

IMPACTO DEL RESULTADO DEL *ONCOTYPE* OBTENIDO MEDIANTE AGUJA GRUESA EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

JORGE URIBE, FRANCISCO MENOLASCINO, MARÍA LOURDES ANZOLA, JULIO RIVAS, JOEL RODRÍGUEZ, DANIEL ZERPA, CAROLINA MARTÍNEZ JENNIFER MANZANILLA, MARÍA EUGENIA MÁRQUEZ, HENRY PÉREZ, JORGE LUIS URIBE

CLÍNICAS DE MAMAS DE BARQUISIMETO, ESTADO LARA

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. VÍCTOR BRITO" 2015.

RESUMEN

OBJETIVO: Nuestra experiencia en realización del *Oncotype* desde la cantidad de tumor obtenido mediante biopsia con aguja gruesa eco-guiada. **MÉTODO:** 33 pacientes con cáncer de mama, Luminales A y B estadios I - II, usando el pequeño espécimen del tumor, se realiza estudio histológico, inmunohistoquímica y *Oncotype*. **RESULTADOS:** Muestra suficiente para realizar *Oncotype* en 94 %. 61 % fueron bajo riesgo, 26 % riesgo intermedio, 16 % alto riesgo. Si se hubiese escogido tratamiento de acuerdo al carácter clínico-patológico del tumor, 61 % hubiese recibido quimioterapia, 39 % hormonoterapia, con resultado del *Oncotype*, solo 32 % de pacientes recibieron quimioterapia y 55 % hormonoterapia. 1 % con tumores T1 a-b, Luminales A y score de recurrencia bajo fueron operadas y colocadas en hormonoterapia adyuvante. **CONCLUSIÓN:** A pesar de que la cantidad de tumor obtenida con biopsia con aguja gruesa es pequeña, fue suficiente para en 94 % realizar histología, inmunohistoquímica y *Oncotype* y de acuerdo al score de recurrencia obtenido, seleccionar tratamiento neoadyuvante con hormonas o quimioterapia más específico con menor morbilidad. El tratamiento neoadyuvante se presenta como única herramienta capaz para proporcionar conocimiento del perfil genético, mutaciones antes y después del tratamiento, así como del grado de enfermedad residual del tumor que no respondió a ese tratamiento, esto es fundamental para identificación de grupos de mayor riesgo y desarrollo de tratamientos blanco. La realización de una prueba genética desde esta pequeña cantidad de tumor antes de tratar es importante.

PALABRAS CLAVE: *Oncotype DX*, aguja gruesa, inmunohistoquímica, tratamiento, neoadyuvante.

SUMMARY

OBJECTIVE: Our experience in implementing *Oncotype* from the amount of tumor obtained by ultrasound-guided core biopsy. **METHODS:** 33 patients with breast cancer, luminal A and B stages I-II, in which the small specimen using tumor histology, immunohistochemistry and *Oncotype* was performed. **RESULTS:** The sample was enough to make the *Oncotype* in 94 %. 61 % were at low risk, 26 % medium and 16 % high risk. If he had chosen the treatment according to clinical and tumor pathological character, 61 % had received chemotherapy and hormone therapy 39 %, but considering the results of *Oncotype*, only 32 % of the patients received chemotherapy and 55 % hormonal therapy. 13 % of patients with T1 tumors a-b, luminal A and a score of low recurrence, were operated and placed in adjuvant hormone therapy. **CONCLUSION:** Although the number of tumor obtained from a thick needle biopsy is small, was enough to make 94 % histology, immunohistochemistry and *Oncotype*, obtained according to recurrence score, select neoadjuvant with hormones or chemotherapy more specific and less morbidity. The neoadjuvant treatment is presented as the only tool able to provide an understanding of the genetic profile and mutations before and after treatment, and the degree of residual tumor disease that did not respond to this treatment and this is fundamental to identify risk groups and development more specific treatments. Performing a genetic test from this small amount of tumor before treating is very important.

KEY WORDS: *Oncotype DX*, core biopsy, immunohistochemistry, treatment, neoadjuvant.

