test estadístico Kappa. Se han realizado comparaciones entre OncotypeDx y MammaPrin, Prosigna y EndoPredict cuyos resultados sugieren que estos test no son intercambiables, ya que son tests distintos que utilizan diferentes genes

El test proteómico IHC4+C es una herramienta de pronóstico que integra cuatro medidas inmunohistoquímicas (RE, RP, Ki-67, Her2) con características clínico-patológicas para estimar el riesgo residual de recidiva a distancia a los 10 años en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER positivo que han recibido 5 años de terapia endocrina (independientemente del tipo de terapia hormonal).

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE DIAGNOSTICS ASSESSMENT PROGRAMME Diagnostics consultation document Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer January 2018 © NICE 2018. (11)

En Enero de 2018 NICE hizo una actualización completa de la guía que se publicó en 2013 en relación a las pruebas de perfil genético e inmunohistoquímicas para las decisiones de quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama temprano con el uso de: MammaPrint, Oncotype Dx, IHC4 y Mammostrat.

En 2013, la guía recomendaba Oncotype DX para guiar las decisiones de quimioterapia adyuvante para las personas con cáncer de mama precoz ER positivo, ganglio-linfático negativo y

HER2-negativo si la persona fue evaluada como de riesgo intermedio. También alentó en esa fecha, la recopilación de datos sobre el uso de Oncotype DX en el NHS, y la investigación adicional sobre MammaPrint, IHC4 y Mammostrat. Desde la publicación de la guía original, Mammostrat ya no está disponible.

En la actualización de enero 2018 NICE hace dos recomendaciones claras:

- a) No hay pruebas suficientes para recomendar la adopción rutinaria de EndoPredict, MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna y IHC4+C para guiar las decisiones de quimioterapia adyuvante para personas con receptor de hormonas positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo en Cáncer de mama precoz con 0 a 3 ganglios linfáticos positivos. Se necesita más evidencia para probar que estas pruebas tienen un efecto positivo en los resultados del paciente. Su rentabilidad en comparación con la práctica actual es altamente incierta.
- b) Se recomiendan investigaciones adicionales sobre el efecto de EndoPredict, MammaPrint, Oncotype DX y Prosigna, sobre los resultados a largo plazo de los pacientes, como la recidiva a distancia, y sobre las decisiones de quimioterapia adyuvante antes y después de la prueba en comparación con la herramienta PREDICT (12)

También revisaron el impacto de decisión centrándose en los estudios realizados en el Reino Unido o el resto de Europa. El porcentaje de pacientes con algún cambio en la recomendación de tratamiento o la decisión (ya sea hacia o desde la quimioterapia) en los estudios del Reino Unido fue del 29% al 49% en cuatro estudios de Oncotype DX, 37% en un estudio EndoPredict y 27% en un estudio IHC4+C. Los rangos en los estudios europeos (excluido Reino Unido) fueron del 5% al 70% para Oncotype DX, del 38% al 41% para EndoPredict, del 14% al 41% para Prosigna y del 13% al 51% para MammaPrint.

El cambio neto en el porcentaje de pacientes con una recomendación o decisión de QT (pre-test a post-test) entre los estudios del Reino Unido fue una reducción del 8% al 23% en 4 estudios Oncotype DX, un aumento del 1% en un estudio EndoPredict y una reducción de entre el 2%-26% en un estudio IHC4+C. Los cambios netos en los estudios europeos (excluido Reino Unido) fueron una reducción del 0% al 64% para Oncotype DX, una reducción del 13% al 26% para EndoPredict, una reducción del 2% a un aumento del 9% para Prosigna, y una reducción del 31% a un aumento del 8% para MammaPrint

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE DIAGNOSTICS ASSESSMENT PROGRAMME Diagnostics consultation document Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer December 2018 © NICE 2018. (13)

En diciembre de 2018, el NICE publicó unas actualizaciones respecto a las recomendaciones publicadas en enero de 2018 sobre pruebas de perfil tumoral para guiar las decisiones de quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama temprano.

