20as Jornadas HITOS ONCOLÓGICOS: LO MEJOR DE 2025
MADRID 19 - 20 NOVIEMBRE 2025
20 ANIVERSARIO

Nuevas aplicaciones de las plataformas genómicas y plataformas emergentes: de la indicación a la selección del tratamiento

Ángel L. Guerrero Zotano, MD, PhD
Instituto Valenciano de Oncología
Grupo Español Investigación Cáncer de Mama (GEICAM)
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)

Conflictos de Interés

- Advisory/Consultancy: AstraZeneca, Novartis, MSD, Pierre-Fabre, Exact Science
- Speaker Bureau/Expert testimony: Roche, AstraZeneca, Novartis, MSD, Pfizer, Lilly, Pierre-Fabre
- Research grant/Funding (institution): Pfizer, Lilly
- Travel/Accommodation/Expenses: Roche, Novartis, Pfizer, Gilead

Plataformas genómicas , necesidades no cubiertas

Cáncer de mama luminal

- Integración con otros factores pronóstico y predictivos clínicos
- Utilidad en mujeres premenopáusicas y en muy jóvenes en particular
- Utilidad en el contexto de iCDK4/6
- Utilidad en el contexto de inmunoterapia

Cáncer de mama HER2-positivo y Triple Negativo

- HER2Dx y TNBCDx

Plataformas genómicas , necesidades no cubiertas

Cáncer de mama luminal

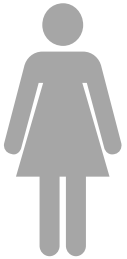
- Integración con otros factores pronóstico y predictivos clínicos
- Utilidad en mujeres premenopáusicas y en muy jóvenes en particular
- Utilidad en el contexto de iCDK4/6
- Utilidad en el contexto de inmunoterapia

Cáncer de mama HER2-positivo y Triple Negativo

- HER2Dx y TNBCDx

Caso Clínico

Sandra, mujer de 52 años postmenopáusica, sana



- Cribado mamográfico: lesión en mama izquierda
- Ecografía: masa mamaria Izq de **2 cms. 1 ganglio axilar** sospechoso
- Biopsia Mama + marcaje
  - *Carcinoma infiltrante tipo no especial, no ILV*
  - ***RE: 100%, RP:50%, HER2:1+, Ki67: 15%, grado 2***
- Biopsia Axilar + marcaje: infiltración por carcinoma
- TAC-TAP: no enfermedad diseminada
- Buena relación mama tumor
- Se pauta **letrozol ventana** y se programa cirugía

Cirugía:
Tumorectomía +
Disección Axilar dirigida

- Carcinoma Infiltrante 2.5 cms
- 1 ganglio afecto/4 extraídos
- Grado 1, No ILV
- Ki67-post letrozol: 2%

Estadio IIB pT2 pN1 M0

¿Es necesario hacer una plataforma genómica?

Estimación del riesgo de recidiva en cáncer de mama luminal

Riesgo Clínico

- Tamaño tumoral
- Ganglios axilares
- Grado, Ki67
- Estado menopaúsico
- Herramientas en línea
  - Predict breast

Valor pronóstico principalmente

Expresión Génica

- OncotypeDx RS
- MammaPrint
- Prosigna ROR
- EndoPredict
- Breast Cancer Index

Añaden valor pronóstico en casos con riesgo clínico “intermedio”
Predicen sensibilidad a QT

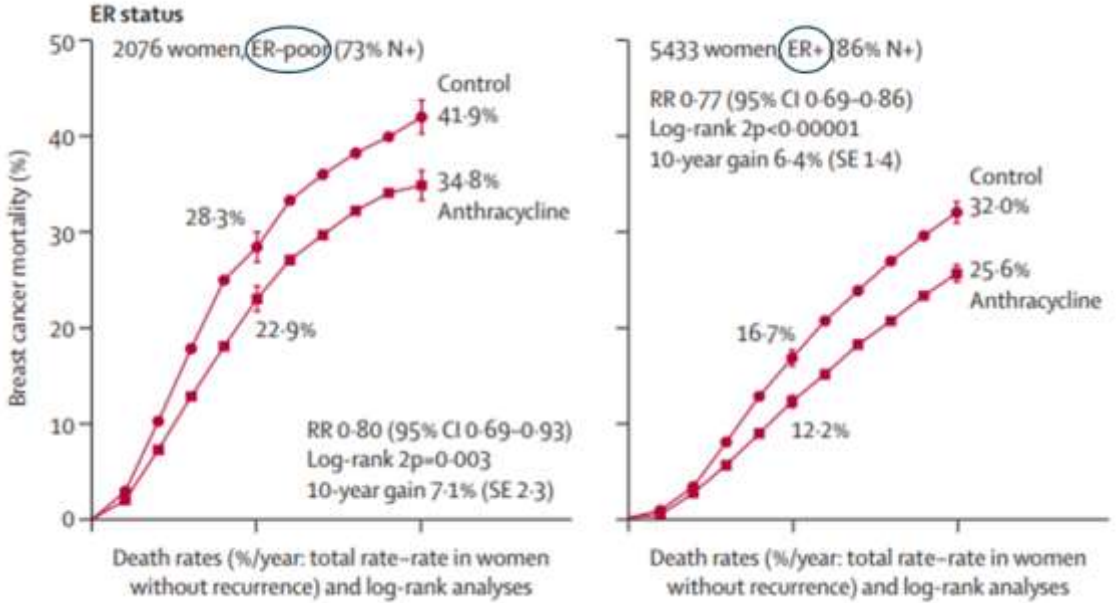
Respuesta a terapia endocrina

- Supresión proliferación (Ki67)
- PEPI score

Puede identificar tumores de buen pronóstico. Predicen sensibilidad a hormonoterapia

Una estimación adecuada del riesgo de recidiva requiere el uso de variables clínica y plataformas en casos de riesgo intermedio

Metaanálisis:
El beneficio de la quimioterapia adyuvante es independiente del estado RE



"Low absolute risk implies low absolute benefit, but information was lacking about ***tumour gene expression*** *markers or quantitative immunohistochemistry that might help to predict risk, chemosensitivity, or both"*

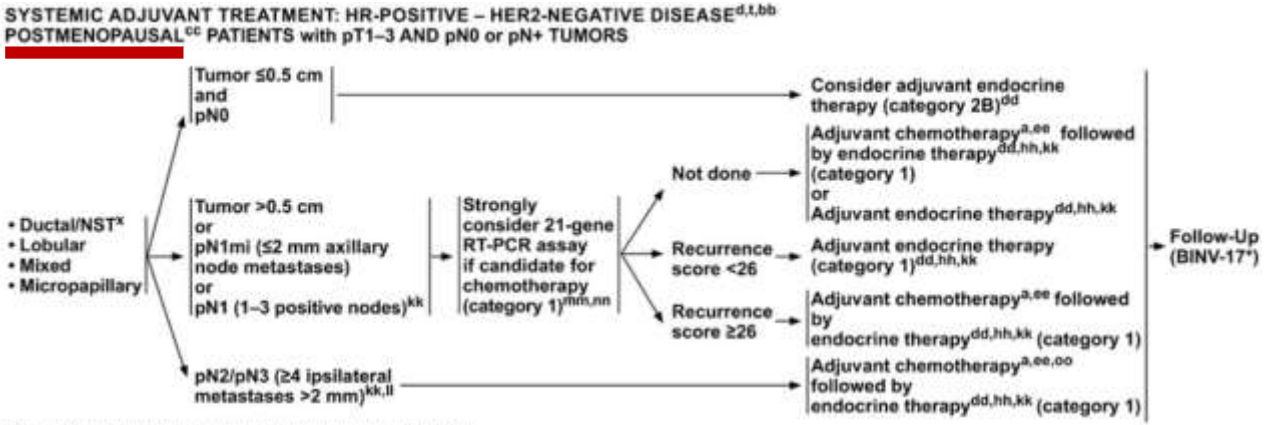
EBCTG Lancet 2012


mammaprint
decoding breast cancer.
prosigna
Breast cancer
prognostic gene signature assay
EndoPredict
oncotype DX
Breast Recurrence Score
Breast Cancer
INDEX
JUSTICE LEAGUE

Guías NCCN:

Recomendaciones tratamiento sistémico basado en el uso de Oncotype DX, obviando otros factores pronósticos

Mujeres postmenopaúsicas, N0-3, y RS<26: No QT adyuvante



[a] For tools to aid optimal assessment and management of older adults, see NCCN Guidelines for Older Adult Oncology.
[d] Principles of Biomarker Testing (BINV-A*).
[l] Special Considerations for Breast Cancer in Males (Sex Assigned at Birth) (BINV-J*).
[x] According to WHO, carcinoma of NST encompasses multiple patterns including medullary pattern, cancers with neuroendocrine expression, and other rare patterns.
[bb] Although patients with cancers with 1%–100% ER IHC staining are considered ER-positive and eligible for endocrine therapies, there are more limited data on the subgroup of cancers with ER-low–positive (1%–10%) results. The ER-low–positive group is heterogeneous with reported biologic behavior often similar to ER-negative cancers; thus individualized consideration of risks versus benefits of endocrine therapy and additional adjuvant therapies should be incorporated into decision-making. See Principles of Biomarker Testing (BINV-A*).
[cc] See Definition of Menopause (BINV-O*).
[dd] See Adjuvant Endocrine Therapy and Principles of Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-K).
[ee] Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens (BINV-L).
[hh] Consider adjuvant bisphosphonate therapy for risk reduction of distant metastasis for 3–5 years in postmenopausal patients (natural or induced) with high-risk node-negative or node-positive tumors.
[kk] Two years of adjuvant abemaciclib in combination with endocrine therapy can be considered in patients with HR+/HER2-negative, high-risk breast cancer (see eligibility criteria listed on (BINV-K). In patients eligible for both adjuvant olaparib and abemaciclib, the optimal choice of therapy and sequencing is not known.
[ll] There are few data regarding the role of gene expression assays in those with ≥4 ipsilateral axillary lymph nodes. Decisions to administer adjuvant chemotherapy for this group should be based on clinical factors.
[mm] Other prognostic gene expression assays may be considered to help assess risk of recurrence but have not been validated to predict response to chemotherapy. See Gene Expression Assays for Consideration of Adjuvant Systemic Therapy (BINV-N*).
[nn] Patients with T1b tumors with low-grade histology and no LVI should be treated with endocrine monotherapy as the TAILORx trial did not include patients with such tumors.
[oo] Addition of 1 year of adjuvant olaparib is an option for select patients with germline *BRCA1/2* mutation after completion of adjuvant chemotherapy. See BINV-L.

