

# ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA Y LAS RECOMENDACIONES DE LA PRUEBA DE 21-GENES PARA CÁNCER DE MAMA RH+, HER2-, CON GANGLIOS NEGATIVOS Y CON GANGLIOS POSITIVOS (1 a 3)

Dr. Aníbal R. Núñez De Pierro

## 1. Pacientes con ganglios negativos - Estudio TAILORx

Los análisis publicados por el EBCTCG<sup>1</sup> y el Danish Breast Cancer Group<sup>2</sup> muestran claramente que las pacientes con carcinomas de mama que expresan receptores hormonales -en particular aquellas con ganglios negativos- pueden presentar recurrencias a distancia hasta 25 y más de 30 años luego del diagnóstico inicial.

Por esta razón y porque estaba preplaneado en el diseño, es de particular interés la actualización de los resultados del estudio prospectivo TAILORx con una mediana de seguimiento a 12 años, que fueran presentados por Joseph Sparano en el SABCS 2022.

A continuación, una breve reseña de dichos resultados, y como recordatorio introductorio, la Figura 1 reproduce el diseño del estudio TAILORx

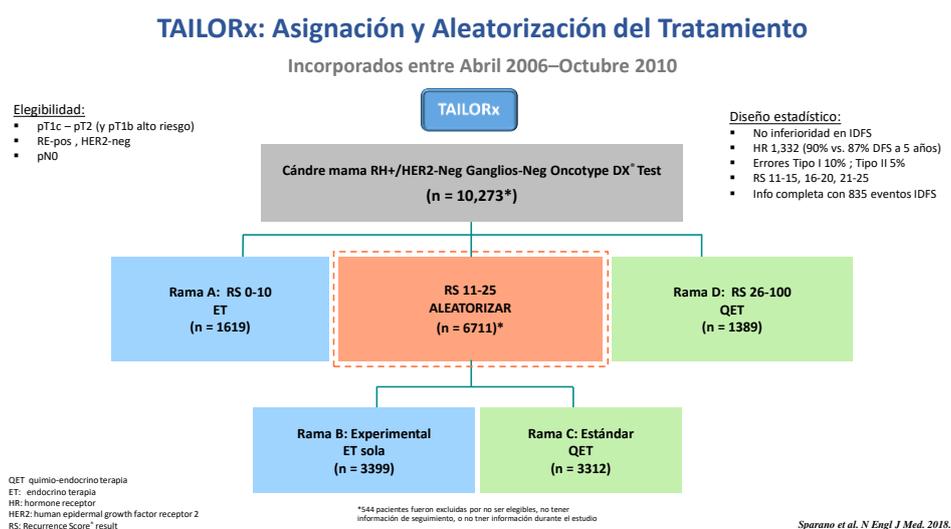


Figura 1 Diseño y criterios del estudio TAILORx<sup>4</sup>

Con 10.273 pacientes incluidas TAILORx es el estudio de mayor envergadura realizado para cáncer de mama inicial. En él, 1.619 pacientes con resultado RS 0-10 fueron asignadas a endocrinoterapia (ET) sola; 1.389 mujeres con RS >25 fueron asignadas a quimio más endocrinoterapia (QET); y una gran subpoblación de 6.711 pacientes con RS 11-25 fueron aleatorizadas 1:1 a ET o QET.

## RESULTADOS A 12 AÑOS<sup>3</sup>

En la Tabla 1 se puede observar que la prueba de 21-genes resultó pronóstica para todos los indicadores estadísticos. En la medida que aumentó el resultado Recurrence Score<sup>®</sup> (RS<sup>®</sup>), se

incrementó el riesgo de desarrollar un nuevo evento oncológico. Tomando como ejemplo IDFS el resultado actualizado a 12 años fue 93,2% para RS 0-10, ≈92,7% para RS 11-25, y 84,8% para RS 26-100. La diferencia es especialmente notable en el grupo de pacientes con RS>25, a pesar que todas ellas habían recibido QT+ET.

## Resultados Globales a 12-años

Población ITT - n = 9.719



**Tasa de eventos a 12-años**

- El resultado RS<sup>®</sup> fue pronóstico para todos los objetivos
  - RS<sup>®</sup> 0– 10 ET sola
    - DRFI 93,2% (SE 0,8)
    - RFI 91,4% (SE 0,9)
  - RS 11– 25 ET vs. QET
    - DRFI 92,6% vs. 92,8% Δ 0,2%
    - IDFS 76,8% vs. 77,4% Δ 0,6%
    - RFI 89,6% vs. 90,4% Δ 0,8%
    - OS 89,8% vs. 89,8% Δ 0,0%
  - RS 26– 100 QET
    - DRFI 84,8% (SE 1,8)
    - RFI 91,4% (SE 2,2)

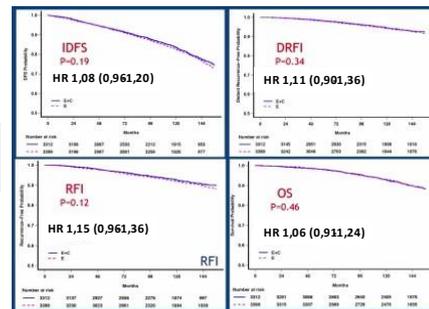
QET vs. ET sola < 1% diferencia

RS<sup>®</sup> Recurrence Score result  
QET quimio y endocrino terapia  
ET endocrino terapia sola

## Análisis de No-Inferioridad

### RS 11 - 15

n = 6.711



Sparano J et al. TAILORx: An update including 12-year event rates. 45th Annual SABCS, Dec 2022; GS105

Tabla 1 Resultados a 12 años en población ITT, para distintos indicadores según resultado RS

IDFS Supervivencia Libre de Enfermedad Invasora ; DRFI Intervalo Libre de Recurrencia a Distancia ;  
RFI Intervalo Libre de Recurrencia ; OS Supervivencia Global

También se destaca como en el subgrupo con resultado RS 11 – 25, la adición de quimioterapia (QT) a la endocrino terapia (ET) no proporcionó un beneficio ni siquiera mínimo para ninguno de los indicadores estadísticos. La diferencia entre QT+ET vs. ET sola fue en todos los casos <1%.

