

Características clinicopatológicas, pronóstico e influencia en el tratamiento adyuvante en los grupos de riesgo de recurrencia determinados por el perfil de expresión de 21 genes, Oncotype Dx[®], en cáncer de mama temprano

Raquel Gerson Cwilich¹, Luis Fernando Alban de la Torre², Alberto Villalobos Prieto³
y Juan Alberto Serrano Olvera^{1,4*}

¹Departamento de Oncología Médica y ²Departamento de Hematología, Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, México, D.F.; ³Medicina General, Centro Médico ABC, México, D.F.; ⁴Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

Resumen

Antecedentes: La quimioterapia adyuvante (QTA) reduce la recurrencia y mortalidad del cáncer de mama (CM), pero no todas las pacientes requieren QTA. Oncotype Dx[®] (ODX) explora con la expresión de 21 genes el riesgo de recurrencia del CM. **Objetivos:** Determinar las características clinicopatológicas, el pronóstico y la prescripción de QTA en CM temprano en los grupos de riesgo definidos por ODX. **Métodos:** 36 pacientes con CM en etapa I-IIA, operadas, con ganglios negativos o 1-3+, receptores hormonales (RH) + y human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negativo. Se compararon tres grupos designados por ODX: riesgo bajo (GB), intermedio (GI) y alto (GA) de recurrencia. **Resultados:** GB: 23 pacientes (63.9%), GI: 8 (22.2%) y GA: 5 (13.9%). Detectamos alta expresión de Ki-67 en GI y GA en relación con GB (21.1 y 32.5% vs 10.1%; $p = 0.007$) y menor intensidad de expresión del receptor de estrógeno (RE) en GA (85.3, 85.4 y 56.9%; $p = 0.005$). Puntaje de recurrencia GB 12 (0-18), GI 23 (19-27) y GA 47 (36-57); $p < 0.000$. Antes del ODX se planeó QTA en 21/36 pacientes (58.3%) y después del ODX 9/36 (25%) la recibieron. No observamos recurrencias ni fallecimientos en los grupos. **Conclusiones:** En CM temprano, el 64% tiene GB de recurrencia. Los casos con GA presentan Ki-67 elevado y menor expresión de RE. Oncotype Dx[®] modifica la recomendación terapéutica en el 57.2% de los casos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Recurrencia. Pronóstico. Quimioterapia. Perfil de expresión genético. Oncotype DX[®].

Abstract

Background: Adjuvant chemotherapy (ACT) reduces recurrence and mortality in breast cancer (BC); however, not all patients require ACT. Oncotype Dx[®] (ODX) explores the expression of 21 genes and the risk of recurrence BC. **Objectives:** To determine the clinicopathologic characteristics, prognosis, and the prescription for ACT in early BC according to ODX risk groups. **Methods:** 36 patients with resected stage I-IIA BC, axillary lymph node-negative or 1-3+, hormonal receptor (HR)-positive, HER2 negative. Three groups were designed by ODX: low (LG), medium (MG) and high-risk groups (HG). **Results:** LG 23 patients (63.9%), MG eight (22.2%) and HG five (13.9%). We detected high expression of Ki-67 in MG and HG in relation to LG, 21.1 and 32.5 versus 10.1%, respectively ($p = 0.007$) and lower ER-positive, 85.3, 85.4 and 56.9%, respectively ($p = 0.005$). Recurrence score: LG 12 (0-18), MG 23 (19-27) and HG 47 (36-57); $p < 0.000$. Pre-ODX, we planned ACT in 21/36 patients (58.3%) and post-ODX only 9/36 patients (25%) received it. No recurrences or deaths were observed in all groups. **Conclusions:** In early BC, 64% have low recurrence risk. High-risk cases presented elevated Ki-67 and lower ER expression. ODX modifies the therapeutic recommendation in 57.2% of cases.

KEY WORDS: Breast cancer. Recurrence. Prognosis. Chemotherapy. Gene expression profile. Oncotype DX[®].

Correspondencia:

*Juan Alberto Serrano Olvera
Departamento de Oncología Médica
Centro de Cáncer ABC, Sur 128 n.º 143-203
Col. Las Américas. C.P. 01120, México, D.F.
E-mail: serranoolvera@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 16-12-2011

Fecha de aceptación: 13-02-2012

Introducción

Mundialmente, el CM es la neoplasia más común entre las mujeres; durante el año 2008 se registró más de un millón de casos nuevos y 458,000 muertes por esta enfermedad¹. En EE.UU. en el mismo año se identificaron 209,995 casos nuevos y 43,000 muertes² y en México se reportaron 13,939 casos y 5,217 muertes¹.