Gradishar W. JNCCN 2024

Guías St.Gallen:

Recomendaciones tratamiento sistémico considera también otros factores biológicos relevantes como la respuesta a **Ki67 a HT preoperatoria**

Table 3. Systemic therapy for ER-positive HER2-negative breast cancer

Anatomic stage	TN	Type and duration of endocrine therapy[a]	Ovarian suppression	Chemotherapy[b]/abemaciclib		Olaparib
				Premenopausal	Postmenopausal	Premenopausal and postmenopausal
Stage I	T1ab N0 T1c N0	AI or Tam, 5 years AI or Tam, 5 years	No OFS Consider OFS and AI/Tam for higher risk, particularly those warranting chemotherapy, age <40 years, high grade, or intermediate genomic scores (e.g. recurrence score 16-25)	No Consider no chemotherapy for favorable biology tumors especially if not pursuing OFS[c] Yes for less favorable biology tumors	No No for favorable biology tumors[c] Yes for less favorable biology tumors	No No
Stage II	N0 (node negative)	Consider extended therapy[d], especially after initial 5 years of tamoxifen	OFS and AI/Tam for higher risk, particularly those warranting chemotherapy, age <40 years, high grade, or intermediate genomic scores (e.g. recurrence score 16-25)	Consider chemotherapy for favorable biology tumors especially if not pursuing OFS[c] Yes for less favorable biology tumors	No for favorable biology tumors[c] Yes for less favorable biology tumors	No
	N1 (1-3+ LN)	Extended therapy[d]	OFS and AI/Tam	Consider for favorable biology tumors[c] Yes for less favorable biology tumors Abemaciclib for 2 years	No for favorable biology tumors[c] Yes for less favorable biology tumors Abemaciclib for 2 years for high-risk stage II	No[f]
Stage III		Extended therapy[d]	OFS and AI/Tam	Yes Abemaciclib for 2 years	Yes Abemaciclib for 2 years	Yes for patients with ≥4 pathologically confirmed positive lymph nodes in the adjuvant setting Yes for patients ER and/or PgR-positive/HER2-negative with residual invasive cancer in the breast and/or the resected lymph nodes (non-pCR) and a CPS and EG score ≥3.

Risk stratification:

'Favorable biology':
- Lower-risk genomic signature:
  - Recurrence score <25 (node-positive)
  - Recurrence score 16-25 (node-negative)
  - 'Low' 70-gene signature
- Strongly ER-positive with low to intermediate grade
- *Lower baseline Ki67 or decrease in Ki67 with preoperativ endocrine therapy*

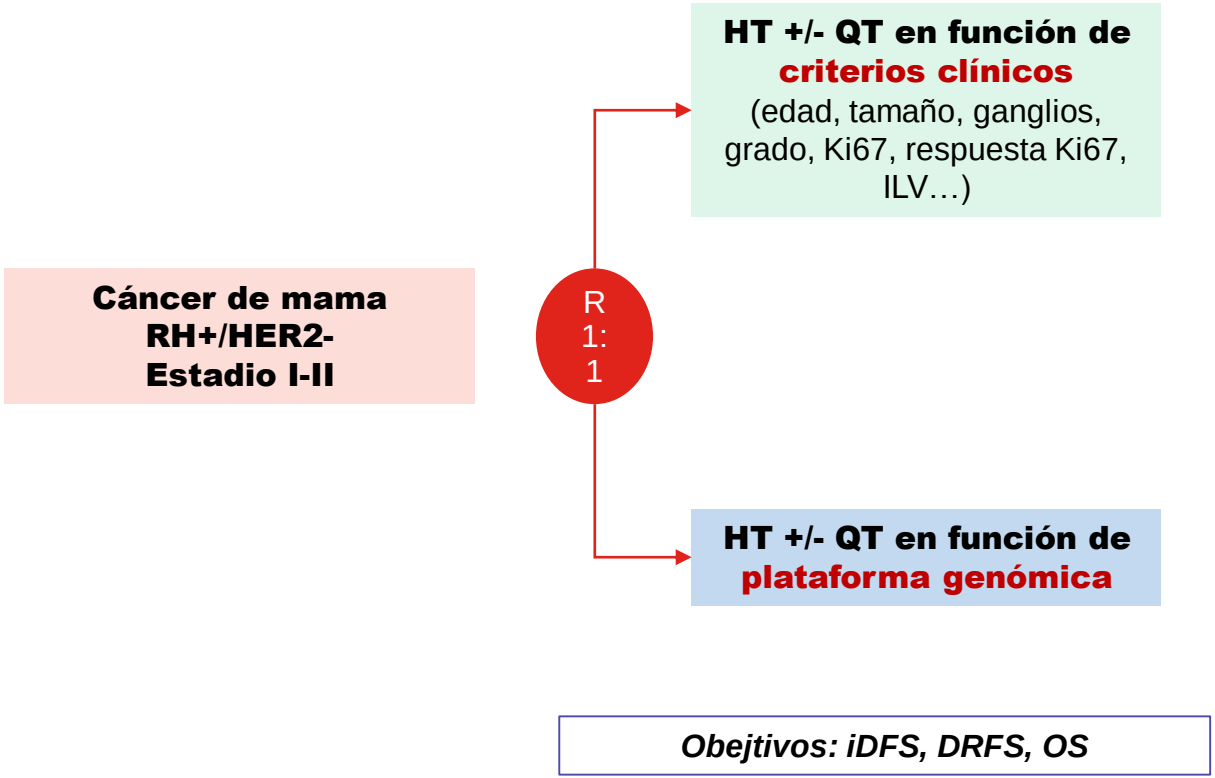
'Less favorable biology:
- Higher-risk genomic signature:
  - Recurrence score >25
  - 'High' 70-gene signature
- Lower ER expression
- Intermediate to high grade
- *Higher baseline Ki67 or lack of decline in Ki67 with preoperative endocrine therapy*

Curigliano G Ann Oncol 2023

Ensayo clínico

Utilidad clínica plataformas genómicas vs factores clínicos

Este estudio no se ha llevado a cabo



Plataformas genómicas , necesidades no cubiertas

Cáncer de mama luminal

- Integración con otros factores pronóstico y predictivos clínicos
- Utilidad en mujeres premenopáusicas y en muy jóvenes en particular
- Utilidad en el contexto de iCDK4/6
- Utilidad en el contexto de inmunoterapia

Cáncer de mama HER2-positivo y Triple Negativo

- HER2Dx y TNBCDx

Caso Clínico

Sandra, mujer

¿Y si fuera premenopaúsica?

pT2pN1M0 RH+++/HER2-, Ki67-post letrozol: 5%

RS result	Distant recurrence risk at 5 years	Average absolute CTx benefit
23	With AI or TAM alone: **6%** (95% CI 4, 10)	RS 0.25: **No apparent CTx benefit (<1%)** (95% CI -2.2, 0.6)

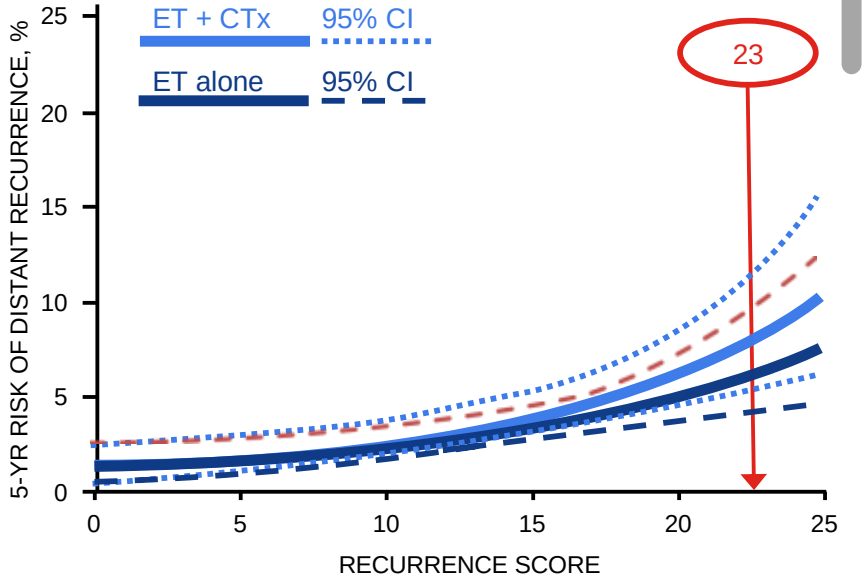
Clinical factors may be considered with the RS when making individual treatment decisions