Ampliando la información para el subgrupo con RS 11-15, aleatorizado a adicionar o no QT, los gráficos de Kaplan-Meier muestran los HR y (CI95%) y los valores de p verificados en el análisis actualizado en 2022.

Ya con 12 años de mediana de seguimiento, los HR se mantiene estables dentro de los márgenes de no inferioridad preestablecidos para todos los indicadores.

Y la Tabla 2 expone en detalle los resultados correspondientes a las pacientes de ambas ramas con resultado RS 11-25 a los 5 años y a los 12 años.

**RS® 11–25 Población ITT**  
a 5 y 12 años

Indicador	Índice Eventos	ET n=3.399	QET n=3.,312
<b>IDFS</b>	5 años	92,8%	93,1%
	<b>12 años</b>	<b>76,8%</b>	<b>77,4%</b>
<b>DRFI</b>	5 años	98,0%	98,2%
	<b>12 años</b>	<b>92,6%</b>	<b>92,8%</b>
<b>RFI</b>	5 años	96,9%	97,0%
	<b>12 años</b>	<b>89,6%</b>	<b>90,5%</b>
<b>OS</b>	5 años	98,0%	98,1%
	<b>12 años</b>	<b>89,8%</b>	<b>89,8%</b>
<b>12-años: QET vs. ET &lt;1% diferencia</b>			

Tabla 2 Resultados a 5 y 12 años en pacientes con RS 11-25, tratadas con QT+ET vs. ET sola

Para el total de la población incorporada en el estudio, la adición de QT no generó ningún beneficio de valor clínico

No obstante, ya en 2018<sup>4</sup>, los análisis exploratorios habían mostrado que los resultados eran diferentes para las subpoblaciones de pacientes con resultado RS 11-25, según la edad fuera ≤50 años vs. >50 años como subrogante de pre- vs. posmenopausia..

Para las mujeres >50 la QT no generaba beneficio para cualquier resultado RS entre 0 y 25. Pero para las mujeres de edad ≤50 años, la situación era distinta. Ningún beneficio con resultado RS 0 a 15, y beneficios crecientes para los subgrupos con RS 16 a 20 y RS 21 a 25.

Asimismo, en 2019<sup>5</sup> el análisis estadístico indicó que la estratificación de estos últimos dos subgrupos según el riesgo clínico definido por Adjuvant!OnLine v8.mod, diferenciaba la predicción del beneficio de la QT. La Figura 2 resume los resultados actualizados a 12 años mostrando también los valores habidos a 9 años (2019).

**DRFI a 12-años en mujeres ≤50 años y resultado RS 16-20 y 21-25**  
**No estratificado y Estratificado por Riesgo Clínico**

Resultado RS	Beneficio Abs. QT No estratificado	Riesgo Clínico	n	Beneficio Abs. QT Estratificado
<b>RS 16 – 20</b> (n=886)	(9-años Δ +1.6%) <b>Δ +0.6%</b>	Bajo	671 (76%)	(9-años Δ -0.2%) <b>Δ -0.5%</b>
		Alto	215 (24%)	(9-años Δ +6.5%) <b>Δ +3.1%</b>
<b>RS 21 – 25</b> (n=476)	(9-años Δ +6.5%) <b>Δ +7.8%</b>	Bajo	319 (67%)	(9-años Δ +6.4%) <b>Δ +5.9%</b>
		Alto	157 (33%)	(9-años Δ +8.7%) <b>Δ 11.7%</b>

QT quimioterapia  
ET endocrino terapia

**En mujeres ≤50 años y RS 11-15 el DRFI actualizado fue mejor en la rama ET sola  
96.5% vs. 95.2%**

Riesgo Clínico Bajo:

Tumor ≤3cm y Grado 1  
Tumor ≤2cm y Grado 2  
Tumor ≤1cm y Grado 3

Riesgo Clínico Alto: todos los demás casos con tamaño y grado tumoral conocidos

Sparano J et al. TAILORx: An update including 12-year event rates. 45th Annual SABCS, Dec 2022; GS405

Sparano J et al. Clinical and genomic Risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer, NEJM, 2019 DOI : 10.1056/NEJMoa1904819

Figura 2 Resultados de la comparación QT+ET vs. ET sola en pacientes ≤50 años con RS 16-20 y 21-25 estratificadas y no estratificadas por Riesgo Clínico

Sintéticamente, para las mujeres de edad ≤50 años, con RS 16-20 y Riesgo Clínico Bajo (RCB), la QT no aportó ningún beneficio. Cabe señalar, que en este rango de RS, el 76% de las 886 pacientes presentaban Riesgo Clínico Bajo.

Para el mismo rango de resultado RS pero con Riesgo Clínico Alto (RCA) hubo un beneficio moderado de 3.1%.

En el caso de pacientes con RS 21 a 25, ya fuese con RCB o RCA, la quimioterapia proporcionaba beneficios clínicamente significativos: RCB →5.95 y RCA→11.7%.