La QTA reduce la tasa de recurrencia y la mortalidad relacionada con el CM temprano^{3,4}. El riesgo de recurrencia y muerte se calcula a través del análisis de diversos factores clinicopatológicos, entre ellos la edad al diagnóstico, el tamaño tumoral, el estado ganglionar axilar, el grado de diferenciación, la invasión vascular/linfática (V/L), la expresión de los RE, los receptores de progesterona (RP) y la oncoproteína HER2^{3,5-9}, o bien, a través de las estimaciones realizadas por *Adjuvant! Online*¹⁰. Estos factores ayudan a determinar quiénes requieren QTA, evitando la exposición a sus efectos tóxicos para quienes no la necesitan; sin embargo, aún es necesario identificar con máxima precisión aquellas pacientes con menor riesgo que pueden no beneficiarse de la QTA.

Recientemente, los perfiles de expresión genéticos han mostrado capacidad para identificar la heterogeneidad molecular del CM^{6,11,12}. Dichos perfiles genéticos han aumentado la certeza del pronóstico y han servido para identificar blancos moleculares terapéuticos¹³. A partir de la modificación de la clasificación taxonómica del CM¹¹, varios marcadores multigenéticos han sido desarrollados para evaluar el pronóstico del CM¹²⁻¹⁴; en México sólo ODX y MammaPrint® se encuentran disponibles. Oncotype Dx® explora la expresión de 21 genes relacionados con el riesgo de recurrencia del CM temprano.

La prueba multigenética ODX fue desarrollada para evaluar casos con CM temprano, RH+ y ganglios axilares negativos. Oncotype Dx® utiliza la transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para extraer el ARN del tejido tumoral preservado en parafina. Los 21 genes fueron identificados entre 250 genes relacionados estrechamente con la enfermedad recurrente. De los 21 genes, 16 están asociados a la actividad celular neoplásica (*Ki-67*, *STK15*, *survivina*, *CCNB1*, *MYBL2*, *ER*, *PR*, *BCL2*, *SCUBE2*, *MMP11*, *CTSL2*, *HER2*, *GRB7*, *GSTM1*, *BAG1*, *CD68*) y cinco son genes normales de referencia (*ACTB*, *GAPDH*, *RPLPO*, *GUS*, *TFRC*)¹⁵⁻¹⁷.

El perfil de expresión de los 21 genes establece una puntuación de riesgo de recurrencia a 10 años (*recurrence score* [RS]), con una escala numérica que

oscila entre 0 y 100 puntos. Las pacientes son catalogadas con GB, GI o GA de recurrencia en función del RS: < 18, 18-31 y > 31 puntos, respectivamente¹⁸. El valor pronóstico de ODX fue validado en los estudios NSABP-14 y Kaiser, mientras que su valor predictivo se evaluó en casos incluidos en el ensayo NSABP B-20. Brevemente, el estudio NSABP B-14 determinó el beneficio de la terapia endocrina adyuvante en CM temprano con RH+ y ganglios negativos; entre 668 mujeres la tasa de recurrencia sistémica a 10 años fue del 6.8, 14.3 y 30.5%, en cada grupo¹⁸. El estudio Kaiser incluyó 220 casos y 570 controles; ese ensayo mostró que la tasa de mortalidad a 10 años fue del 2.8, 10.7 y 15.5% para los grupos con GB, GI y GA que recibieron tamoxifeno adyuvante, mientras que en aquellas que no recibieron tratamiento endocrino la tasa fue del 6.2, 17.8 y 19.9%, respectivamente¹⁹.

La capacidad de ODX para predecir el beneficio de la QTA fue analizada en 651 pacientes, 227 tratadas con tamoxifeno y 424 con QTA (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo [CMF] o MF) y tamoxifeno; los autores notaron importante beneficio de la quimiohormonoterapia en el grupo de GA (RS > 31) donde el riesgo de recurrencia sistémica a 10 años disminuyó, en promedio, un 27.6%, mientras que la terapia adyuvante en el grupo de GB (RS < 18) no mostró reducción de la tasa de recurrencia sistémica²⁰. Recientemente, se ha informado de la capacidad predictiva de ODX en pacientes con RH+ y ganglios axilares positivos, tratadas con tamoxifeno o anastrozol²¹, y el beneficio de la QTA basada en antraciclinas para el grupo de GA²².