Quantitative single gene scores

11.6 ER positive: <3.7 | 6.5 | ≥12.5

4.8 PgR negative: <3.2 | 5.5 | ≥10.0

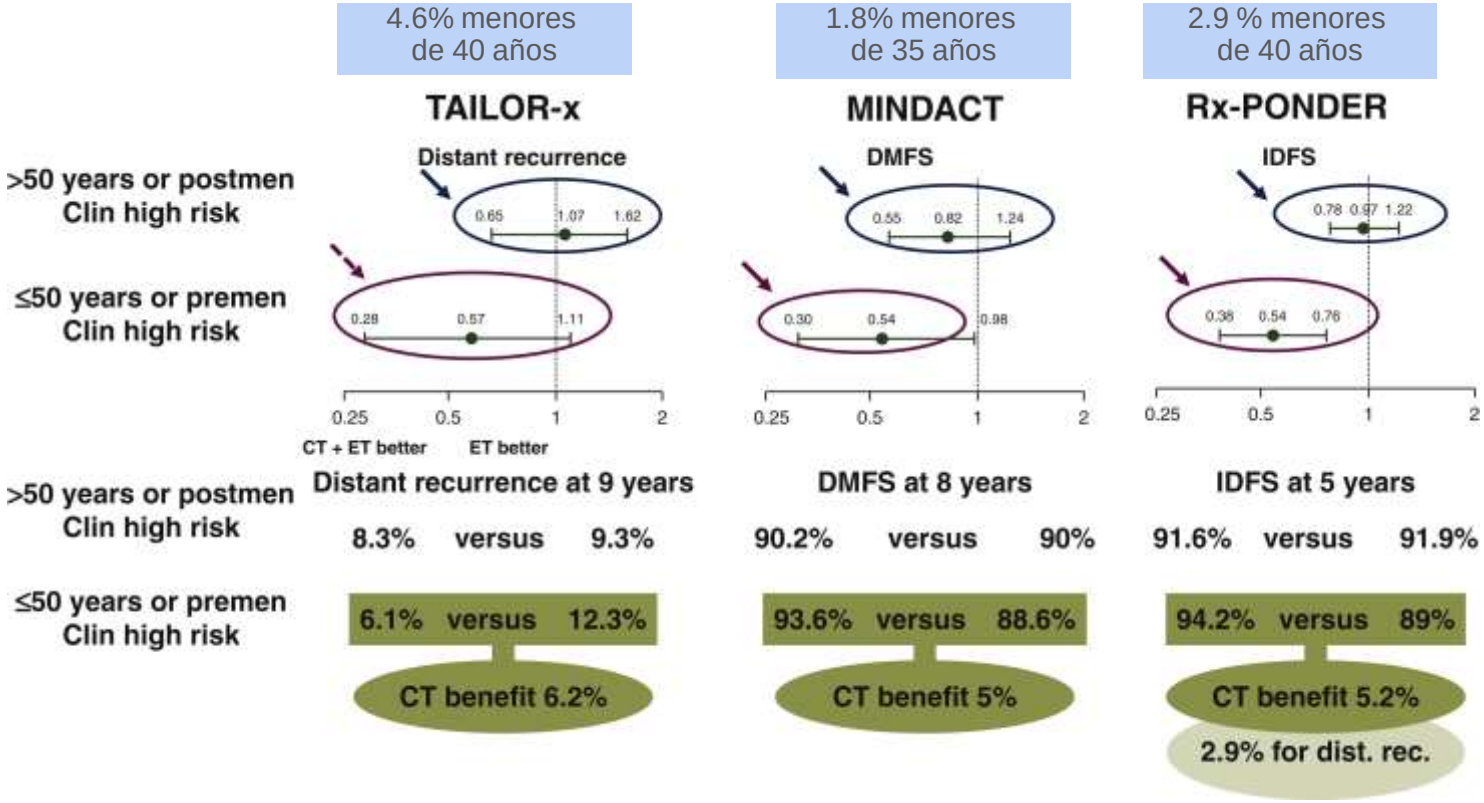
9.5 HER2 negative: <7.6 | 10.7 | 11.5 | ≥13.0



Plataformas genómicas

No excluyen beneficio en mujeres premenopáusicas

Muy escasa representatividad de premenopáusicas muy jóvenes

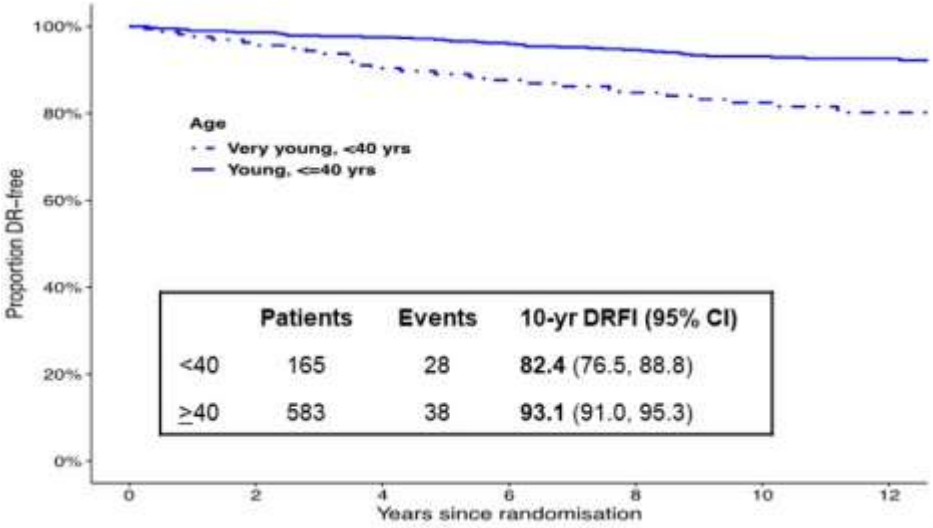


Piccart M. Lancet 2021

Estudio SOFT

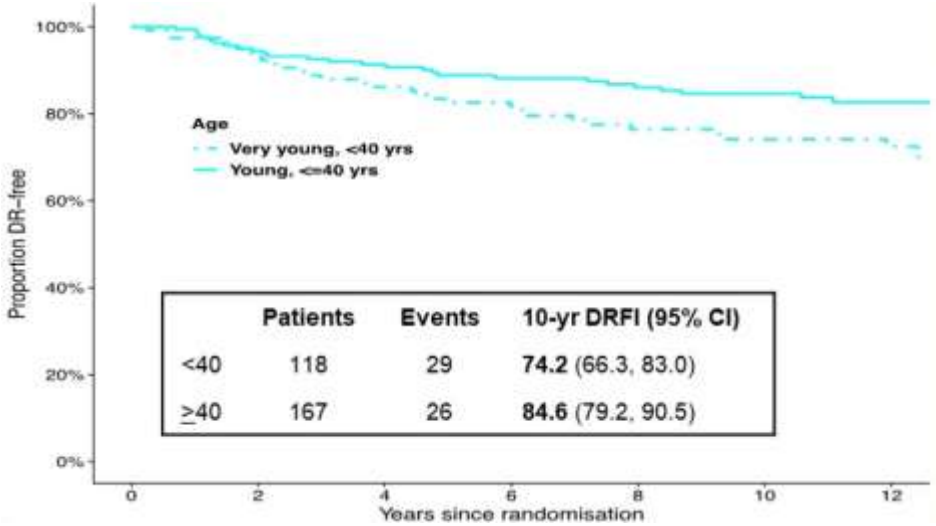
Las pacientes muy jóvenes (<40 años) tienen peor pronóstico independiente del subtipo

PAM50 Luminal A
very young vs young



	Patients	Events	10-yr DRFI (95% CI)
<40	165	28	**82.4** (76.5, 88.8)
≥40	583	38	**93.1** (91.0, 95.3)

PAM50 Luminal B
very young vs young



	Patients	Events	10-yr DRFI (95% CI)
<40	118	29	**74.2** (66.3, 83.0)
≥40	167	26	**84.6** (79.2, 90.5)

Luen SJ, Ann Oncol 2023; Brown C. ASCO 2023

Recomendaciones de la NCCN

En mujeres pre- con RS<=25 recomienda QT o Supresión Función Ovárica,

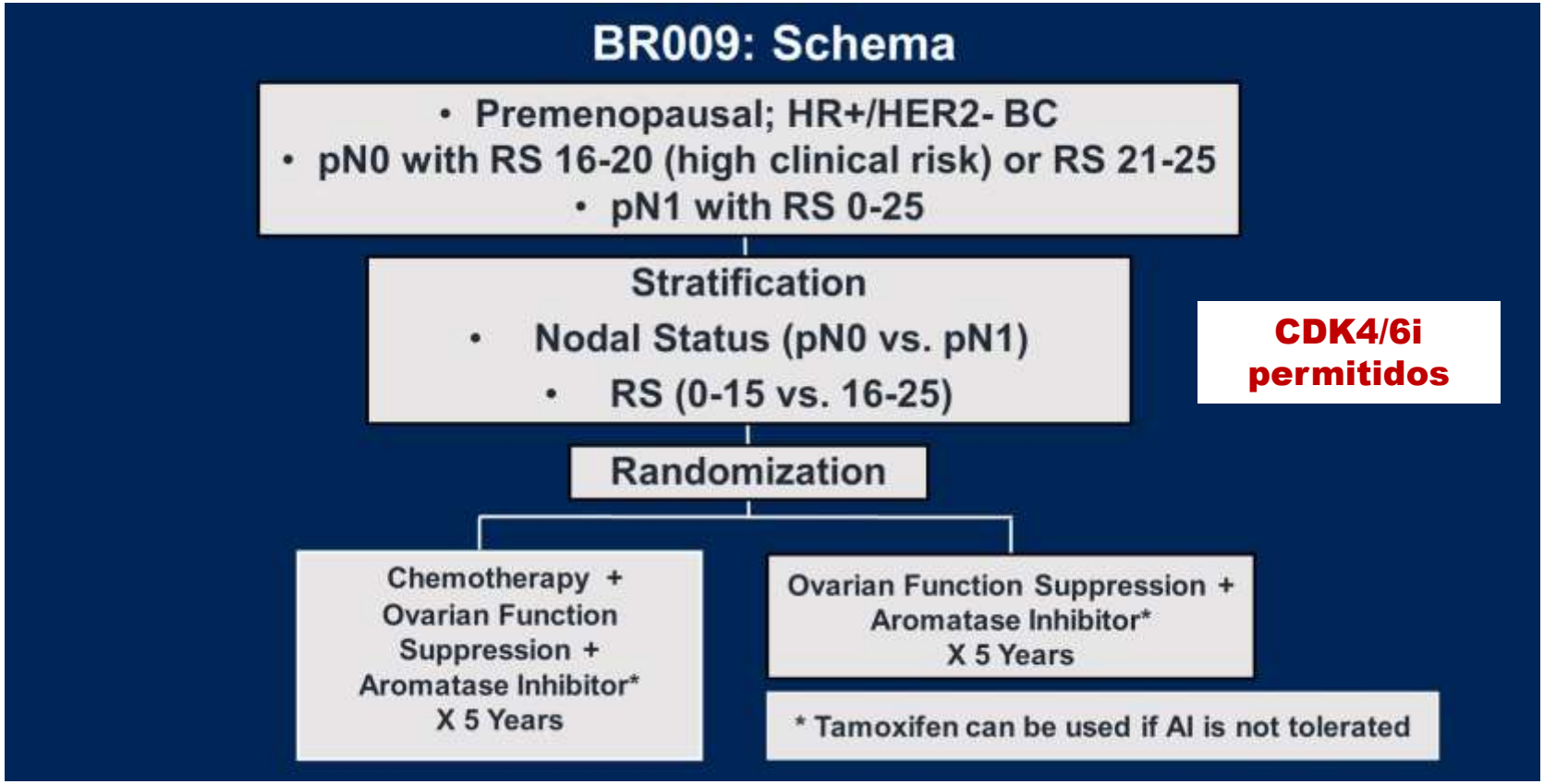
Menopause	ODX RS	Recommendations
Pos – M (N0-N1)	<26	ET
	≥26	ChemoET
Pre – M(N0)	<16	ET
	16-25	***Consider*** ChemoET Or OFS + ET
	≥26	ChemoET
Pre - M (N1)	<26	***Consider*** chemoET Or OFS + ET
	≥26	ChemoET