Recibido: 31/10/2015 Revisado: 03/11/2015

Aceptado para publicación: 15/12/2015

Correspondencia: Dr. Jorge Uribe. Clínica de Mamas

de Barquisimeto. Calle 5 s/n. Urb. Del Este,

Barquisimeto. Tel: 04145335593. E-mail: jorgeuribe@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La era pos-genómica ha colocado la investigación sobre el cáncer de la glándula mamaria como uno de los aspectos más revolucionarios de la historia de la medicina y de la mastología en particular. Tratamos ahora una multi-enfermedad donde la identificación de los genes y las mutaciones, que se relacionan con ella, son de especial importancia para el tratamiento ⁽¹⁾. Las plataformas genéticas (*Oncotype DX*, *Mammaprint*, *Pam50*, entre otras) cumplen de manera general el objetivo, de identificar el perfil genético del tumor. El *Oncotype* en particular, define grupos de riesgo bajo, intermedio o alto, que se van a beneficiar de un tratamiento hormonal o de quimioterapia, dependiendo precisamente del riesgo reportado por la prueba ⁽²⁾.

Adicional a la utilización de las plataformas genéticas, una de las conclusiones más importantes de los Congresos de *St Gallent* 2013 y 2015 fue la recomendación de utilizar el resultado de la inmunohistoquímica (IHQ) como una aproximación útil para la aplicación clínica, identificación genética y clasificación molecular de la enfermedad maligna de la glándula mamaria ⁽³⁾.

El tratamiento sistémico de la enfermedad, va de manera progresiva cambiando de administrarlo posterior a la cirugía, en la forma adyuvante, a darlo previamente a ella, en lo que se denomina tratamiento neoadyuvante (TNA) ⁽¹⁾.

En la presente investigación se utilizan los resultados de la histología, IHQ y el *Oncotype*, mediante la pequeña muestra del tumor, obtenida con aguja gruesa, para identificar la mejor modalidad de tratamiento neoadyuvante en las pacientes, portadoras de tumores Luminales A y B.

Uno de los aspectos que más se cuestiona en este momento sobre la utilización de las

plataformas genéticas posterior a la cirugía, con la consecuente administración del tratamiento en la forma adyuvante, es que la identificación de las características genéticas del tumor, se realiza después de su extirpación, cuando ni las características iniciales de los genes son conocidas, ni tampoco se podrá conocer, las mutaciones que en esos genes se produzcan como consecuencia del tratamiento. Hecho así, recibirá entonces la paciente un tratamiento sistémico sin tener la posibilidad de evaluar el efecto de este tratamiento sobre el tumor y en consecuencia sobre la enfermedad sistémica, exponiéndola al riesgo que el tratamiento adyuvante seleccionado, ya sea la terapia hormonal o la quimioterapia, no sea completamente efectivo para esa enfermedad sistémica, situación que comprometerá de manera definitiva la vida de la paciente. Este aspecto del problema es de particular significación, en aquellas pacientes, que cuando son tratadas con la modalidad neoadyuvante, tienen en la patología definitiva posterior a la cirugía, una enfermedad residual importante, tanto en el tumor primario como en los ganglios axilares. Estas pacientes con una importante enfermedad residual, nunca serán identificadas, cuando el tumor es extirpado inicialmente y el tratamiento sistémico administrado en forma adyuvante ⁽⁴⁻⁶⁾.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el impacto del resultado del *Oncotype DX* obtenido mediante biopsia con aguja gruesa, en el tratamiento neoadyuvante de las pacientes con cáncer de mama.

Objetivos específicos

Evaluar la factibilidad que, desde la pequeña cantidad de tumor obtenida mediante el uso de una biopsia con aguja gruesa, sea posible realizar el *Oncotype DX*.

Caracterizar la muestra de acuerdo al ER utilizando la plataforma genética *Oncotype*.

A manera de control de calidad de nuestros

resultados de IHQ, compararlos con los del *Oncotype*.