El presente estudio fue realizado para determinar la proporción de casos con CM temprano catalogados con RS bajo, intermedio y alto en relación con la expresión de los 21 genes; comparar las características clinicopatológicas y el pronóstico entre los grupos; correlacionar la expresión de RE, RP y HER2 mediante inmunohistoquímica y RT-PCR, y establecer la influencia de ODX en la prescripción de la QTA.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo de una serie de casos con seguimiento prospectivo, sin patrocinio externo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CM temprano, etapa IA-IIA, confirmado histológicamente, tratadas con resección quirúrgica (mastectomía radical modificada [MRM] o cirugía conservadora y disección ganglionar axilar o ganglio centinela [GC]), referidas para evaluar la administración de QTA y en quienes se

Tabla 1. Anticuerpos utilizados en el análisis inmunohistoquímico

	Clona	Dilución	Casa	Localización
RE	RBT11	1:200	BioSB	Santa Bárbara, California, EE.UU.
RP	RBT22	1:50	BioSB	Santa Bárbara, California, EE.UU.
Oncoproteína HER2	HER2-24	1:30	BioSB	Santa Bárbara, California, EE.UU.
Proteína p53	DO7	1:200	Dako	Carpintería, California, EE.UU.
Ki-67	MIB-1	1:100	Cell Marque	Houston, Texas, EE.UU.
CD31	JC70A	1:600	Dako	Carpintería, California, EE.UU.

determinó el perfil de expresión de 21 genes como parte de la rutina de evaluación. Otros criterios de selección fueron: tamaño tumoral entre 1.0 y 50 mm, estado ganglionar axilar negativo o con 1-3 ganglios metastásicos, al menos un RH+ y HER2 negativo. Se excluyeron aquellos casos con carcinoma *in situ*, enfermedad localmente avanzada y metastásica, carcinoma inflamatorio y aquellos en los que el perfil genético no pudo ser realizado por carencia de tejido tumoral o por dificultades técnicas.

Los registros clínicos de cada caso fueron analizados y se extrajeron los siguientes datos demográficos y clinicopatológicos: edad al diagnóstico de la neoplasia, estado menopáusico, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, etapa clínica (criterios *Tumor, Node, Metastasis-American Joint Committee on Cancer* [TNM-AJCC] 2010), variedad histológica, grado histológico y de diferenciación, escala de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), invasión V/L, estado de los RH, inmunoexpresión de HER2, angiogénesis, proteína p53 y Ki-67 (Tabla 1). Los criterios de positividad para cada una de las pruebas realizadas fueron: RE inmunotinción nuclear > 5% de las células tumorales; RP inmunotinción nuclear > 5% de las células tumorales; HER2+ tinción membranar, 3+ en intensidad o amplificación > 2 copias mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH); p53 tinción nuclear positiva; Ki-67 tinción nuclear > 5% de las células tumorales; CD31 tinción citoplásmica > 17 vasos por campo 40X.

En cada caso determinamos la tasa de recurrencia y mortalidad a 10 años mediante el programa electrónico *Adjuvant! Online* v8 (www.adjuvantonline.com/online.jsp). A partir del informe de ODX recuperamos los siguientes datos: expresión de RE (punto de corte: 6.5 unidades), RP (punto de corte: 5.5) y HER2 (punto de corte: 11.5), RS y riesgo calculado de recurrencia sistémica a 10 años. También registramos el tipo de

cirugía y tratamiento adyuvante utilizado en cada caso, así como el tiempo libre de enfermedad (TLE) y la supervivencia global (SG). El TLE fue considerado como el intervalo entre la fecha de cirugía y la presencia de recurrencia o progresión de la neoplasia, mientras que la SG fue el intervalo desde el diagnóstico hasta la fecha de la muerte o la última visita médica.

Para determinar el perfil de los 21 genes, una sección del bloque de parafina que contenía parte del tumor primario fue enviada a Genomic Health, Inc., Redwood City, California, EE.UU.; brevemente, la presencia de suficiente tejido tumoral invasor fue corroborada en laminillas teñidas con hematoxilina/eosina; luego, el ARN fue extraído en 3-6 secciones no teñidas, cada una de 10 µm; mediante la prueba de RT-PCR se determinó la expresión de los 21 genes. El resultado fue informado dos semanas después del envío del tejido tumoral preservado en parafina, el resultado el RS fue emitido en una escala numérica de 0 a 100 puntos y dependiendo del RS se integraron tres grupos de riesgo de recurrencia: GB (< 18 puntos), GI (18-30 puntos) y GA (> 30 puntos).