Unclear if chemotherapy benefit was due to the OFS effects promoted by chemotherapy

OFSET Study *designed to answer these questions*

NCCN Guidelines® for Breast Cancer (Version 1.2024).

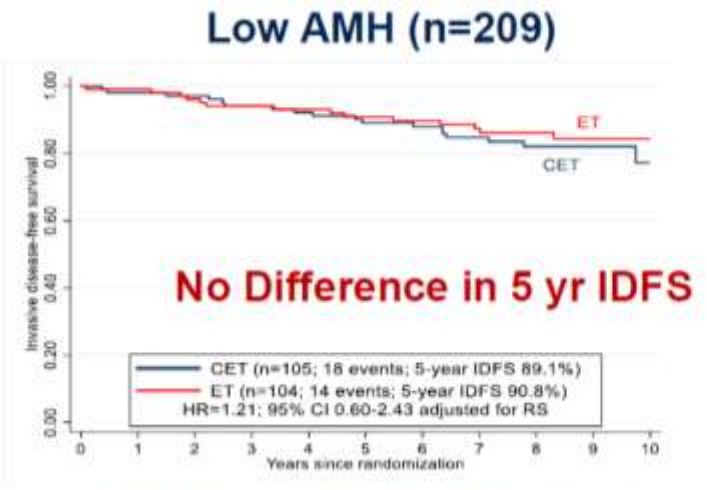
OFSET Study

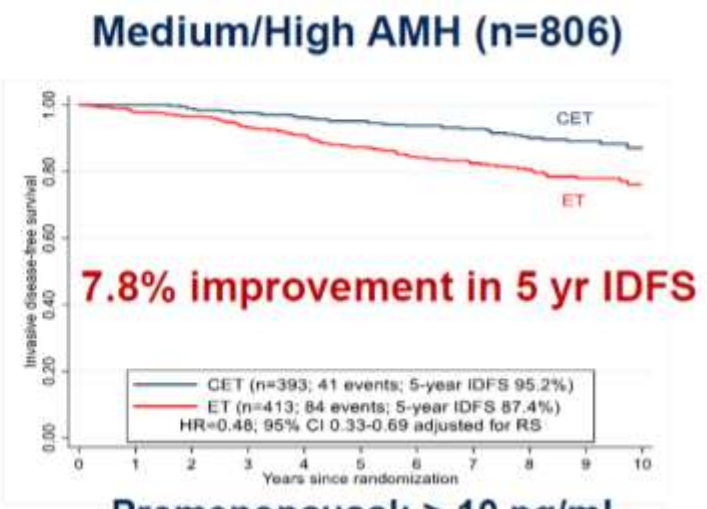

BR009: Schema
• Premenopausal; HR+/HER2- BC
• pN0 with RS 16-20 (high clinical risk) or RS 21-25
• pN1 with RS 0-25
Stratification
• Nodal Status (pN0 vs. pN1)
• RS (0-15 vs. 16-25)
Randomization
Chemotherapy + Ovarian Function Suppression + Aromatase Inhibitor* X 5 Years
Ovarian Function Suppression + Aromatase Inhibitor* X 5 Years
* Tamoxifen can be used if AI is not tolerated
CDK4/6i permitidos

Estudio RxPONDER

Niveles de AMH: una mejor manera de identificar pacientes realmente premenopáusicas

Las mujeres premenopáusicas <55 años y bajos niveles de AMH no se benefician de la quimioterapia





Category	Age < 45	Age 45-49	Age 50-54
Low AMH	10/348 (2.9%)	58/397 (14.6%)	141/270 (52.2%)

Kalinsky K.. ASCO 2023

Caso Clínico

Sandra, mujer

¿Y si fuera premenopaúsica?

pT2pN1M0 RH+++/HER2-, Ki67-post letrozol: 5%

¿Cómo integrar la información que aporta oncotypeDX y respuesta endocrina?

RS result	Distant recurrence risk at 5 years	Average absolute CTx benefit
23	With AI or TAM alone: 6% (95% CI 4, 10)	RS 0.25: No apparent CTx benefit (<1%) (95% CI -2.2, 0.6)

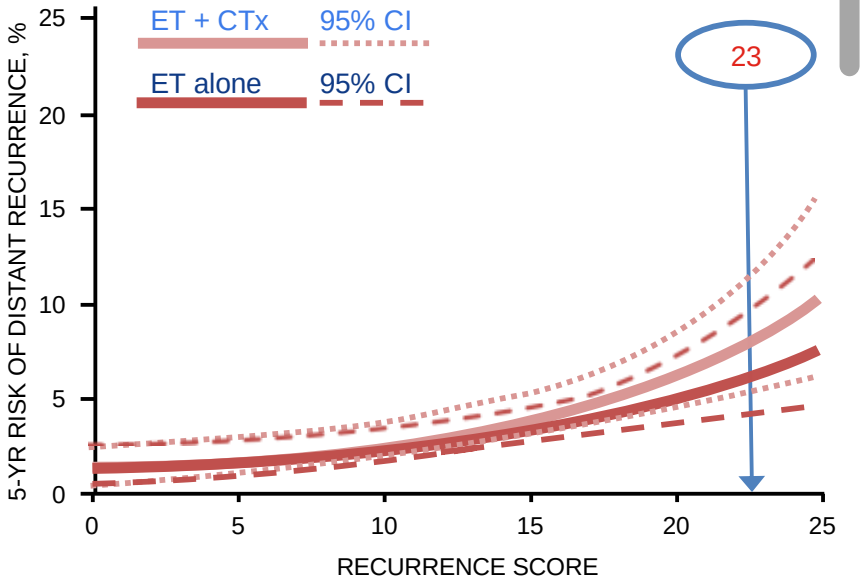
Clinical factors may be considered with the RS when making individual treatment decisions

Quantitative single gene scores

11.6 ER positive: <3.7 | 6.5 | ≥12.5

4.8 PgR negative: <3.2 | 5.5 | ≥10.0

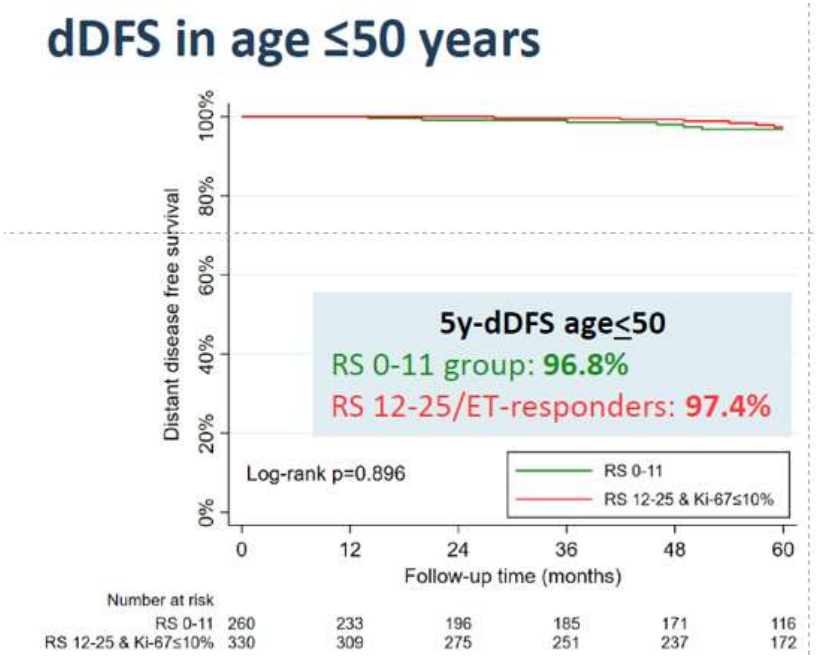
9.5 HER2 negative: <7.6 | 10.7 | 11.5 | ≥13.0