A los resultados descriptos corresponde agregar las siguientes constataciones en el seguimiento a 12 años para las pacientes con RS 11 - 25

- **Recurrencia a distancia ≈7% (aprox. 0,5% por año)**  
Independiente del uso de quimioterapia
- **Las recurrencias tardías fueron más que las tempranas**  
RFI (0,7% vs 1,05%) and DRFI (0,46% vs 0,48%)
- **Eventos de no-recurrencia 13%** (diferencia IDFS a RFI)  
Aprox. 1% por año
- **Índices de OS similares**  
La mayoría de las muertes después del año 5

Respecto a éstas, y coincidentemente con los meta-análisis del EBCTG se siguen registrando recurrencias tardías, que numéricamente resultaron incluso más que las tempranas.

Un 13% de los eventos que interrumpieron IDFS no estuvieron directamente vinculados al cáncer mama, sino a otros emergentes oncológicos.

Las tasas de OS fueron similares a los 5 y 12 años, tanto con QT+ET como con ET sola. La mayoría de las muertes se produjo después de 5 años

Como guía básica para la práctica clínica, la Figura 3 resume el estado actual de los resultados de TAILORx aplicables a las pacientes con cáncer de mama inicial, de reciente diagnóstico, con tumores RH+ HER2- y ganglios negativos<sup>3,4,5,6,7</sup>

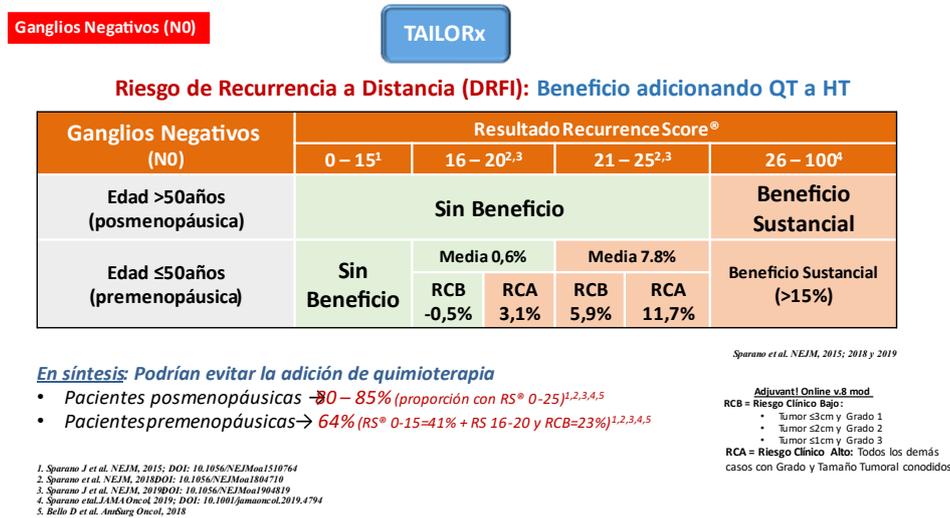


Figura 3 Resultados del estudio TAILORx - Síntesis para la práctica clínica

En suma, los nuevos datos con un largo seguimiento ratifican las sólidas evidencias que respaldan a la prueba de 21-genes como herramienta de pronóstico y predicción y su utilidad para optimizar las recomendaciones de terapia adyuvante sistémica en cáncer de mama RH+ HER2- y NO.

## 2. Pacientes con ganglios positivos - Estudio RxPONDER

De manera similar y complementaria de los objetivos de TAILORx, se llevó adelante un estudio prospectivo para determinar los resultados de la aplicación de la prueba de 21-genes en la subpoblación con 1 a 3 ganglios afectados.

La Figura 4 muestra el diseño del estudio RxPONDER y las características referidas a criterios de inclusión y estratificación.

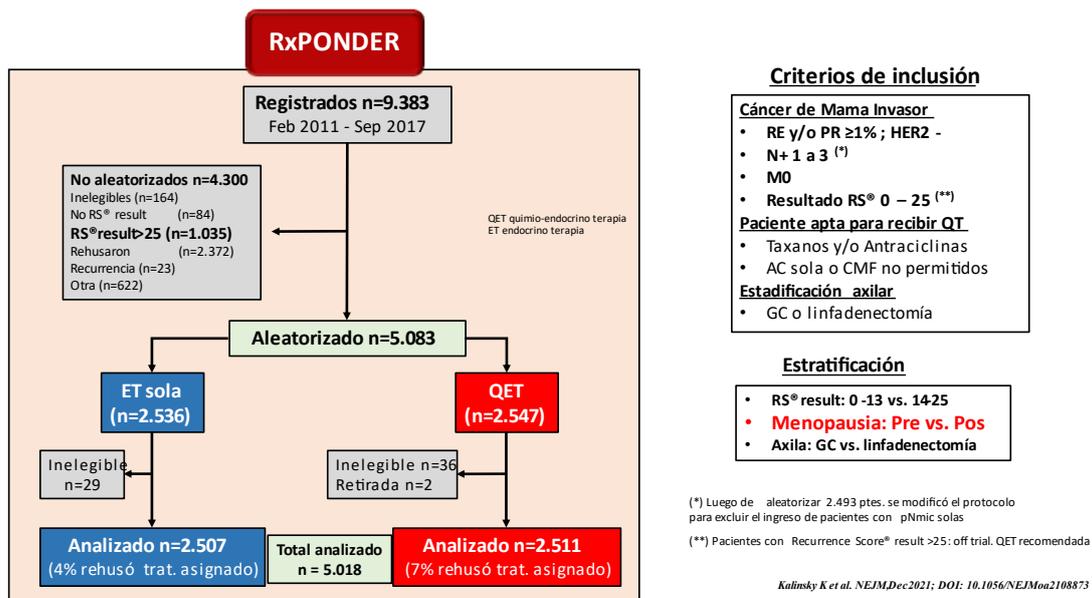


Figura 4 Diseño, criterios de inclusión y estratificación del estudio RxPONDER<sup>8</sup>