Para cada caso se registró el tratamiento adyuvante planeado, antes y después de obtener el resultado de ODX. La terapia adyuvante incluyó tamoxifeno 20 mg/día o un inhibidor de la aromatasa, vía oral, diariamente; radioterapia ante cirugía conservadora y/o la presencia de factores de pronóstico adverso para recurrencia local. La QTA pudo ser indicada u omitida en función del grupo de riesgo detectado por el perfil genético. En el grupo de GB se privilegió la terapia endocrina adyuvante, mientras que en el grupo de GA se prefirió la QTA seguida de hormonoterapia adyuvante. Los potenciales riesgos y beneficios de la QTA fueron discutidos con las pacientes del grupo de GI, y mediante consenso entre paciente, médico y familia se determinó aplicar o no la QTA.

Para el análisis estadístico utilizamos el programa Primer of Biostatistics versión 4.02 (Stanton A. Glantz, McGraw Hill, 1996). Realizamos un análisis descriptivo de las variables generales. Utilizamos un análisis estadístico inferencial para evaluar las diferencias entre los grupos (Chi-2, *analysis of variance* [ANOVA], análisis de correlación con la prueba *r* de Spearman).

Resultados

Durante el periodo de estudio, 38 pacientes con CM temprano fueron evaluadas para recibir QTA y se solicitó la determinación del perfil de expresión de 21 genes; en dos casos no fue posible realizar el análisis genético debido a la carencia de tejido tumoral, por lo que en este estudio se analizan las características clinicopatológicas y el comportamiento oncológico de los 36 casos restantes. En relación con el RS, los casos se distribuyeron en los siguientes grupos de riesgo: GB: 23 (63.9%), GI: 8 (22.2%) y GA: 5 (13.9%). Las características clinicopatológicas observadas en cada grupo se muestran en la tabla 2.

Entre los grupos no observamos diferencias en relación con la edad, el estado menopáusico, el tamaño tumoral, el estado ganglionar axilar, el estadio clínico, la variedad histológica, el grado histológico y la diferenciación, la escala SBR, la invasión V/L, la expresión de RP, p53 y angiogénesis, $p > 0.05$. Sin embargo, detectamos mayor nivel de proliferación celular (Ki-67 elevado) en los grupos de GI y GA (21.1 y 32.5%), en comparación con el grupo de GB (10.1%; $p = 0.007$). No existió correlación entre Ki-67 y la categoría del grupo de riesgo ($r = 0.361$), ni entre Ki-67 y riesgo de recurrencia ($r = 0.411$). También en el grupo de GA identificamos menor porcentaje de expresión de RE en comparación con los otros grupos (85.3, 85.4 y 56.9%, respectivamente; $p = 0.005$).

La mediana de RS y la tasa de riesgo de recurrencia sistémica, determinado por el perfil de expresión genético, se muestra en la tabla 3. Para los grupos de GB, GI y GA el RS fue de 12 (0-18), 23 (19-27) y 47 (36-57), respectivamente ($p < 0.000$), mientras que la tasa de riesgo de recurrencia sistémica fue mayor en el tercer grupo en comparación con los grupos de GB y GI: 32 *versus* 8 y 15%, respectivamente; $p < 0.000$. Comparativamente, la mediana del riesgo de recurrencia a 10 años, estimada a través de *Adjuvant! Online*, para los grupos fue del 25, 30 y 25%, mientras que el riesgo de mortalidad a 10 años fue del 8, 10 y 8%, respectivamente. Nosotros no detectamos correlación del riesgo de recurrencia estimado entre ODX y *Adjuvant! Online* ($r = 0.082$).

La expresión de RE, RP y HER, mediante inmunomarcación y RT-PCR, sostuvo concordancia en el 100, 82.8 y 93.5%, respectivamente ($r = 0.082$). En relación con los RE, los 36 casos mostraron inmunopresión positiva y 35 de ellos mostraron concordancia mediante RT-PCR; en una paciente no se informó el resultado de la expresión genética. Respecto a los RP, en dos casos el resultado de la RTC-PCR no fue informado; 29 de los 34 casos restantes mostraron resultados concordantes, mientras que en cinco casos hubo diferencia ya que el RP fue considerado positivo por inmunomarcación y negativo por RT-PCR. Respecto a HER2, la expresión mediante RT-PCR no fue informada en seis casos, hubo resultado consistente entre los métodos de diagnóstico en 28 de los 30 casos evaluados y diferencia de expresión en dos casos.