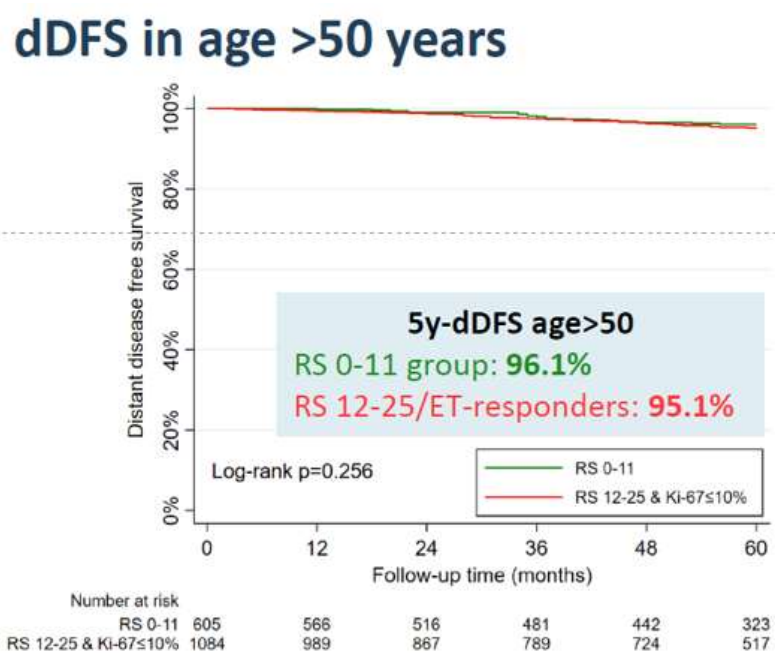


Estudio ADAPT

Integrando respuesta endocrina y OnoctypeDx RS en CM RH+ de alto riesgo clínico

N0-N1 y RS<26 con respuesta HT van bien sin necesidad de quimioterapia, **independientemente de la edad**





Respuesta endocrina: Ki67<=10% tras 3-4 semanas de terapia endocrina

Nitz UA, J Clin Oncol 2022

Plataformas genómicas , necesidades no cubiertas

Cáncer de mama luminal

- Integración con otros factores pronóstico y predictivos clínicos
- Utilidad en mujeres premenopáusicas y en muy jóvenes en particular
- Utilidad en el contexto de iCDK4/6
- Utilidad en el contexto de inmunoterapia

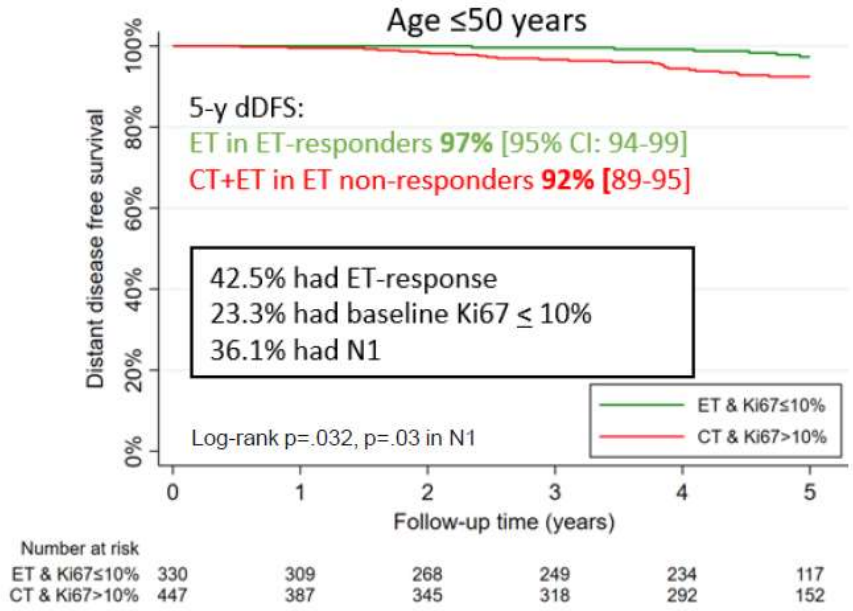
Cáncer de mama HER2-positivo y Triple Negativo

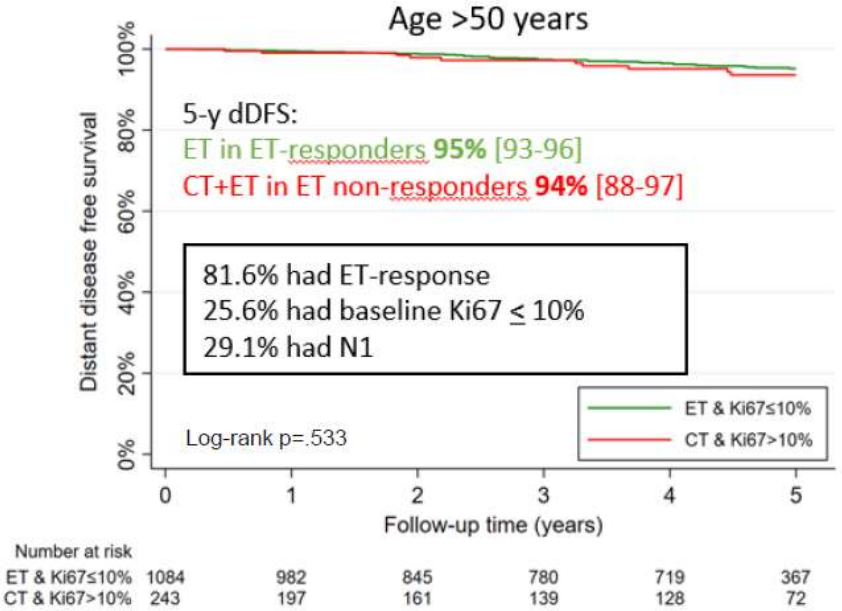
- HER2Dx y TNBCDx

Estudio ADAPT

Integrando respuesta endocrina y OncotypeDx RS en CM RH+ de alto riesgo clínico

Los pacientes con RS12-26 & no respuesta a TE tienen peor pronóstico a pesar de recibir QT adyuvante



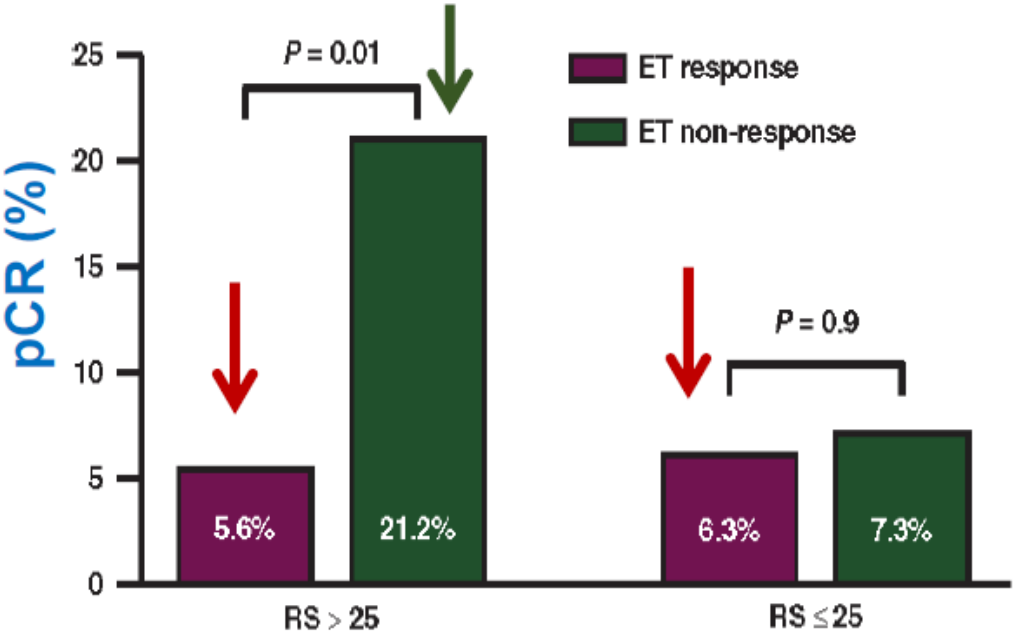


Nitz UA, J Clin Oncol 2022

Estudio ADAPT

Integrando respuesta endocrina y OncotypeDx RS en CM RH+ de alto riesgo clínico

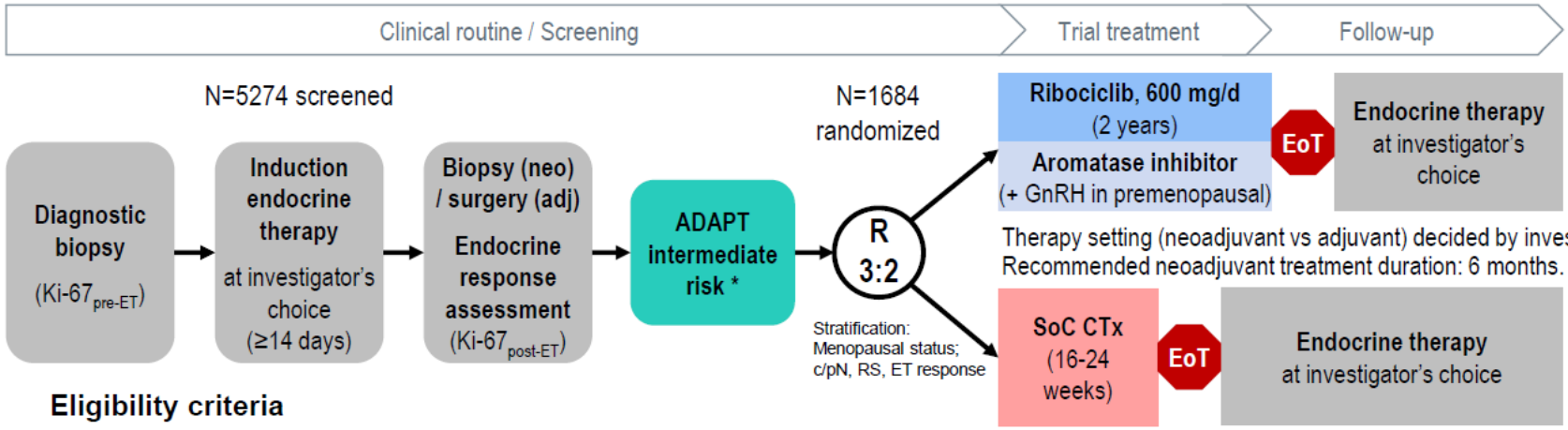
Las pacientes con respuesta endocrina tienen peores tasas de pCR a la QT neoadyuvante independientemente del OncotypeDx RS



Gluz O et al. Ann Oncol 2023

Estudio ADAPT cycle

Obejtivo: Reemplazar quimioterapia por iCDK4/6 (ribociclib) en población luminal de **“riesgo intermedio”** definida por respuesta ET Ventana + OncotypeDX RS



Eligibility criteria

- Luminal-B-like early breast cancer
- c/pN0-1 with additional risk factors
- High clinical risk: (i) Grade 3 and/or (ii) Ki-67$_{pre-ET}$ ≥20% and/or (iii) c/pN2-3 and/or (iv) c/pT2-4c
- Recurrence Score® assessed with Oncotype DX® test

ADAPT intermediate risk

- RS ≤25 and Ki-67$_{post-ET}$ >10%
- RS >25 and Ki-67$_{post-ET}$ ≤10% in c/pN0-1
- RS ≤25 and Ki-67$_{post-ET}$ ≤10% in c/pN2-3

* Participation of premenopausal N1 and N0 with RS 16-25, irrespective of ET-responder status, allowed by the investigator's decision, postmenopausal only if several risk factors.