Fueron incluidas más de 5.000 pacientes con tumores RH+, HER2-, N1 y resultados RS 0-25. Esta gran cohorte fue aleatorizada 1:1, y 2.507 mujeres recibieron ET sola, y 2.511 QT+ET. En este estudio no se incluyeron pacientes con RS>25 ya que, vistos los resultados de TAILORx, no era éticamente aceptable aleatorizarlas a ET sola vs. QT+ET.

Son importantes los tres criterios de estratificación preestablecidos:

- El rango total de resultados RS 0-25 se estratificó en dos subgrupos RS 0-13 y RS 14-25
- Por la experiencia habida en los estudios TAILORx y MINDACT, se estratificó a las mujeres según su estado menopáusico en pre- y posmenopáusicas. Cabe señalar que en este estudio se había definido cada una de estas condiciones y a diferencia de TAILORx no fue la edad ≤50 vs. >50 el criterio principal.
- Analizar si los resultados no se afectaban por la estrategia quirúrgica para establecer el estado ganglionar: sólo biopsia de ganglio centinela vs. linfadenectomía axilar.

En diciembre de 2020 el Dr. Kevin Kalinski presentó en el SABCS los resultados con 5 años de seguimiento que a su vez actualizó en la misma reunión en diciembre de 2021.

A continuación se expondrán los resultados diferenciados en cada indicador estadístico para pre- y posmenopáusicas.

Como es habitual desde hace algunos años, por exigencia de la FDA, el objetivo primario fue IDFS (*Supervivencia Libre de Enfermedad Invasora*) y el Gráfico 1 muestra las respectivas curvas de Kaplan-Meier

## 5-year IDFS según Estado Menopáusico

Updated SABCS 2021 - Median follow-up 6.1 years

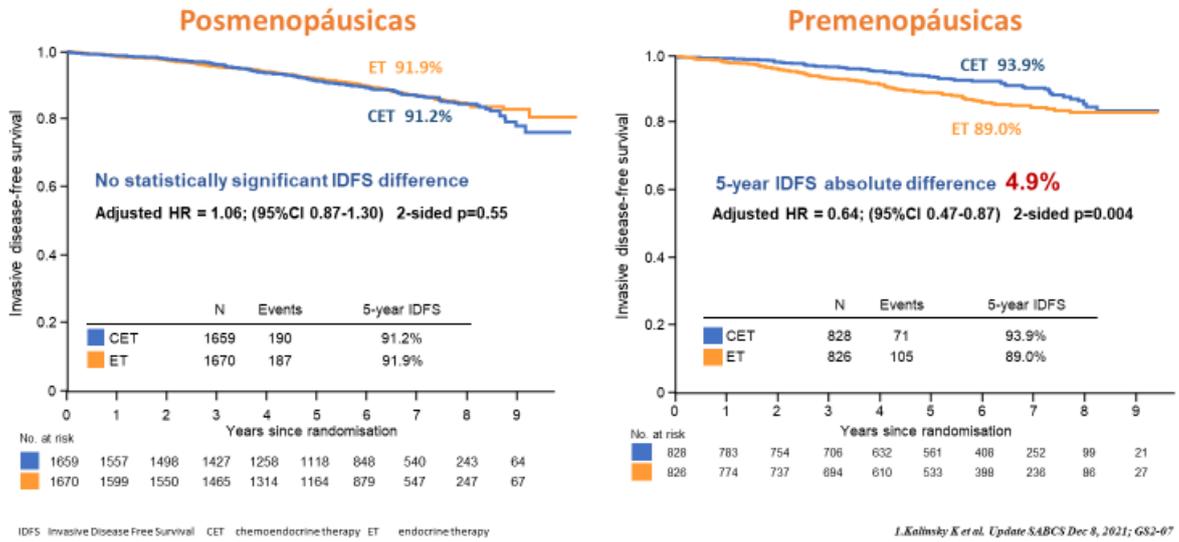


Gráfico 1 Resultados para IDFS según estado menopáusico<sup>9</sup>

Se verificó que la adición de QT no generaba ningún beneficio en las mujeres posmenopáusicas (HR 1,06 CI95% 0,87-1,30) p=0,55; pero en las premenopáusicas la situación era distinta con una diferencia a favor de QT+ET de 4.9% (HR 0,64 CI95% 0,47-0,87) p=0,004.