El tratamiento utilizado en cada grupo se muestra en la tabla 4. Similares proporciones de pacientes fueron tratadas con MRM o cirugía conservadora. Todas las pacientes, excepto una, recibieron terapia endocrina adyuvante; en la mayor parte de los casos (80.5%) se indicó tamoxifeno. Todos los casos sometidos a cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante. Antes de disponer del resultado del perfil genético, nuestro grupo recomendó administrar QTA a 21 de las 36 pacientes (58.3%); sin embargo, una vez que el resultado de ODX fue informado, la decisión terapéutica se modificó y sólo 9/36 (25%) la recibieron. El resultado del perfil genético influyó en la conducta terapéutica en el grupo de GB, principalmente; en ese grupo ninguna paciente recibió quimioterapia (QT); una paciente recibió un ciclo de tratamiento con 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), pero la QT fue suspendida ya que el RS fue de 11 puntos. En el grupo de GI, cinco de las ocho pacientes (62.5%) y todas aquellas con GA (100%) recibieron QTA. Al momento del cierre del estudio, con una mediana seguimiento de 19.5 meses (rango: 10-50 meses), no se han presentado casos con recurrencia ni fallecimiento.

Discusión

En relación con la expresión del perfil de expresión de 21 genes, observamos prevalencia de los grupos con GB, GI y GA de recurrencia en el 63.9, 22.2 y 13.9%, respectivamente. El grupo de GA se caracterizó por Ki-67 elevado y menor porcentaje de la expresión de RE; además, notamos concordancia en el 100, 85.3 y 93.3% para RE, RP y HER2, tanto por inmunohistoquímica como por RT-PCR. Oncotype DX® influyó en la recomendación de la QTA en el 57.2% de los

Tabla 2. Características clinicopatológicas en los grupos de riesgo

	GB n = pacientes (%)	GI n = pacientes (%)	GA n = pacientes (%)	Valor de p
Número de pacientes	23 (63.9)	8 (22.2)	5 (13.9)	
Edad, mediana (rango)	50 (28-81)	48.5 (33-79)	46 (37-71)	0.916
Estado menopáusico, n (%)				NS
Premenopáusico	11 (47.8)	3 (37.5)	3 (60)	
Posmenopáusico	12 (52.2)	5 (62.5)	2* (40)	
Tamaño, mediana (rango)	12 (5-25)	15.5 (8-25)	15 (10-35)	NS
T1a	1 (4.3)	0	0	
T1b	9 (39.1)	1 (12.5)	2 (40)	
T1c	12 (52.1)	6 (75)	2 (40)	
T2	1 (4.3)	1 (12.5)	1 (20)	
Estado ganglionar axilar, n (%)				NS
Negativo	20 (86.9)	7 (87.5)	5 (100)	
1-2 +	3 (13.1)	1 (12.5)	0	
Estadio clínico, n (%)				NS
I	19 (82.6)	5 (62.5)	4 (80)	
IIA	4 (19.4)	3 (37.5)	1 (20)	
Histología, n (%)				NS
Ductal	20 (86.9)	7 (87.5)	5 (100)	
No ductal	3 (13.1)	1 (12.5)	0	
Grado histológico, n (%)				NS
1	6 (26.1)	2 (25)	1 (20)	
2-3	16	3 (37.5)	4 (80)	
No conocido	1 (4.3)	3 (37.5)	0	
Diferenciación, n (%)				NS
Bien	7 (30.4)	4 (50)	1 (20)	
Moderado/pobre	15 (65.2)	4 (50)	4 (80)	
No conocido	1 (4.3)	0	0	
Escala SBR, n (%)				NS
< 5	7 (30.4)	3 (37.5)	1 (20)	
6-7	0	4 (50)	2 (40)	
> 8	9 (39.1)	0	1 (20)	
No conocido	8 (34.7)	1 (12.5)	1 (20)	
Invasión V/L, n (%)				0.078
Negativa	3 (13.1)	2 (25)	3 (60)	
Positiva	19 (82.6)	4 (50)	2 (40)	
No conocida	1 (4.3)	2 (25)	0	
Ki-67, mediana (rango)	10.1 (1 -10)	21.1 (5-40)	32.5 (5-70)	0.007
RH, mediana (rango)				
Estrógeno	85.3 (32.8-100)	85.4 (48.7-100)	56.9 (47.9-71.6)	0.005
Progesterona	76 (16.8-100)	55.3 (5-95)	81 (68.2-96.2)	NS
p53, n (%)				
Positivo	17 (73.9)	7 (87.5)	4 (80)	NS
Negativo	4 (17.4)	0	0	
No conocido	2 (8.7)	1 (12.5)	1 (20)	
HER2				NS
Negativo	22 (95.6)	8 (100)	4 (80)	
Positivo	1 (4.4)	0	1 (20)	
Angiogénesis, mediana (rango)	8.0 (14-15)	10.0 (6-16)	8.5 (6-20)	NS

n: número de pacientes; NS: no significativo; p > 0.05.