MÉTODO

El estudio es un ensayo clínico controlado. Hasta la fecha se reportan 33 pacientes en las cuales se tiene información de las características genéticas de su tumor y en las que se decidió una opción terapéutica entre hormonoterapia y quimioterapia de manera neoadyuvante de acuerdo al escore de recurrencia (ER) del *Oncotype DX*. En todas las pacientes el diagnóstico histológico (DH), IHQ y *Oncotype*, del tumor primario, se realiza de la pequeña muestra de tumor obtenida mediante una biopsia con aguja gruesa, calibre 12 guiada por ultrasonido.

En el grupo de pacientes receptores de hormona positivos Her2 negativo, grupo Luminales A y B, se explica a la paciente la posibilidad, objetivos y beneficios de realizar la prueba de *Oncotype*. El resultado del *Oncotype* es analizado de acuerdo al ER, donde un valor por debajo de 18 es considerado bajo, entre 19 y 29 intermedio y alto por encima de 30.

Los tumores con valores inferiores a 18 en el ER, son tributarios de hormonoterapia y no se benefician de la quimioterapia y por el contrario con un RS superior 30, son beneficiados con el tratamiento de quimioterapia y no del tratamiento hormonal. En las pacientes con ER intermedio entre 19 y 29, se revisan, las características clínico-patológicas del tumor, así como las características de los valores de la IHQ y se decide el tratamiento más adecuado a cada caso.

Las pacientes en las cuales se ha identificado un ER bajo, tumores Luminales A (LA) y con tamaños T1a o T1b, son operados como primera estrategia terapéutica. En las pacientes que no son operadas, se les planifica ingresar en las opciones terapéuticas neoadyuvante siguientes

de acuerdo al ER:

Tratamiento con quimioterapia cuando el ER es alto

Tratamiento con hormonas cuando el ER es bajo.

Las pacientes posmenopáusicas son incluidas dentro del protocolo para tumores Luminales B (LB) tratadas con inhibidores de aromataasa (IA). En las pacientes premenopáusicas no habiendo una clara indicación de la utilidad de la terapia hormonal neoadyuvante, se analiza con oncología médica y de acuerdo al carácter histológico de agresividad del tumor, se decide el tipo de tratamiento.

En las pacientes de ER intermedio, la decisión del tratamiento entre las opciones hormonales o quimioterapia, se toma de acuerdo a las características clínico-patológicas e IHQ del tumor. En este particular un bajo tenor de receptores de estrógeno y alto índice de Ki67 orientaran al tratamiento de quimioterapia, caso contrario se usa hormonoterapia.

RESULTADOS

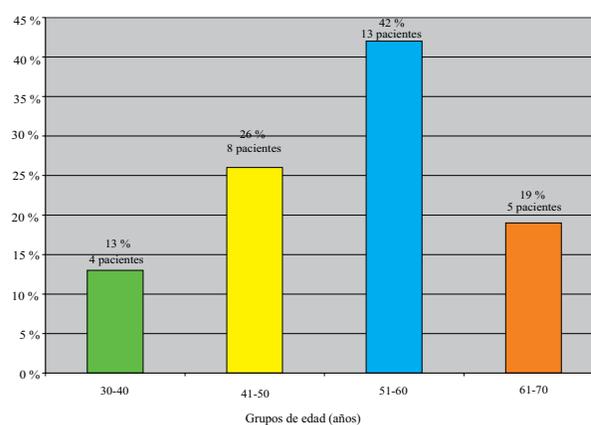


Figura 1. Edad de las pacientes en estudio.

El grupo prevalente de edad con un 42 % está entre los 51 y 60 años. Nótese como un 13 % de las pacientes están en el grupo etario menor de 40 años.