En el mismo sentido se dieron los resultados para DRFS (*Supervivencia Libre de Recurrencia a Distancia*) (Gráfico 2)<sup>9</sup>

## 5-year DRFS según Estado Menopáusico

Updated SABCS 2021 - Median follow-up 6.1 years

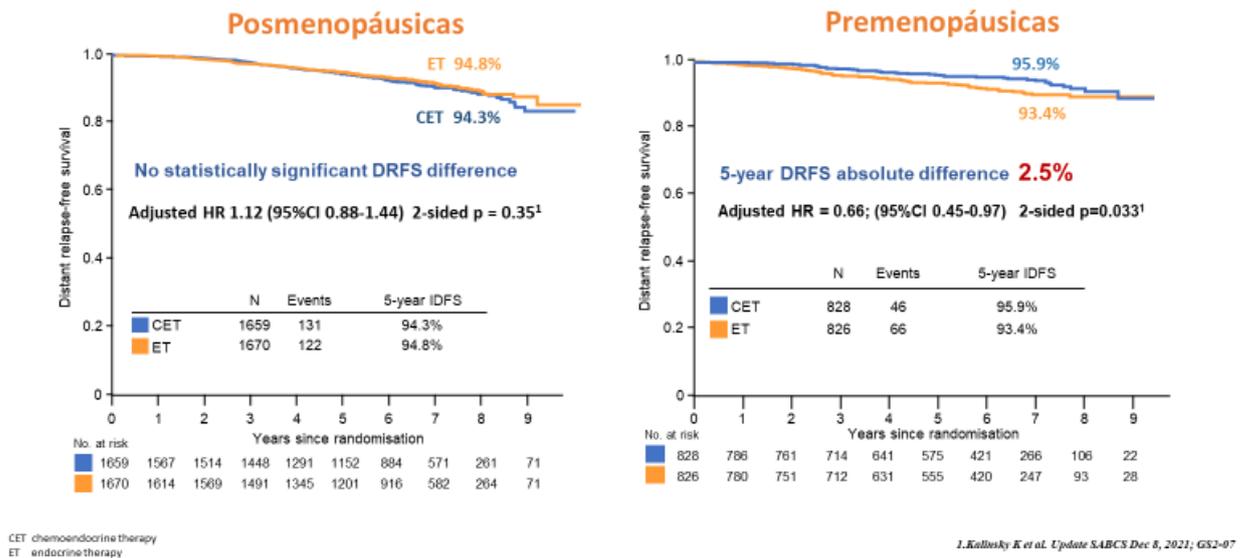


Gráfico 2 Resultados para DRFS según estado menopáusico<sup>9</sup>

Nuevamente ningún beneficio de la QT en posmenopáusicas y un beneficio de 2,5% en las premenopáusicas. Aunque la diferencia resultó la mitad que para IDFS, el HR fue 0,66 (CI95% 0,48-0,97) con valor de p=0,033.

Y lo propio se comprobó al evaluar DRFI (*Intervalo Libre de Recurrencia a Distancia*) (Gráfico 3)<sup>9</sup>

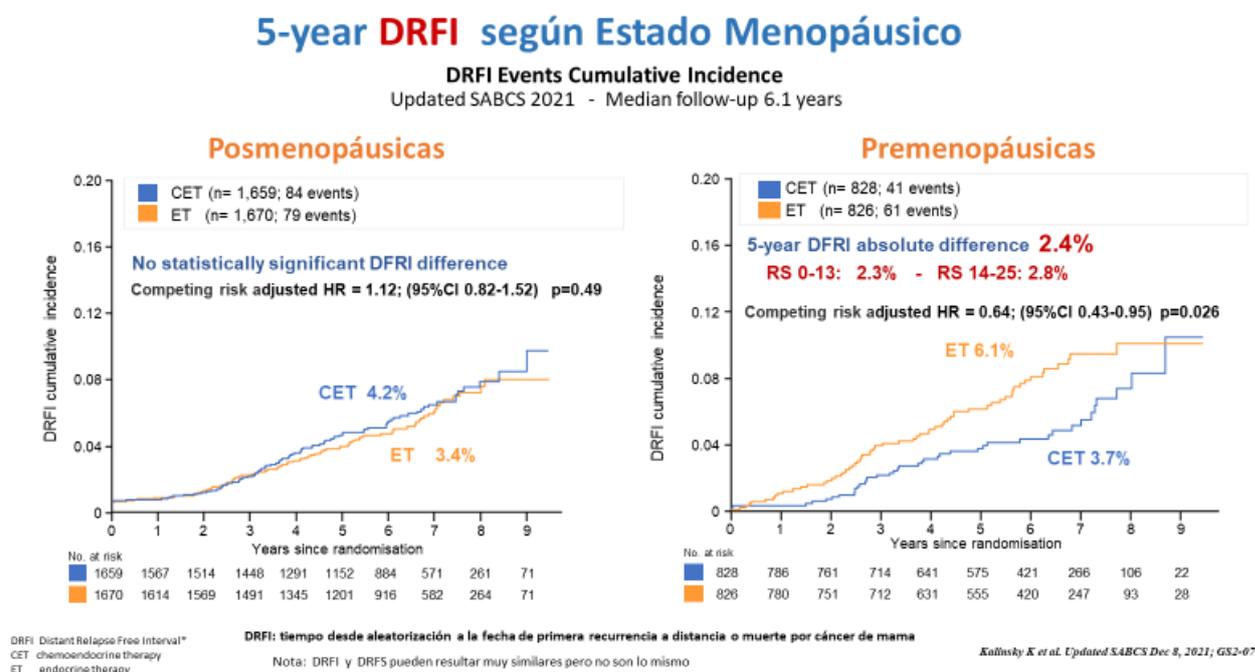


Gráfico 3 Resultados para DRFI según estado menopáusico<sup>9</sup>  
*Curvas acumulativas de eventos para el indicador*

DRFI es un indicador muy similar a DRFS, pero más específico, ya que sólo se interrumpe por la aparición de metástasis a distancia o muerte por cáncer de mama. DRFS se interrumpe además por muerte por cualquier otra causa diferente al cáncer de mama.