Primary outcomes

• iDFS • dDFS

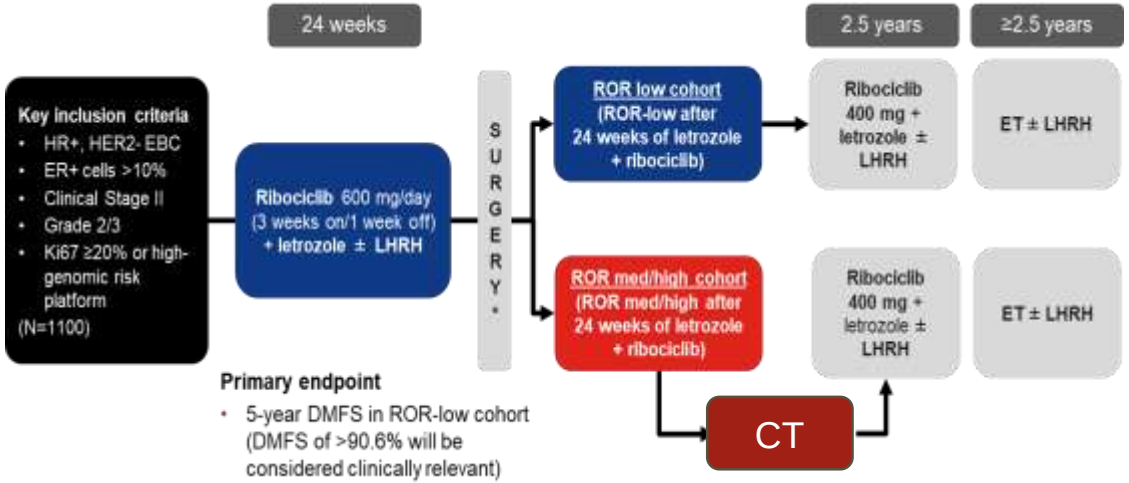
Secondary outcomes

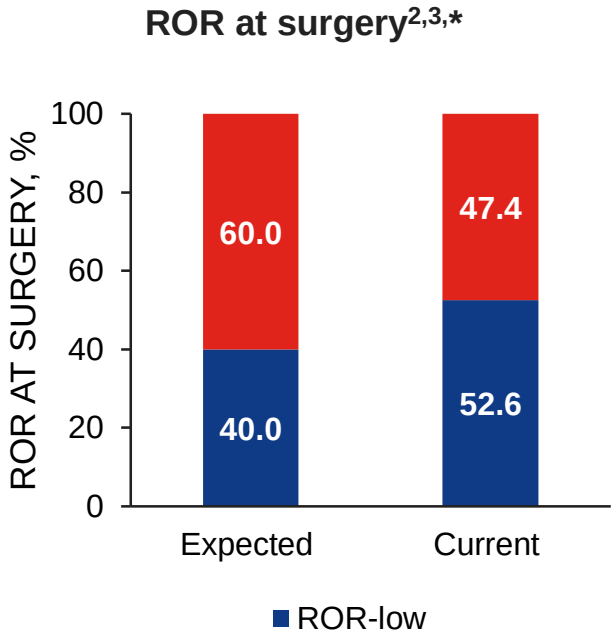
• OS • QoL • treatment adherence
• pCR • clinical response rate
• breast-conservation therapy rate

Harbeck N. ESMO Breast 2025

Estudio RIBOLARIS

Objectivo: evitar quimioterapia en pacientes con **ROR bajo tras 6 meses** de iCDK4/6 neoadyuvante





*Expected ROR at surgery was estimated using data from NeoPAL and CORALLEEN trials.[2,3]

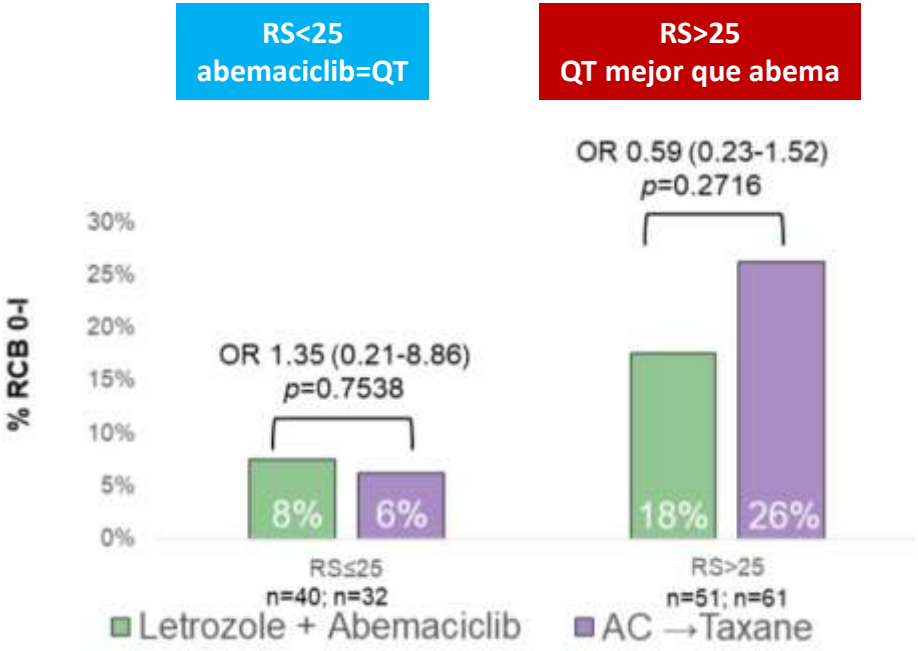
1. Cottu PH, et al. Ann Oncol 2025;36(suppl):Abstract 296O. 2. Cottu PH, et al. Cell Rep Med. (In review). 3. Prat A, et al. Lancet Oncol. 2020;21:33-43.

Estudio CARABELA, CM luminal de alto riesgo

No se pudo demostrar la equivalencia de HT+ Abema (12m) vs QT neo para RCB 0-1

	Letrozole/Abemaciclib (±LHRH analogs) *N*=100	Anthracyclines + Taxanes *N*=100
Residual Cancer Burden (%) [CI 95%] ITT		
RCB-0+I	13 (7.1; 21.2)	18 (11.0; 26.9)
RCB-II	60 (49.7; 69.7)	57 (46.7; 66.9)
RCB-III	25 (16.9; 34.7)	23 (15.2; 32.5)
Not available	2	2
P-Value	0.617	

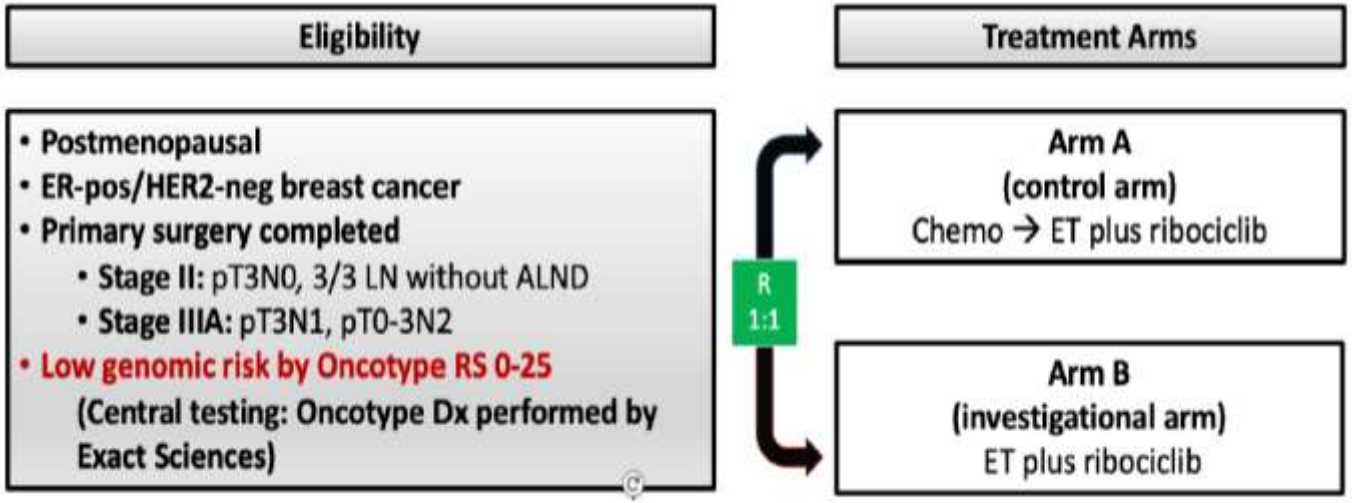
OncotypeRS>25 predictor beneficio



Martin M, CCR 2025 in press

Estudio RxFINE-low CM

¿Se puede reemplazar la QT por iCDK4/6 + HT en mujeres postmenopaúsicas con alto riesgo clínico pero bajo riesgo genómico?