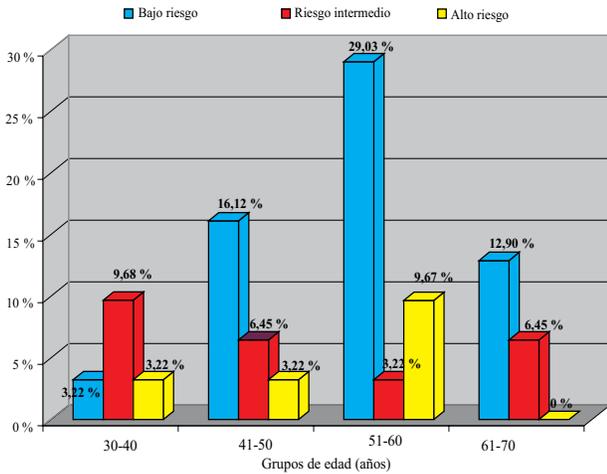


Figura 2. Distribución de la muestra de acuerdo con la edad y el ER obtenido por *Oncotype DX*.

Entre los 51-60 años se encuentra la mayor proporción de ER bajo y alto con un 29,03 % y 9,67 % respectivamente. Excepto en las pacientes mayores de 61 años, en todos los demás grupos hay pacientes con ER alto.

La muestra fue suficiente para realizar el estudio en un 94 % de las tomas. El 61 % de las pacientes se colocan dentro del grupo de ER bajo, un 16 % alto y un 23 % intermedio.

Se aprecia una 90,32 % de coincidencia en los resultados entre los marcadores moleculares RE, RP reportados por la IHQ y el *Oncotype DX* y 9,68 % de diferencia, y para el Her2neu la coincidencia fue de 93,50 % y la diferencia de un 6,50 %.

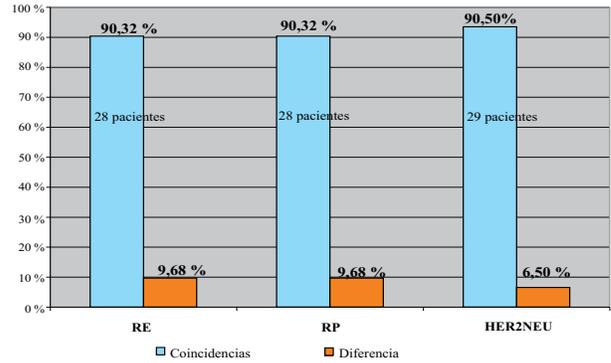


Figura 3. Coincidencia en los resultados entre los marcadores moleculares de RE, RP, Her2neu entre IHQ Y *Oncotype*.

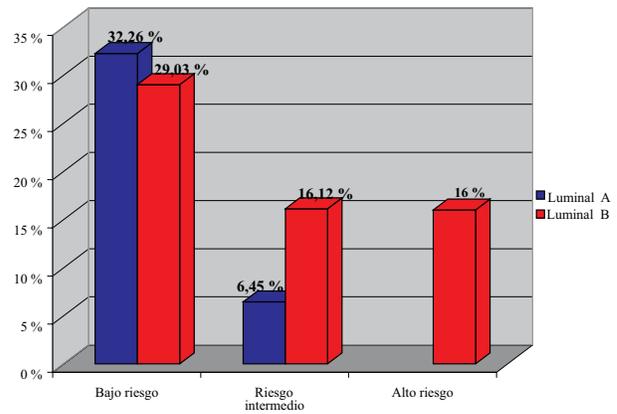


Figura 4. Distribución del riesgo de acuerdo a la clasificación molecular obtenido por inmunohistoquímica de las pacientes del estudio.

Los tumores Luminales A presentan una mayor frecuencia de ER bajo que los Luminales B, 32,26 % vs. 29,03 %. Por el contrario el ER alto se encuentra más frecuentemente, con un 13 % en los tumores Luminales B, no hay ER alto en los tumores LAs. El ER intermedio lo encontramos con un 16,12 % en los Luminales B y 6,45 % en los A.

Cuadro1. Comparación de los resultados de los marcadores moleculares de las pacientes del estudio reportados por la inmunohistoquímica y por el *Oncotype DX*.