También para este indicador no hubo beneficio con QT en posmenopáusicas y 2,4% de beneficio promedio en premenopáusicas (2,3% con RS 0-13 y 2,8% con RS 14-25), HR 0,64 (CI95% 0,43-0,95) p=0,026.

La síntesis de todos estos resultados aparece en la Tabla 3<sup>9</sup>

## Síntesis de resultados comparativos QET vs. ET sola IDFS – DRFS – DRFI según Estado Menopáusico

Mediana seguimiento 6,1 años

### Posmenopausia

Resultado RS 0-25	Beneficio Absoluto QET vs. ET	2sided p
<b>IDFS</b>	91,2% vs. 91,9%	-0,7%
<b>DRFS</b>	94,4% vs. 94,4%	0%
<b>DRFI *</b>	4,2% vs. 3,4%	-0,8%

\* DRFI expresado en eventos acumulados

### Premenopausia

Resultado RS 0-25	Beneficio Absoluto QET vs. ET	2sided p
<b>IDFS</b>	93,9% vs. 89,0%	4,9%
<b>DRFS</b>	95,9% vs. 93,4%	2,5%
<b>DRFI *</b>	3,7% vs. 6,1%	2,4%#

\* DRFI expresado en eventos acumulados

# Con resultado RS®  
0 – 13: **2,3%**  
14 – 25: **2,8%**

IDFS InvasiveDiseaseFreeSurvival  
DRFS DistantRelapseFreeSurvival  
DRFI DistantRelapseFreeInterval\*  
QET quimio-endocrino terapia  
ET endocrino terapia

DRFI = tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama

Nota: DRFI y DRFS pueden resultar muy similares pero no son idénticos

Kalinsky K et al. UpdatedSABCS Dec8, 2021: GS207

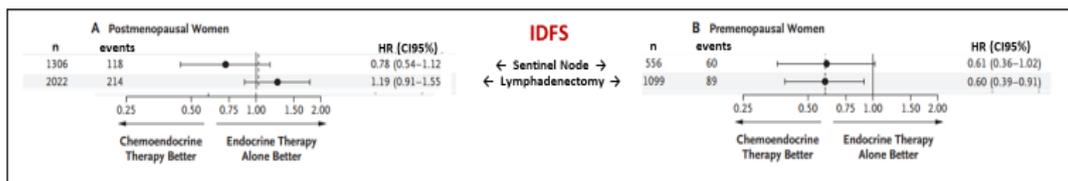
Tabla 3 Resultados para cada indicador según estado menopáusico<sup>9</sup>

La cirugía efectuada para evaluar el estado ganglionar biopsia de ganglio centinela sola vs. linfadenectomía axilar fue un criterio de estratificación. La figura 5 y el forest plot que incluyen reseñan lo constatado en las 1.862 mujeres (37,4% del total) a las que sólo se les había realizado biopsia de ganglio centinela (BGC). Se procedió a analizar si los resultados eran igualmente aplicables al 37,4% de pacientes.<sup>9</sup>

## Con definición categórica: Tipo de cirugía para estado ganglionar

Mediana de seguimiento 6,1 años

### • Sólo Biopsia de Ganglio Centinela vs. Linfadenectomía Axilar



- 37.4% de las pacientes tuvieron sólo BGC (n = 1.862 → Posmenopáusicas 1.306 / Premenopáusicas 556)
- En esas pacientes la interacción con quimioterapia para IDFS fue HR 0.82 (95%CI 0.56-1.2) p=0.13

Kalinsky K et al. NEJM, Dec 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2108873

Figura 5 Equivalencia de BCG y linfadenectomía para la validez de los resultados para IDFS<sup>9</sup>

Como se observa para las 1.862 pacientes que solamente recibieron BCG vs. linfadenectomía, la interacción con quimioterapia tuvo un HR 0,82 (CI95% 0,56-1,20) y valor de p=0,13.

Por tanto la actual estrategia *gold standard* es completamente válida a los efectos del uso de la prueba de 21-genes.

También se analizó una situación especial: pacientes premenopáusicas con sólo micrometástasis

El resultado aparece en el gráfico de la Figura 6: la diferencia a favor de QT+ET fue 7,3%. No obstante el muy escaso número de pacientes (n=206) y de eventos (n=22) relativizan este beneficio. En parte, el exiguo número de mujeres en esta condición se debió a una modificación del protocolo: cuando ya se había incorporado el 50% de las pacientes previstas, y visto que en ese punto el 27,9% incluido tenía solo micrometástasis, se canceló el ingreso ulterior de pacientes con esta condición para evitar un sesgo analítico.

### Sin definición categórica: Pacientes premenopáusicas con pNmi solas

Mediana de seguimiento 6,1 años

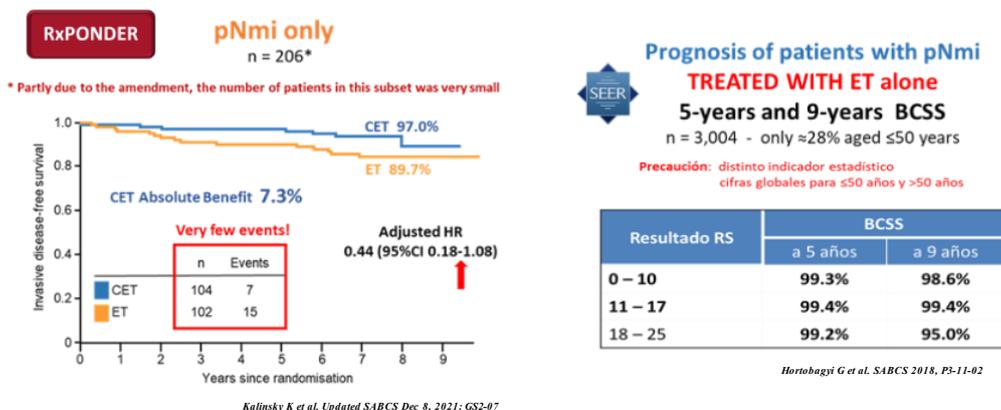


Figura 6 Gráfico con los resultados de RxPONDER en pacientes premenopáusicas con pNmi solas y Tabla de un análisis basado en el registro SEER de esta situación<sup>9,10</sup>