Las recomendaciones basadas en la evidencia se refieren a las pruebas EndoPredict, Oncotype DX, Prosigna, MammaPrint y IHC4+C. Se recomiendan como opciones para guiar las decisiones

de quimioterapia adyuvante para pacientes con receptor de estrógeno (ER), factor de crecimiento epidérmico humano receptor (HER2) negativo y ganglio linfático (LN) negativo (incluida la enfermedad micrometastásica) del cáncer de mama precoz, solo si:

- a) Tienen un riesgo intermedio de recurrencia a distancia usando una herramienta validada como PREDICT (12) o el índice de pronóstico de Nottingham. El asesoramiento de expertos sugiere que la herramienta PREDICT versión 2.0, es una calculadora de beneficios de tratamiento y pronóstico en línea, siendo la herramienta más utilizada en el NHS en Inglaterra para calcular el riesgo de recurrencia.
- b) La información proporcionada por la prueba los ayudaría a elegir, con su médico, si recibir o no quimioterapia adyuvante, teniendo en cuenta sus preferencias.
- c) Las compañías proporcionan las pruebas al NHS con los descuentos acordados en las propuestas de acceso
- d) Los médicos y las empresas ponen a disposición del Servicio Nacional de Registro y Análisis de Cáncer los datos de las pruebas a nivel de registro oportunos, completos y que se pueden vincular, según se describe en los acuerdos de recopilación de datos acordados con NICE.

En estas recomendaciones, MammaPrint no se recomienda para orientar las decisiones de quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de mama temprano con ER positivo, HER2 negativo y LN negativo porque no es coste-efectivo. Tampoco el IHC4+C se recomienda para orientar las decisiones de quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de mama precoz con ER positivo, HER2 negativo y LN negativo porque la validez analítica de la prueba es incierta.

El comité de evaluación hizo estas recomendaciones explicando que la herramienta PREDICT, que es utilizada por los miembros del NHS, brinda información de pronóstico para ayudar a guiar la selección del tratamiento adyuvante. La información adicional de las pruebas de perfil del tumor puede ser útil para las pacientes cuyo cáncer tiene un riesgo intermedio de recurrencia a distancia cuando la decisión de ofrecer quimioterapia no está clara.

La evidencia sugiere que EndoPredict, Oncotype DX, MammaPrint y Prosigna pueden predecir el riesgo de recidiva a distancia en pacientes que tienen cáncer de mama temprano ER positivo, HER2-negativo. Esta evidencia es más fuerte en el grupo con enfermedad LN negativa, que probablemente incluya pacientes con enfermedad micrometastásica. Además, el Índice RS (Recurrence Score) de Oncotype DX puede predecir quién responderá a la quimioterapia, pero la evidencia de esto es incierta.

Se valoró la capacidad pronóstica de las pruebas de perfil tumoral. Señalando que para las personas con enfermedad LN negativa, todas las pruebas tenían una precisión pronóstica estadísticamente significativa sobre las características clínicas y patológicas o las herramientas de evaluación de riesgos como el NPI (Índice pronóstico de Nothingan). También notó que para las personas con enfermedad LN positiva, los resultados sobre la capacidad pronóstica fueron más variables, pero todas las pruebas, excepto IHC4+C, mostraron una capacidad pronóstica estadísticamente significativa o estadísticamente significativa sobre las características clínicas y patológicas o las herramientas de evaluación de riesgos.

El grupo de evaluación externa explicó que había inquietudes sobre el sesgo del espectro de pacientes en todos los estudios que informaron sobre la capacidad pronóstica. Esto se debió a que en muchos de los estudios algunos o todos los pacientes recibieron quimioterapia o los pacientes que no habían recibido quimioterapia se seleccionaron para los análisis. Además, la mayoría de los estudios excluyeron muestras de tumores con tejido insuficiente, y algunos estudios incluyeron algunos pacientes que tenían enfermedad de receptor de hormona negativa o HER2 positiva. Se concluyó que a pesar del posible sesgo de espectro, la evidencia sugiere que todas las pruebas de perfil tumoral tienen la capacidad de predecir el riesgo de recurrencia a distancia en la población incluida en la evaluación.

Se consideró también la evidencia sobre si las pruebas de perfil del tumor pueden predecir el beneficio de la quimioterapia y concluyó que la evidencia no apoya la suposición de que las pruebas de perfil del tumor pueden predecir el beneficio de la quimioterapia

Sobre la utilidad clínica, es decir, los datos de estudios que evaluaron la capacidad de las pruebas de perfil tumoral para afectar los resultados del paciente, aclaró que la única prueba con evidencia de ensayos controlados aleatorios en los que los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento guiado por el resultado de la prueba o la práctica clínica habitual fue MammaPrint. El ensayo MINDACT era un estudio bien diseñado, que sugería que los pacientes con alto riesgo clínico y las puntuaciones de bajo riesgo de MammaPrint pueden renunciar a la quimioterapia sin un aumento estadísticamente significativo en el riesgo a 5 años de recidiva a distancia. Sin embargo, el riesgo de recurrencia a menudo continúa más allá de los 5 años y señaló que los autores de MINDACT afirmaron que el seguimiento a largo plazo y los datos de resultados serán esenciales. Estos datos se están recopilando y se planea un análisis de seguimiento de 10 años.