Plataformas genómicas , necesidades no cubiertas

Cáncer de mama luminal

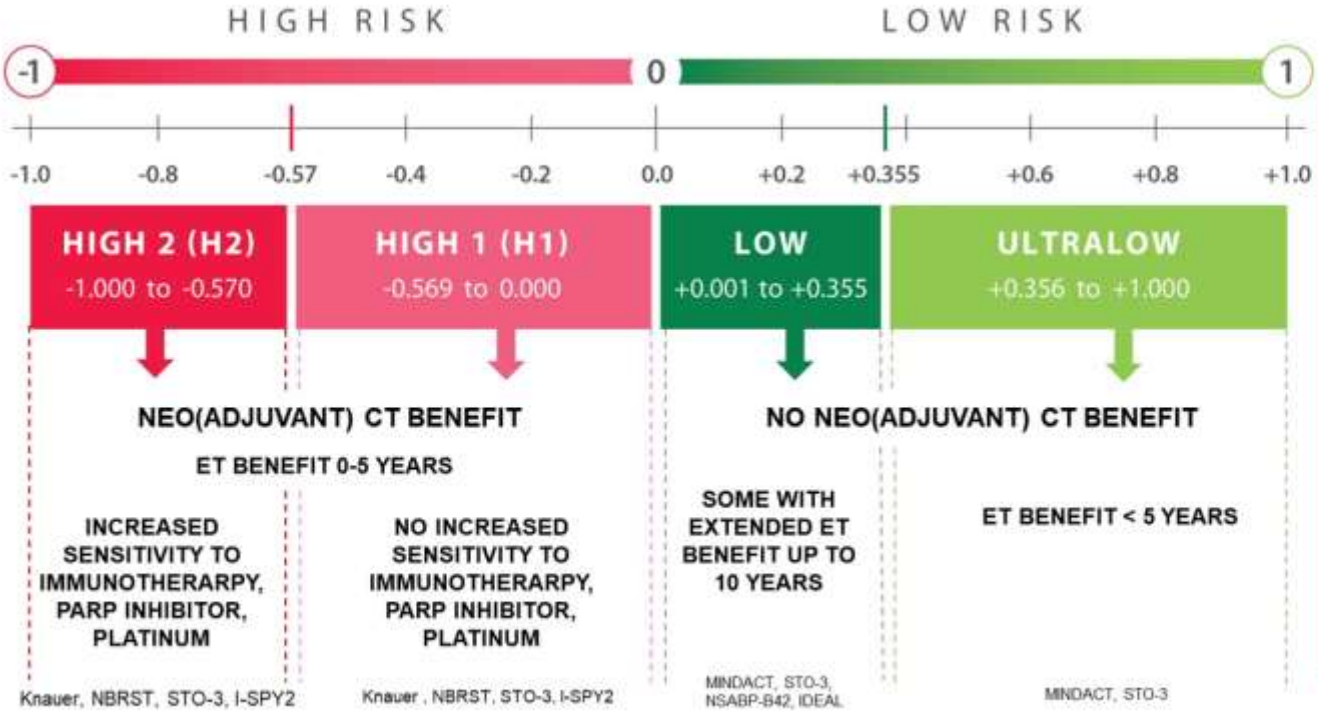
- Integración con otros factores pronóstico y predictivos clínicos
-
- Utilidad en el contexto de iCDK4/6
- Utilidad en el contexto de inmunoterapia

Cáncer de mama HER2-positivo y Triple Negativo

- HER2Dx y TNBCDx

MammaPrint 70 genes test

Más allá del estudio MINDACT



References: **Knauer** (Breast Cancer Res Treat 2010), **NBRST** (Whitworth, Ann Surg Oncol 2022), **STO-3** (van't Veer, Breast Cancer Res Treat, 2017, Esserman, JAMA Onc 2017), **I-SPY2** (https://www.ispytrials.org/i-spy-platform/i-spy2; Pusztai, Cancer Cell 2021), **MINDACT** (Piccart, Lancet Oncol, 2021; Lopes Cardozo, JCO, 2022), **NSABP-B42** (Rastogi, ASCO 2021), **IDEAL** (Liefers, SABCS 2022)

I-SPY2 trials:

MammaPrint High 2 HR+/HER2- se benefician de **inmunoterapia** neoadyuvante

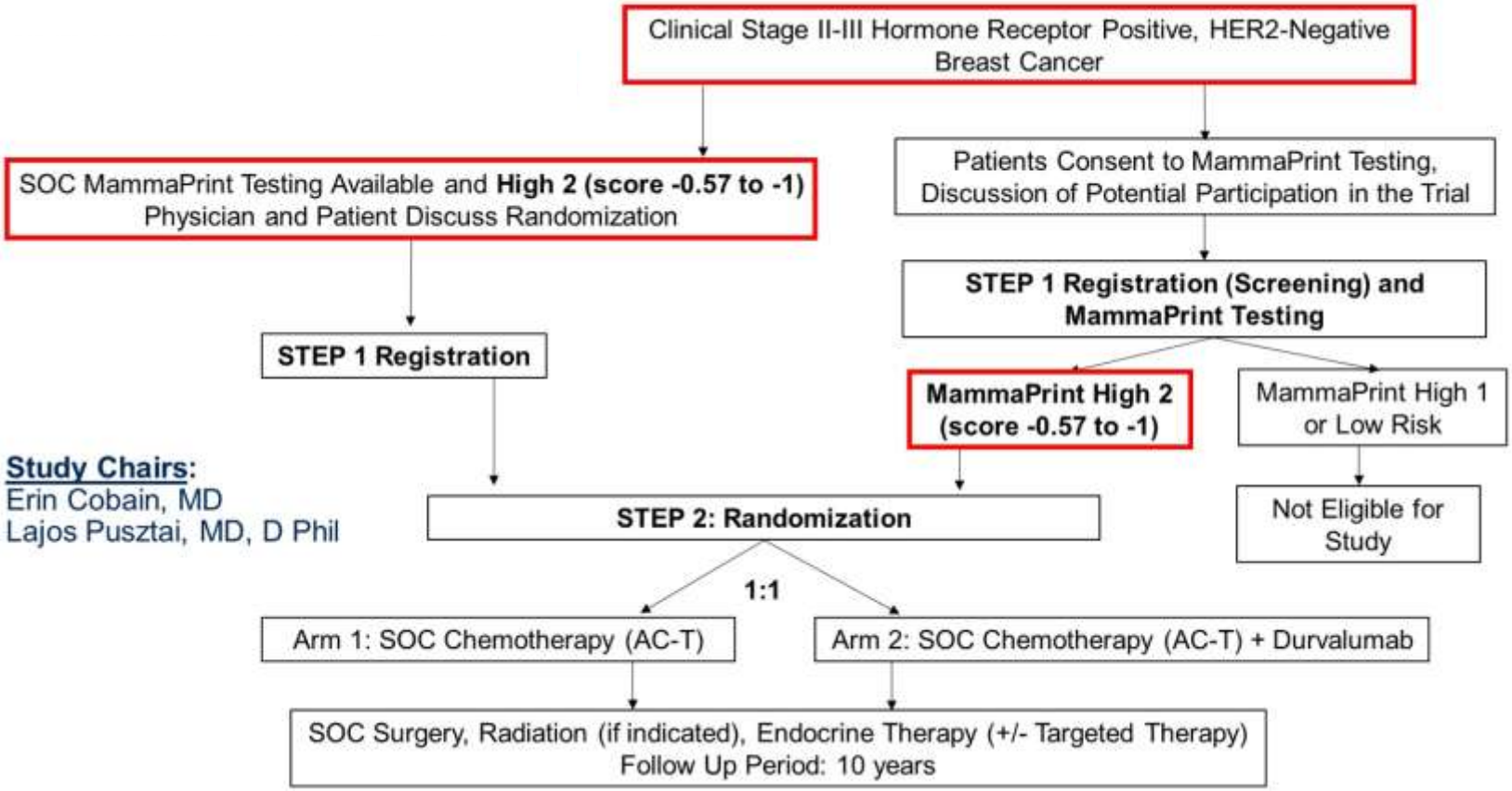
I-SPY2 trials: improved rates of pCR observed when immune checkpoint inhibitors were administered as a component of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in MP High 2 tumors

	pCR% in NACT (control) versus IO containing arms					
	MP High 1			MP High 2		
Immunotherapy (IO) arm	**NACT**	**IO**	**Δ**	**NACT**	**IO**	**Δ**
Pembrolizumab	13%	18%	**5%**	21%	61%	**40%**
Pembrolizumab + SD-101	10%	17%	**7%**	21%	45%	**24%**
Durvalumab + Olaparib	9%	10%	**1%**	22%	66%	**44%**

Reference: Nanda et al., JAMA Oncol, 2020; Wolf et al., Cancer Res, 2022; Pusztai et al., Cancer Cell 2021