Más allá de las limitaciones numéricas señaladas, es interesante la evidencia en pacientes de la vida real que muestra la tabla de la Fig 6. Es un análisis presentado en 2018 por el dr. Gabriel Hortobagyi basado en 3.004 pacientes del SEER que tenían solo pNmi. Los resultados a 5 y 9 años de seguimiento fueron muy favorables en particular para las mujeres que habían tenido resultado RS 0-17. No obstante se debe ser cauto al ponderar estas cifras puesto que esta subpoblación incluía solamente ≈28% de mujeres ≤50 años, y el indicador estadístico anizado es supervivencia específica al cáncer de mama (BCSS), ya que el SEER no registra recurrencias.

De manera similar a lo que se mostró en la subpoblación con ganglios negativos, la Figura 7 resume el estado actual de los resultados de RxPONDER aplicables a las pacientes con cáncer de mama inicial, de reciente diagnóstico, con tumores RH+ HER2- y ganglios positivos (1 a 3).

Ganglios Positivos (N1)

RxPONDER

Riesgo de Recurrencia a Distancia (DRFI): Beneficio adicionando QT a HT

Ganglios Positivos (N1)	Resultado Recurrence Score®	
	0 – 25 <sup>1</sup>	26 – 100 <sup>2</sup>
POSTMENOPÁUSICA	Sin Beneficio	
PREMENOPÁUSICAS	DRFI Beneficio 2,4% RS® 0-13 2,3% RS 14 -25 2,8%	

■ Beneficio nulo o cuasinulo 
 ■ Beneficio absoluto <3% 
 ■ Gran beneficio (>15%)

1. Kalinsky K et al Update SABCS Dec 8, 2021: G.S207  
 2. Albain K et al Lancet Oncol 2010; 11(1):585

En síntesis: Podrían evitar la adición de quimioterapia

- Pacientes posmenopáusicas → ≈80-85%<sup>1,2</sup> (proporción con RS® 0-25)
- Pacientes premenopáusicas → Sólo en casos seleccionados<sup>2</sup>

1. Bello D et al. Ann Surg Oncol. 2018  
 2. Kalinsky K et al. Update SABCS Dec 8, 2021

Figura 7 Resultados del estudio RxPONDER - Síntesis para la práctica clínica

Finalmente, es de interés recordar como reflejan actualmente el uso de la prueba de 21-genes las más importantes guías internacionales (Figs. 4 y 5):

NCCN Version 4.2023<sup>8</sup>

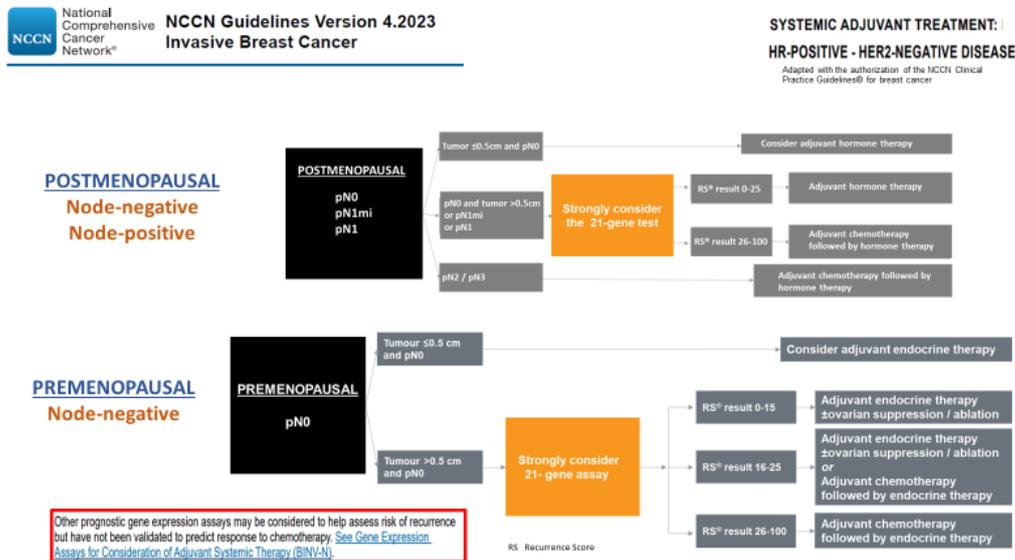
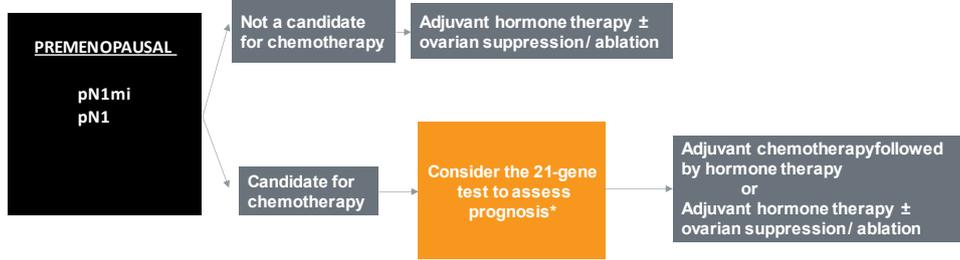


Figura 8a: National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2023<sup>11</sup>

**PREMENOPAUSAL - Node-positive**



\* In premenopausal patients with Recurrence Score® result 0-25, the addition of chemotherapy to endocrine therapy was associated with a lower rate of distant recurrences compared to endocrine monotherapy but it is unclear if the benefit was due to ovarian suppression effects promoted by chemotherapy

Version 4.2023, 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®).