Tabla 3. Riesgo de recurrencia determinado por ODX

	GB n = pacientes (%)	GI n = pacientes (%)	GA n = pacientes (%)	Valor de p
Número de pacientes	23 (63.9)	8 (22.2)	5 (13.9)	
ODX, mediana (rango)				
Puntuación (RS)	12 (0-18)	23 (19-27)	47 (36-57)	0.000
Riesgo de recurrencia sistémica	8 (3-12)	15 (12-18)	32 (24-34)	0.000
<i>Adjuvant!</i> , mediana (rango)				
Tasa de recurrencia a 10 años	25 (18-54)	30 (18-42)	25 (18-49)	NS
Tasa de mortalidad a 10 años	8 (3-29)	10 (3-21)	8 (3-27)	NS
Recurrencia o muerte (n)	0	0	0	

NS: no significativo; p > 0.05.

Tabla 4. Tratamiento oncológico por grupo de riesgo de recurrencia

	GB n = 23 pacientes	GI n = 8 pacientes	GA n = 5 pacientes
Cirugía			
Mastectomía RM y DRA o GC	13	4	2
Conservadora y DRA o GC	10	4	3
Terapia endocrina adyuvante			
Tamoxifeno	18	6	5
Inhibidor de la aromatasa	4	2	0
Ninguno	1	0	0
Radioterapia adyuvante	10	4	3
Planeadas para QTA pre-ODX	12/23	5/8	4/5
Tratadas con QTA post-ODX	1*	4	5
Esquemas			
FAC	1*	1	0
AC	0	0	0
CMF	0	1	2
TC	0	1	1
AC → paclitaxel	0	1	2
Trastuzumab adyuvante	0	0	2

*La paciente recibió un ciclo de FAC antes de obtener el resultado de ODX; ante RS = 11 la QTA fue suspendida.

DRA: disección ganglionar radical axilar; AC: doxorubicina y ciclofosfamida; TC: docetaxel y ciclofosfamida.

casos. Aquí no se han presentado casos con recurrencia o defunción.

La prevalencia de los grupos de riesgo detectada en este estudio es similar a la reportada en los estudios de validación de ODX¹⁸⁻²², así como a la informada en reportes independientes²³⁻³³ donde las cifras oscilan entre el 36 y el 58% para el grupo de GB, entre el 20 y el 59% para el de GI y entre el 9 y el 19% para el de GA. En este trabajo observamos mayor proliferación celular y menor intensidad de expresión de RE en el grupo de GA; otros autores también han informado de mayor frecuencia de RE negativos^{26,32},

mayor tamaño tumoral^{23,26,27,29,31}, expresión negativa de RP^{23,26,31,32}, edad joven²⁶, mayor frecuencia de invasión V/L^{26,31}, grado tumoral^{26,27,29-31}, índice pronóstico de Nottingham^{27,32} e índice mitótico^{29,32}.

La relación entre Ki-67 elevado y el grupo de GA detectada en nuestro estudio ha sido informada previamente. Gwin, et al.²⁷ en 32 casos detectaron Ki-67 elevado en el grupo de GI (mediana de expresión del 25%) en comparación con el de GB (mediana de expresión del 16.4%); en ese reporte ningún caso fue clasificado con GA. Albanell, et al.³³ notaron que 21% de los casos con RS > 31 tuvo Ki-67 > 20% en

comparación con el 3% de aquellos con RS < 18. Nosotros no observamos correlación del riesgo de recurrencia establecido por ODX y *Adjuvant! Online*. Los resultados del perfil genético distinguen con mayor claridad el riesgo de recurrencia en cada grupo, mientras que las estimaciones de *Adjuvant! Online* no discriminan con alta precisión el riesgo de recurrencia entre los grupos. Otros estudios tampoco han detectado correlación entre ODX y *Adjuvant! Online*²³ u otros métodos empleados para evaluar el riesgo de recurrencia como la clasificación St. Gallen y *National Comprehensive Cancer Network*²³.