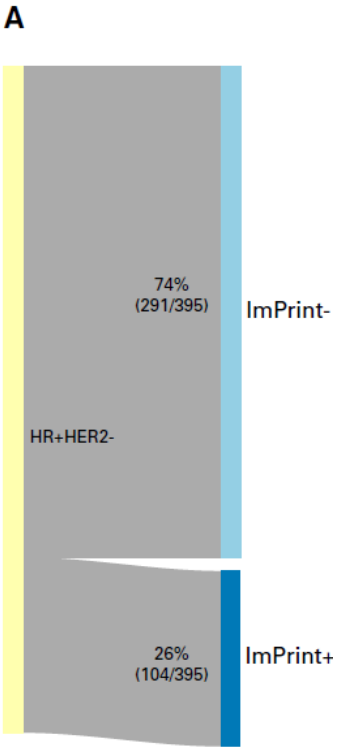
Estudio SWOG S2206

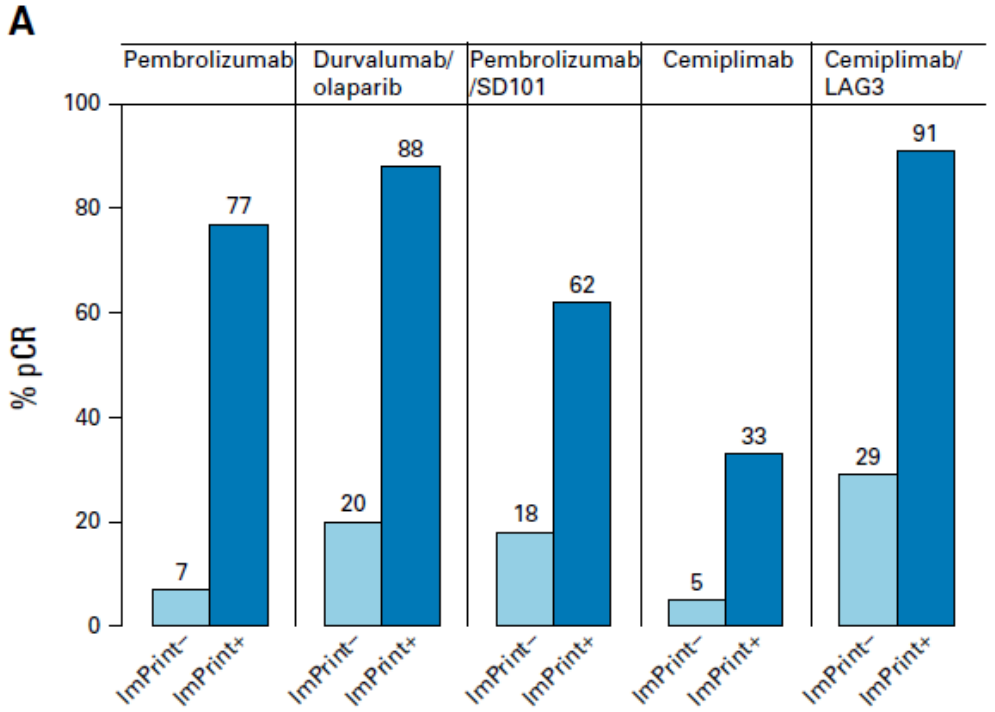
Objetivo: evaluar la capacidad predictiva de MammaPrint High2 de beneficio inmunoterapia



ImPrint (agendia)

Plataforma expression génica derivada de ISPY-2 como predictor de respuesta a inmunoterapia en HR+/HER2-, superior a MammaPrint High2





Wolff DM. JCO Precis Oncol 2025

Plataformas genómicas , necesidades no cubiertas

Cáncer de mama luminal

- Integración con otros factores pronóstico y predictivos clínicos
-
- Utilidad en el contexto de iCDK4/6
- Utilidad en el contexto de inmunoterapia

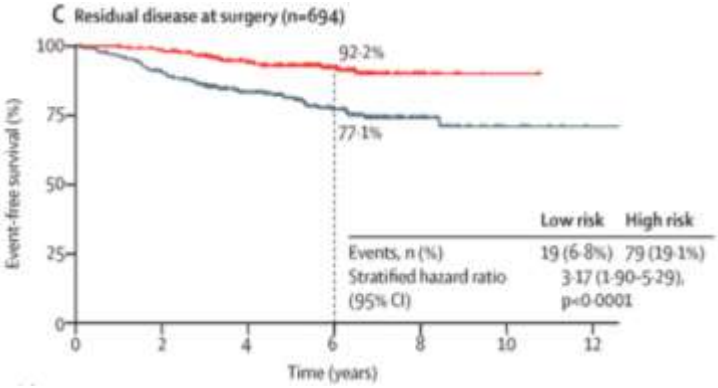
Cáncer de mama HER2-positivo y Triple Negativo

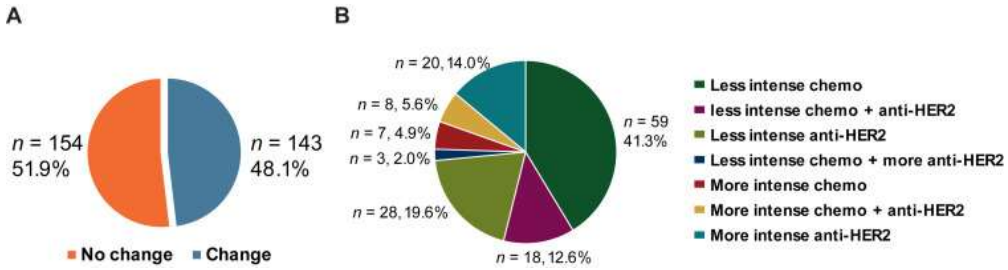
- HER2Dx y TNBCDx

HER2DX

Extensa validación y claro valor pronóstico en CM estadio precoz HER2-positivo
Utilidad clínica no establecida

Decision-making context	Evidence-based clinical considerations guided by HER2DX results	Tissue type HER2DX testing
Adjuvant TH or T-DM1 versus Multi-agent chemo + H ± P	HER2DX low-risk: TH or T-DM1 HER2DX high-risk: TCH ± P or AC-TH ± P	Surgical specimen
Primary surgery versus Neoadjuvant therapy	HER2DX low-risk: primary surgery HER2DX high-risk: neoadjuvant therapy (see next line)	Core biopsy
Type of neoadjuvant systemic therapy	HER2DX pCR-high: THP HER2DX pCR-med/low: TCH ± P or AC-TH ± P	Core biopsy
Clinical HER2 status	HER2DX ERBB2 med/high: HER2+ confirmation HER2DX ERBB2-low: HER2 might be retested; if HER2+, potentially limited benefit to available anti-HER2 therapies	Any type





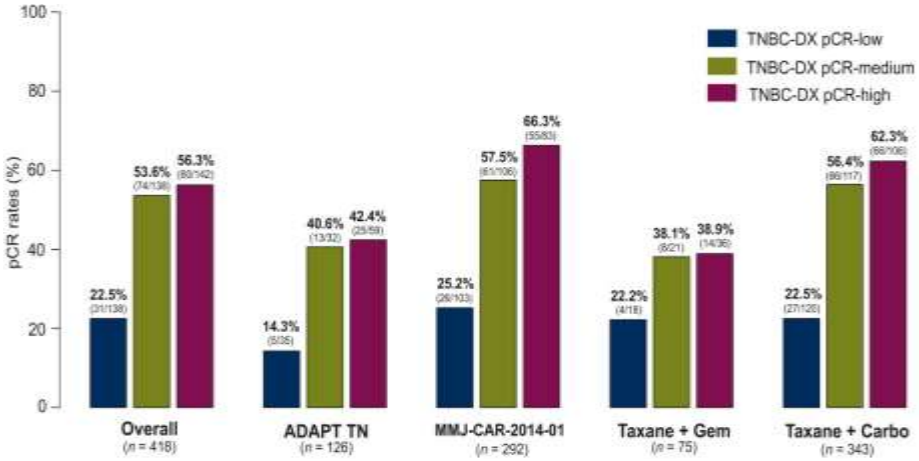
Estimated total cost-savings per patient (98000€ /295pts): ***333 €/pt***

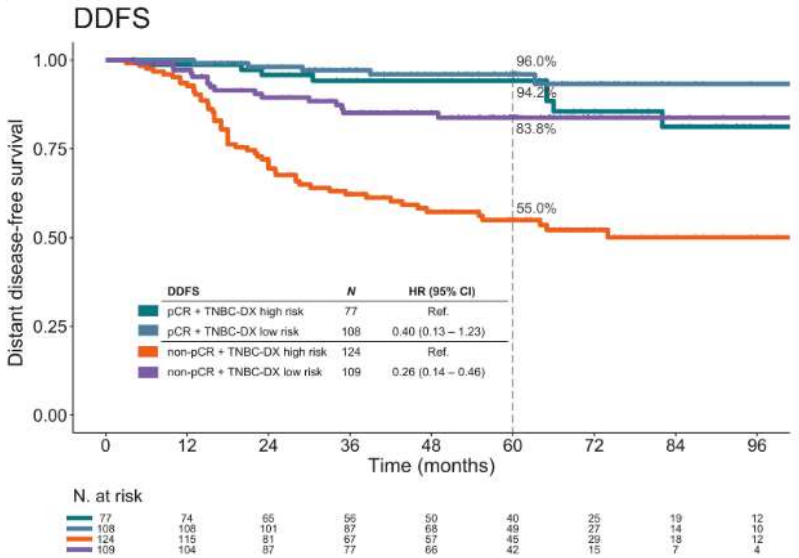
Villcampa, G,. Lancet Oncolo 2025, Tolaney SM. ESMO Open 2024; Martinez Saez O, ESMO Open RWD 2025

TNBCDX

Predictor de pCR en CM triple negativo
Utilidad clínica no establecida

TNBC-DX components
10-gene core immune signature
4-gene proliferation signature
Tumor size
Nodal staging





Martin M, Ann Oncol 2025

Conclusiones

- La información clínica y patológica “clásica” incluyendo la respuesta a HT ventana puede permitir un uso más sensato de las plataformas de expresión génica
- Las plataformas genómicas no están indicadas en pacientes premenopáusicas <40 años
- Las plataformas genómicas no permiten descartar el beneficio de QT en mujeres premenopáusicas
- La integración de Oncotype Dx_RS, respuesta a HT ventana y niveles de AMH puede ayudar identificar mujeres premenopaúsicas que no se benefician de QT
- En investigación el uso de platformas genómicas para omitir QT en el contexto de iCDK4/6
- En investigación si MammaPrint-High2 puede identificar pacientes RH+/HER2- sensibles a IO
- HER2Dx y TNBCDX, plataformas emergentes. Precisan validar la utilidad clínica

Gracias

aguerrero@fivo.org