	RE		RP		Her2neu	
	IHQ %	<i>Oncotype</i>	IHQ %	<i>Oncotype</i>	IHQ	<i>Oncotype</i>
1	60 (+)	9,1 (+)	60 (+)	9,6 (+)	Neg	8,4 (-)
2	60 (+)	8,1 (+)	60 (+)	6,8 (+)	Neg	9 (-)
3	60 (+)	11,3 (+)	Neg	5,2 (-)	Neg	10,9 (eq)
4	80 (+)	10,5 (+)	80 (+)	7,9 (+)	Neg	(9-)
5	90 (+)	12 (+)	10 (+)	7,1 (+)	Neg	10,2 (-)
6	60 (+)	8,8 (+)	60 (+)	9,1 (+)	Neg	9,1 (-)
7	60 (+)	8,4 (+)	60 (+)	7,9 (+)	Neg	9,9 (-)
8	80 (+)	11,2 (+)	40 (+)	7,2 (+)	Neg	9,6 (-)
9	80 (+)	10,7 (+)	80 (+)	7,8 (+)	Neg	9,5 (-)
10	80 (+)	9,4 (+)	80 (+)	7,7 (+)	Neg	8,6 (-)
11	80 (+)	8,5 (+)	80 (+)	8,9 (+)	Neg	8,3 (-)
12	40 (+)	10,3 (+)	30 (+)	7,6 (+)	Neg	9 (-)
13	60 (+)	8 (+)	60 (+)	9 (+)	Neg	10 (-)
14	60 (+)	9,3 (+)	60 (+)	7,5 (+)	Neg	7,9 (-)
15	Neg	7,9 (+)	60 (+)	7,6 (+)	Pos (3+)	8,8 (-)
	RE		RP		Her2neu	
	IHQ %	<i>Oncotype</i>	IHQ %	<i>Oncotype</i>	IHQ	<i>Oncotype</i>
16	60 (+)	11,0 (+)	60 (+)	7,3 (+)	Beg	9,9 (-)
17	60 (+)	8,6 (+)	60 (+)	8,8 (+)	Neg	8,7 (-)
18	80 (+)	9,2 (+)	40 (+)	6,5 (+)	Neg	8,4 (-)
19	80 (+)	11,6 (+)	80 (+)	9,7 (+)	Neg	9,9 (-)
20	60 (+)	9,6 (+)	60 (+)	8,3 (+)	Neg	10,0 (-)
21	80 (+)	10,6 (+)	Neg	5,8 (+)	Neg	8,8 (-)
22	60 (+)	8,8 (+)	60 (+)	7,3 (+)	Pos (3+)	8,6 (-)
23	80 (+)	11,4 (+)	80 (+)	8,0 (+)	Neg	10,5 (-)
24	80 (+)	11,4 (+)	80 (+)	7,0 (+)	Neg	9,3 (-)
25	80 (+)	9,0 (+)	80 (+)	9,2 (+)	Neg	8,7 (-)
26	80 (+)	10,2 (+)	80 (+)	10,0 (+)	Neg	10,0 (-)
27	10 (+)	5,2 (-)	10 (+)	3,8 (-)	Neg	9,7 (-)
28	80 (+)	9,7 (+)	20 (+)	4,7 (-)	Neg	9,7 (-)
29	60 (+)	11,5 (+)	60 (+)	7,3 (+)	Neg	8,8 (-)
30	Neg	8,6 (+)	Neg	5,2 (-)	Neg	8,3 (-)
31	60 (+)	8,7 (+)	60 (+)	7,0 (+)	Neg	7,6 (-)

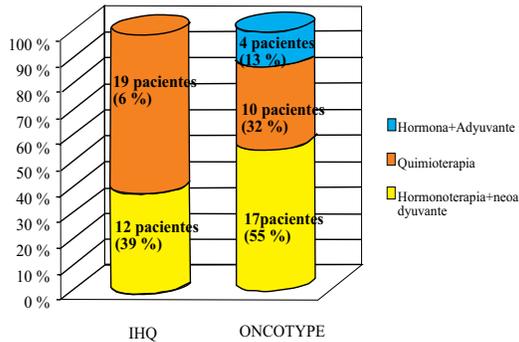


Figura 5. Comparación de los tipos de tratamiento con y sin la consideración del resultado del *Oncotype DX*.