Investigaciones recientes han reportado que la expresión de Ki-67 modifica el pronóstico de supervivencia libre de enfermedad del CM temprano. Jung, et al.³⁴ analizaron la supervivencia libre de enfermedad a cinco años en los grupos de GB, GI y GA de recurrencia en función de la clasificación de St. Gallen 2007 y la expresión del Ki-67 (< 10 y > 10%); en el grupo de GB se observó el 97.7 y 93.3%, ($p = 0.32$); GI: 91.9 y 86.3% ($p = 0.01$); y GA: 82.5 y 61.4% ($p = 0.01$). También las estimaciones sufrieron modificaciones cuando el riesgo se calculó mediante *Adjuvant! Online* y Ki-67. En este trabajo no observamos correlación entre Ki-67, el grupo de riesgo ni la tasa de recurrencia ($r = 0.361$ y 0.411), ni con el riesgo calculado a través de *Adjuvant! Online* ($r = 0.08$), lo que no permite considerar a Ki-67 como un subrogado del grupo de GA determinado por el perfil genético.

En relación con la expresión de RE, RP y HER2, por inmunohistoquímica y RT-PCR, observamos concordancia en el 100, 85.3 y 93.3%, respectivamente. La expresión inmunohistoquímica de los RH se determina por método semicuantitativo; los resultados pueden variar en función de la fijación, las clonas de anticuerpos, la interpretación de la tinción y los puntos de corte arbitrarios empleados para diferenciar las tinciones negativas o positivas; comparativamente, la RT-PCR depende de la calidad y cantidad de ARN extraído de los bloques de parafina. Hasta el momento, sólo un estudio ha evaluado la correlación entre estos dos métodos para estimar la expresión de los RH; entre 80 casos, se detectó correlación del 100% para RE y del 94% para RP³⁵.

En este estudio, el resultado de ODX influyó en la decisión terapéutica final en el 57.2% de los casos, principalmente en aquellas pacientes con GB. Otros estudios han señalado que el resultado de ODX modifica la conducta terapéutica en el 20-44% de los casos^{24,30,33,36}. En un reporte de 309 casos, la expresión de los 21 genes catalogó al 52% con GB,

el 40% con GI y el 9% con GA de recurrencia; la QTA fue indicada en el 9, 39 y 85% de cada grupo³¹. Recientemente, el grupo español de investigación en CM reconoció que ODX influye en la recomendación terapéutica del 32% de los casos³³. No obstante, el valor de ODX como herramienta para indicar la QTA en casos con GI y GA se encuentra en investigación a través del ensayo clínico TAILORx, el cual podría mostrar sus resultados primarios en 2012.

Este trabajo presenta algunas limitaciones que deben ser tomadas en consideración al interpretar sus observaciones. En primer lugar, las limitaciones inherentes al carácter descriptivo de una serie de casos y el pequeño número de casos incluidos en el análisis pueden producir un error de tipo 2, es decir, pasar por alto una diferencia significativa. En segundo lugar, el tiempo de seguimiento es corto; aunque hemos seguido estos casos durante casi dos años, para tumores mamarios pequeños (T1a, b) se reconoce que la frecuencia de recurrencia y muerte por esta neoplasia es baja y puede presentarse hasta 10 años después del diagnóstico³⁷, lo cual explica no haber registrado casos con recurrencia o muerte en esta serie. En tercer lugar, este estudio no cuenta con un análisis farmacoeconómico, el cual podría conferir un valor agregado al perfil genético al reducir los costos por efectos adversos de la QTA y maximizar los beneficios en función de los años de vida ajustados por calidad (QALY); actualmente, tres estudios han señalado al ODX como una prueba costo-eficaz^{25,38,39}.

En suma, dos tercios de los casos con cáncer mama temprano, RE positivos y ganglios negativos o 1-3 positivos, son identificados con GB de recurrencia a través del perfil de expresión de 21 genes. Proliferación celular aumentada y menor porcentaje de expresión de RE caracterizan al grupo con GA de recurrencia. El resultado de ODX permite excluir de la QTA a las pacientes con GB que por otros determinantes clinicopatológicos podrían ser seleccionadas para su aplicación.

Bibliografía

1. Globocan 2008. International Agency for Research on Cancer. [Internet] Disponible en: <http://www.dep.iarc.fr>
2. García M, Jemal A, Ward EM, et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2007.
3. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9:606-16.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
5. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. NCCN Clinical practice guidelines in oncology 2011 v.2. [Internet] Disponible en: www.nccn.org
6. Lønning PE. Breast cancer prognostication and prediction: are we progress? *Ann Oncol*. 2007;18(suppl 8):viii3-7.