En esta revisión, se observó que ninguna de las otras pruebas de perfil tumoral tenía evidencia similar de utilidad clínica, pero era consciente de que se estaba recolectando esta evidencia para Oncotype DX y Prosigna. El comité concluyó que ninguna de las pruebas tenía pruebas lo suficientemente sólidas como para demostrar un efecto en los resultados posteriores del paciente.

En relación con el estudio coste-efectividad se considera que los datos recogidos hasta el momento presentan considerables incertidumbre. Discute de forma detallada las hipótesis incluidas en los modelos probabilísticos utilizados para comparar cada uno de los test.

Teniendo en cuenta lo expresado sobre la utilidad clínica, NICE considera pronto concluir que alguno de los test tenga suficiente evidencia fuerte en relación con un efecto positivo en los resultados para las pacientes y que sus coste-efectividad comparados con la práctica habitual son inciertos. Finalmente concluye que ninguno de los test debe recomendarse para uso rutinario en el NHS.

7. SITUACIÓN DEL USO DE PLATAFORMAS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA EN LOS HOSPITALES DE ASTURIAS

En el Hospital Universitario San Agustín

Uso en estadios iniciales de cáncer de mama con:

- Receptores hormonales positivos
- HER2 negativo
- Mayores de 35 años
- Sin afectación ganglionar o con afectación hasta 3 ganglios en el caso de la plataforma Mammprint.
- La indicación de quimioterapia no está clara con los factores anatomopatológicos disponibles.
- Se excluyen las pacientes de claramente bajo y alto riesgo.

En 2017 se solicitó 1 caso, 4 en 2018 y 2 en 2019. Previamente se habían solicitado otros 3 casos (incluyendo casos procedentes del Hospital de Jarrío).

Se decide su indicación en el Comité Multidisciplinar de mama, el informe de solicitud lo realiza Oncología Médica después de valorar a la paciente y el envío de muestras lo tramita el Servicio de Anatomía Patológica. La plataforma utilizada actualmente es Mammprint. Debe existir material en parafina con celularidad suficiente para realizar el estudio.

Coste aproximado de la muestra es de 1700 euros

Hasta la fecha en el Hospital Universitario San Agustín y Hospital de Jarrío, se ha utilizado la plataforma genómica Mammprint para 10 casos. Todos según las indicaciones, con datos discrepantes en el resto de factores pronósticos asociados, y que según las guías clínicas serían indicación de recibir hormonoterapia +/- quimioterapia, a criterio del clínico.

Los resultados que se obtuvieron fueron: 5 alto riesgo y 5 bajo riesgo. Se evitó quimioterapia en 4 de los 5 casos que resultó bajo riesgo, ya que por criterios clínicos se habría indicado quimioterapia más hormonoterapia en uno. En 3 de los 5 casos de alto riesgo se reforzó la indicación (dudosa desde el punto de vista clínico) de recibir quimioterapia antes de la hormonoterapia. Es decir, en la serie de 10 casos, el uso de la plataforma modificó la indicación en un 70% de los casos.

En el Hospital Universitario de Cabueñes:

Aplicable exclusivamente para pacientes con carcinomas ductales y lobulillares infiltrantes con RE positivos y HER2 negativo que estén en condiciones (edad, antecedentes, estado general, parámetros analíticos) de recibir tratamiento citotásico:

T1 con un factor de riesgo añadido:

1. G3,
2. KI67 > 25

3. N1Mi
4. N1 con afectación de 1 sólo ganglio o
5. RE con un valor entre 4-6 y N0

T entre 2,1 y 3 cm, G2 N0.

Finalmente se ha realizado un estudio de las pacientes con cáncer de mama atendidas en la Sección de Oncología Médica en el año 2017. Con los criterios expuestos hubiesen sido candidatas a realizar un test genómico 42 pacientes por los siguientes motivos:

1. G3: 7 pacientes.
2. Ki 67>25: 3 pacientes.
3. N1Mi: 13 pacientes.
4. N1 (1 solo ganglio afectado): 7 pacientes.
5. T 2,1-3 cm y G2: 12 pacientes.

