

PROSIGNA

Firma genética para el pronóstico y manejo del cáncer de mama

En el mundo, cada año, más mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama, lo que sitúa a esta enfermedad como el cáncer más frecuente en la población femenina. Además es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. Su incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuente en mujeres postmenopáusicas. En los últimos años el conocimiento del cáncer de mama ha evolucionado de manera significativa, entendiéndose como una enfermedad compleja y heterogénea en la que se deben considerar distintos factores para determinar el pronóstico de la paciente. Entre ellos son determinantes el estadio del tumor, el tamaño, el subtipo intrínseco y el número de ganglios linfáticos afectados.

Prosigna y el subtipo biológico intrínseco

Prosigna (PAM50) es un análisis molecular de expresión génica de 50 genes¹, que permite clasificar el tumor en uno de los 4 subtipos intrínsecos:

- Luminal A
- Luminal B
- Her2-enriched
- Basal-like

Los subtipos intrínsecos² están relacionados con el pronóstico de la enfermedad, están asociados con patrones únicos de metástasis, cada uno presenta diferentes perfiles de expresión génica y tasas de supervivencia libre de recurrencia a distancia significativamente diferentes³.

Desde el 2011 las guías de St. Gallen, incluyen la clasificación del subtipo intrínseco para establecer las recomendaciones de terapia sistémica, que difieren según el subtipo biológico.

Cerca del 80% de los casos de cáncer de mama ocurren en mujeres postmenopáusicas.

Base científica de Prosigna

Prosigna se desarrolla a partir de la firma genética PAM50¹ y aporta información del Riesgo de Recurrencia de la paciente (ROR, Risk Of Recurrence) basándose en el tamaño del tumor, el subtipo molecular intrínseco y el estado de proliferación del tumor^{1,4}. ROR es la forma genómica de estadificación que incorpora la expresión génica del tumor a la información clásica de estadificación TNM (TNM Classification of Malignant Tumours).

La prueba ha sido validada en varios estudios clínicos con mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en fases iniciales y pacientes con cáncer de mama que se sometieron a cirugía junto con tratamiento locorregional y terapia endocrina adyuvante^{5,6,7}.

Además se han llevado a cabo diferentes estudios para comparar el valor predictivo ROR con el Riesgo de Recurrencia (RS, Recurrence Score) de Oncotype DX[®]. Ambos valores categorizaron a un número similar de pacientes como de bajo riesgo, sin embargo el ROR clasificó a un número mayor de pacientes como de alto riesgo y a un número menor como de riesgo intermedio⁵. Tanto ROR como RS proporcionaron un valor pronóstico adicional al aportado por los factores clinicopatológicos, pero el incremento fue mayor para el ROR.^{5,6}

El valor de ROR ofreció una mejor discriminación de las pacientes en grupos de bajo y alto riesgo de recurrencia a distancia de 5 a 10 años que la aportado por RS.⁸

Prosigna proporciona el riesgo de recurrencia a distancia de la paciente a 10 años y el subtipo intrínseco.

Indicaciones

Está indicado en mujeres postmenopáusicas que hayan sido intervenidas quirúrgicamente de un cáncer de mama además de tratamiento locorregional y que reúnan las siguientes características:

- Receptores hormonales positivos, ganglios negativos, cáncer de mama en estadio I o II.
- Receptores hormonales positivos, ganglios positivos (1-3), cáncer de mama en estadio II o IIIA.

La prueba no es recomendada para pacientes con 4 o más ganglios linfáticos positivos.⁴

Prosigna puede ser utilizado en combinación con otros factores de riesgo de la paciente para determinar si, además de la terapia endocrina, la quimioterapia adicional puede ser necesaria.

Interpretación de los resultados

El informe recoge distintos parámetros:

- Situación ganglionar: modifica la clasificación del riesgo de la paciente.
- Valor ROR: valor numérico de 0 a 100 que se correlaciona con el riesgo de recurrencia a distancia a 10 años, basado en el tamaño, el subtipo molecular intrínseco y el estado de proliferación del tumor.

- Clasificación del riesgo: establece la probabilidad de recurrencia a distancia a 10 años, clasificando su riesgo en tres posibles grupos: riesgo bajo, intermedio o alto. La probabilidad varía en función de la situación ganglionar⁴.

Situación Ganglionar	Valor ROR	Clasificación del riesgo
Ganglios –	0-40	Bajo
	41-60	Intermedio
	61-100	Alto
Ganglios + (1-3)	0-15	Bajo
	16-40	Intermedio
	41-100	Alto

Subtipo intrínseco: aporta información crucial para el manejo terapéutico de la paciente. Está basado en el análisis genético del tumor, siendo independiente de los parámetros anteriores.

Pruebas realizadas en CIDEGEN:

En CIDEGEN realizamos el estudio Prosigna (PAM50) para el pronóstico y manejo del cáncer de mama detección de mutaciones somáticas en sangre mediante PCR digital.

Tiempo de respuesta:

10-15 días laborables (2-3 semanas naturales, desde la recepción de la muestra a la emisión del informe). Salvo muestra escasa, deteriorada o con características que no permitan realizar el estudio.

Toma de muestra para realizar estudio: bloque representativo del tumor en parafina (FFPE).

Por favor, recuerde enviar una copia de la **solicitud y consentimiento informado** del estudio **junto a la muestra que se envía** y otra copia por correo electrónico.

Nuestro laboratorio guardará, siempre que sea posible, la muestra original durante un periodo mínimo de 5 años, por si fuera necesario continuar más adelante con otros estudios.

Bibliografía:

1. Nielsen T, Wallden B, *et al.* Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer*. 2014 Mar 13;14:177.
2. Parker Js, Mullins M, *et al.* Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1160-1167.
3. Kenneche H, Yerushalmi R, *et al.* Metastatic behavior of breast cancer subtypes, *J Clin Oncol*. 2010;28:3271-3277
4. Prosigna[™] Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay [package insert]. Seattle, WA: NanoString Technologies, Inc; 2013.
5. Dowsett M, Sestak I, *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;31:2783-2790.
6. Gnant M, Filipits, *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-B trial with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25:339-345.
7. Ma CX, Bose R, Ellis MJ. Prognostic and Predictive Biomarkers of Endocrine Responsiveness for Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016;882:125-54.
8. Sestak I, Dowsett M, *et al.* Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer inst*. 2013;105:1504-1511.
9. Laenholm, Anne-Vibeke, *et al.* PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early *Breast Cancer*. March 8, 2018.