7. Mizra AN, Mizra NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg.* 2002;235:10-26.
8. López-Tarruela S, Martín M. Advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009;11:204-19.
9. Soerjomataram I, Louman MW, Ribot JG, Roukema JA, Willem J, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107:309-30.
10. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! For early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:2716-25.
11. Perou CM, Jeffrey SS, Van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Nature.* 2000;96:9212-7.
12. Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobágyi GN. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *Oncologist.* 2008;13:477-93.
13. Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early stage breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148:358-69.
14. Sotiropoulos C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:790-800.
15. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:721-8.
16. Paik S. Development and clinical utility of a 21-gene recurrence score prognostic assay in patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Oncologist.* 2007;12:631-5.
17. Oakman C, Bessi S, Zafarana E, Galardi F, Biganzoli L, Di Leo A. Recent advanced in systemic therapy: new diagnostic and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009;11:205.
18. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-26.
19. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8(3):R25.
20. Paik S, Tang G, Kim C, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-34.
21. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk and distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TansATAC study. *J Clin Oncol.* 2010;28:1829-34.
22. Albain K, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in the randomized trial of chemotherapy for postmenopausal, node-positive, estrogen-receptor positive breast cancer. *Lancet Oncol.* 2010;11:55-65.
23. Wolf I, Ben-Baruch N, Shapira-Frommer R, et al. Association between standard clinical and pathologic characteristics and the 21-gene recurrence score in breast cancer patients: a population-based study. *Cancer.* 2008;112:731-6.
24. Ademuyiwa FO, Miller A, O'Connor T, et al. The effects of Oncotype Dx recurrence scores on chemotherapy receipt in a multi-institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:797-802.
25. Amwar K, Edmiston K, Khan A, Walsh W. To compare the results of adjuvant online and Oncotype Dx in estimating risk of relapse in hormone receptor positive stage I breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(supl 20):A22069.
26. Patel H, Hook K, Kaplan C, et al. Utilization of Oncotype Dx in node-negative, ER-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(supl 18):A11067.
27. Gwin K, Pinto M, Tavassoli FA. Complementary value of the Ki-67 proliferation index to the Oncotype Dx recurrence score. *Int J Surg Pathol.* 2009;17:303-10.
28. Toi M, Iwata H, Yamanaka T, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype Dx) in hormone receptor-positive early stage breast cancer in the Japanese population. *Cancer.* 2010;116: 3112-8.
29. Auerbach J, Kim S, Fineberg S. Can features evaluated in the routine pathologic assessment of lymph node-negative, estrogen receptor-positive, stage I or II invasive breast cancer be used to predict the Oncotype Dx recurrence score? *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1697-701.
30. Asad J, Jacobson AF, Estabrook A, et al. Does oncotype Dx recurrence score affect the management in patients with early-stage breast cancer? *Am J Surg.* 2008;196:527-9.
31. Kelly CM, Krishnamurthy S, Bianchini G, et al. Utility of Oncotype Dx risk estimates in clinically intermediate risk, hormone receptor-positive, HER2 normal, grade II, lymph node-negative breast cancer. *Cancer.* 2010;116:5161-7.
32. Geradts J, Bean SM, Bentley RC, Barry WT. The Oncotype Dx recurrence score is correlated with a composite index including routinely reported pathobiologic features. *Cancer Invest.* 2010;28:969-77.
33. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene recurrence score assay and traditional clinicopathological factor on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jun 6. [Epub ahead of print].
34. Jung SY, Han W, Lee JW, et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16: 1112-21.
35. O'Connor SM, Beriwal S, Dabbs DJ, Bhargava R. Concordance between semiquantitative immunohistochemical assay and Oncotype Dx RT-PCR assay for estrogen and progesterone receptors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18:268-72.
36. Kamal AH, Loprinzi CL, Reynolds C, et al. How well do standard prognostic criteria predict Oncotype Dx (ODx) score? *J Clin Oncol.* 2007;25(supl 18s):A576.
37. Hanrahan EO, González-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,b N0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:4952-60.
38. Kondo M, Hoshi SL, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype Dx) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:739-49.
39. Hornberger J, Cosler LE, Lymann GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph node-negative, estrogen receptor-positive, early stage breast cancer. *Am J Manag Care.* 2005;11:313-24.