Figura 8: National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2023<sup>11</sup>

ASCO<sup>9</sup>

Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update  
Fabrice Andre, MD; Herbert Hudis, MD, MPH; Wendy Barlow, PhD; William E. Barlow, PhD; Deborah E. Cella, MD; Sarah Dorey, MD, PhD; Li-Li Han, MD, PhD; Aron Durrant, MD; Susan M. Hunsberger, MD, PhD; Nancy M. Schemper, MD; Amy Sparano, MD; Erica L. Mayer, MD, PhD; Lynn Piantadosi, MD; Rachel Roubi, MD; Andrea C. Sella, MD; and David Slamon, MD

Publicado Abr 2022

J Clin Oncol. Apr 2022; doi.org/10.1200/JCO.22.00069

**Oncotype DX es la única prueba genómica**

- Recomendada en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama pN0
- Calificada con Nivel de Evidencia: ALTO y Fuerza de la Recomendación: FUERTE en pacientes posmenopáusicas pN0 y pN1, y premenopáusicas pN0

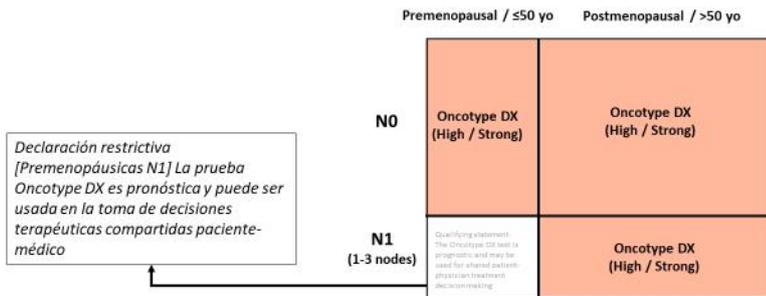


Fig.9: American Society of Clinical Oncology Guideline Updated Apr 2022<sup>12</sup>

Y en nuestro país, la guía de la Asociación Argentina de Oncología Clínica dice (Fig.10)<sup>12</sup>

En casos de indicación incierta de QTP adyuvante (debido a las características clínicas y patológicas) se puede utilizar firmas génicas para evaluar su beneficio (Ej.: Mammprint, Oncotype Dx, Endopredict, PAM 50, BCI) todas tienen valor Pronóstico pero solo Oncotype Dx ha demostrado tener valor Pronóstico y Predictivo en ganglios negativos, NCCN guidelines versión 6.2020.

Si se va a realizar QTP, la TH debería ser secuencial, con la excepción de análogos LHRH usados para protección ovárica. El tratamiento anti HER2 puede combinarse rutinariamente con QTP sin antraciclinas, TH y radioterapia.

Cuando se va a realizar QTP, la RT debe ser usada posteriormente.

Figura 10 Párrafo de la guía de la AAOC referido a pruebas genómicas<sup>13</sup>

## REFERENCIAS

1. Pan H et al on behalf EBCTCG 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years, *N Engl J Med*, 2017; 377:1836-1846
2. Pedersen NR et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis, *J Natl cancer Inst*, 2022; 114(3): djab202
3. Sparano J et al. on behalf of the TAILORx Investigators Trial Assigning Individualized Options for Treatment TAILORx: An Update Including 12-year Event Rates, oral presentation 45<sup>th</sup> Annual SABCs Dec 2022, GS1-05
4. Sparano J et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-gene Expression Assay in Breast cancer, *N Engl J Med*, June 2018; 379(2):111-121
5. Sparano J et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer, *N Engl J Med*, June 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1904819
6. Sparano J et al. Prospective Validation of a 21-gene Expression Assay in Breast Cancer, *N Engl J Med*, Nov 2015; 373(21):2005-2014
7. Sparano J 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 secondary analysis of the TAILORx randomized clinical trial, *JAMA Oncology*, Sep 2019; DOI: 10.1001/jamaoncology.2019.4794
8. Kalinsky K et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer, *N Engl J Med*, 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2108873
9. Kalinsky K et al. Updated Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial in Participants with 1-3 lymph nodes positive, HR-positive and HER2-negative Breast Cancer with Recurrence Score of 25 or less: SWOG1007, Oral presentation at the SABCs Dec 2021; GS2-07
10. Hortobagyi G et al. Breast Cancer-Specific Mortality in patients with node-negative and node-positive breast cancer [with adjuvant systemic therapy] guided by the 21-gene assay: A SEER Genomic-population based study, SABCs 2018; P3-11-02
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 4.2023 – March 23, 2023
12. Andre F et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update, *J Clin Oncol*, Apr 2022; doi.org/10.1200/JCO.22.00069
13. Cayol F et al. Recomendaciones Actuales para el Tratamiento Oncológico AAOC 2020-2021, Capítulo 7 Cáncer de Mama, pág 149