En este estudio no ha sido posible valorar otros parámetros que definen la idoneidad de las pacientes para recibir QT (edad, comorbilidades, parámetros analíticos, etc), ni la predisposición de las pacientes a recibir quimioterapia, o la existencia de contraindicaciones, por lo que, en la práctica clínica cotidiana el número de pacientes en las que finalmente se realizaría la prueba sería, seguramente, sensiblemente menor. En el Hospital de Cabueñes no se han utilizado aún ninguna plataforma genómica.

En el Hospital Universitario Central de Asturias:

Uso en mujeres con tipo Luminal B:

- Receptores hormonales positivos
- HER2 negativo
- KI 67> 14-20%
- Sin afectación ganglionar o con afectación hasta 3 ganglios positivos.
- En las que la indicación de quimioterapia no está clara con los factores anatomopatológicos disponibles.

En el año 2018, se facturaron 24 pruebas de Mammaprint y 3 de Mammaprint y Blueprint.

El precio de Mammaprint es de 1.700€ y 2.675€ el de Mammaprint y Blueprint.

En el Hospital Universitario Central de Asturias, se ha realizado un estudio donde se analizaron 52 pacientes con una mediana de edad de 54 años (límites 30-74). Tipo histológico: 47 ductal (90,4%); 3 mixto (3%), 1 mucinoso (1,9%) y 1 micropapilar (1,9%). Mediana de tamaño 1,5 cm (0,5-3,1). Treinta y tres pacientes (63,5%): N0; 5 (9,6%): N1mic y 14 (26,9%): N1. Grado histológico II en 33 pacientes (63,5%) y III en 9 (17,3%). RE+/RP+: 88,5%; RE+/RP-: 11,5%; HER2-: 100%. Invasión linfovascular en 11 pacientes (21,2%).

Decisión Pre-Test: hormonoterapia en 15 casos (29%) y quimioterapia-hormonoterapia en 37 casos (71%). La plataforma genómica clasificó: 26 pacientes con bajo riesgo de recaída y otros 26

con alto riesgo de recaída. El cambio global de decisión fue de un 40% (76% evitando la quimioterapia y 24% indicándola).

8. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

No existe un modelo pronóstico perfecto. Los factores anatomopatológicos clásicos, son pronósticos consistentes y no hay que ignorarlos, junto con la información clínica y molecular para tomar decisiones. Pero en ocasiones no son suficientes para establecer un pronóstico exacto de la paciente. Somos capaces de identificar un grupo de pacientes de tan bajo riesgo, que no se justifican los riesgos de la quimioterapia.

Las plataformas genómicas no se pueden dejar de tener en consideración, para aquellos tumores tipo Luminal T1-2, N1 M0 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 términos de salud en las pruebas MammaPrint y Oncotype.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, Parker HL (2001) Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 980–991.
- 2- Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., 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: pp. 1319-1329
- 3- Maria Dolors Sabadell Mercadal, Màxim Izquierdo Sanz, Miguel Prats de Puig, Alfonso Modolell Roig. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. *Firmas Genéticas*, Capítulo 23: 161-182.
- 4- Martínez-Férez IM, Viguera-Guerra I, Rosario-Lozano MP y 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.
- 5- Cardoso F, van't Veer L, Bogaert J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):7 17-29
- 6- 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
- 7- 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.
- 8- Fitzal, F., Filipits, M., Rudas, M., Greil, R., Dietze, O., Samonigg, H., Gnant, M. (2015). 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. *British Journal of Cancer*, 112, 1405-1410. doi: 10.1038/bjc.2015.98.
- 9- Gnant, M., Sestak, I., Filipits, M., Dowsett, M., Balic, M., Lopez-Knowles, E., Cuzick, J. (2015). 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. *Annals of Oncology*, 26, 1685-1691. doi: 10.1093/annonc/mdv215
- 10- Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al.; OPTIMA TMG. 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):Pii: djw050
- 11- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE DIAGNOSTICS ASSESSMENT PROGRAMME Diagnostics consultation document Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer
- 12- What is Predict? <https://www.predict.nhs.uk>
- 13- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE DIAGNOSTICS ASSESSMENT PROGRAMME Diagnostics consultation document Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer December 2018 © NICE 2018