Si solo se hubiera considerado el carácter clínico-patológico un 61 % de las pacientes hubiesen recibido quimioterapia y solo un 39 % hormonoterapia, al considerar los resultados del *Oncotype*, disminuyó a 32 % quienes recibieron quimioterapia y ascendió a 55 % las pacientes que recibieron hormonoterapia.

La presencia de un conocimiento del ER por *Oncotype DX*, proporcionó la posibilidad de tratar finalmente un 55 % de las pacientes con hormonoterapia neoadyuvante, solo un 32 % con quimioterapia y en 13 % las pacientes fueron operadas recibiendo hormonoterapia adyuvante.

DISCUSIÓN

En la actualidad no debe haber dudas sobre el criterio de que el cáncer de mama es una multi-enfermedad y la identificación del genoma humano ha permitido tener un conocimiento más adecuado de la complejidad del perfil genético de este tumor y esto ha emergido como una poderosa herramienta para determinar las características de comportamiento y pronóstico de los diferentes

tipos del tumor, de manera que el conocimiento de esas características es fundamental. Ha sido plenamente aceptada, la utilidad de las plataformas genéticas para la identificación de estas características genéticas del tumor y la definición más adecuada de tratamientos y grupos de riesgo⁽⁷⁾.

El *Oncotype DX*, es una de estas plataformas genéticas que ofrece la industria médica y la prueba ha sido validada mediante el análisis retrospectivo con los protocolos NSABP 14 y 20^(8,9) permite entonces definir de manera adecuada el tipo de tratamiento hormonal o quimioterapia en las pacientes. Ha demostrado claramente la ausencia de beneficio con la utilización de quimioterapia en las pacientes de ER bajo, así como claro beneficio en las pacientes con la utilización de la quimioterapia, cuando el ER es alto. Para las pacientes colocadas en el grupo de ER intermedio, se impone el criterio clínico al analizar las características, clínico-patológicas del tumor, así como el grado de expresión de receptores de estrógeno y Ki67, para decidir entre hormonas y quimioterapia.

Son muchas las consideraciones actuales que justifican el uso del tratamiento neoadyuvante sobre el adyuvante^(9,10). Se ha argumentado cuales serían los propósitos de un tratamiento neoadyuvante con hormonas en pacientes con tumores Luminales⁽¹¹⁾, aumentar la cirugía preservadora, conocer de la sensibilidad a las hormonas, predecir el pronóstico, definir la utilidad de los tratamientos hormonales, una mejor selección de las pacientes que se beneficiarían de la quimioterapia, conocer los cambios en biomarcadores como receptores de estrógeno (RE) y Ki67, obtener respuestas patológicas completas (RPC), decidir duración del tratamiento hormonal.

La votación del panel de expertos en el congreso de Kyoto⁽¹⁰⁾ mostró que un 95 % de los asistentes consideran adecuado el tratamiento hormonal. Un 84 % que el propósito sería

determinar la sensibilidad al tratamiento. Una mayoría se abstuvo cuando se preguntó si los índices de proliferación sería un factor determinante para decidir este tratamiento, pero la mayoría opinó que una disminución del valor porcentual del Ki67 sería una clara evidencia de sensibilidad al tratamiento. Un aspecto importante del consenso señala que es fundamental para evaluar la respuesta tumoral, la determinación mediante el uso de la ecografía, de la disminución volumétrica del tamaño del tumor.

En el presente trabajo, la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento, se realiza mediante la determinación ecográfica del volumen tumoral y la determinación de la disminución del valor porcentual del Ki67, al mes de tratamiento y en la pieza operatoria.

El enfoque de los resultados se fundamentan en dos de las estrategias que cada día han ganado más terreno en el manejo racional y adecuado del cáncer de mama, una es la utilización de la plataforma genética *Oncotype DX* para decidir entre hormonoterapia y quimioterapia de acuerdo al resultado del ER y otra, la propia experiencia en la utilización de la neoadyuvancia con hormonas o quimioterapia como opción terapéutica inicial ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

La distribución de los grupos de riesgo en las pacientes estudiadas, mostró que un 61 % tuvieron bajo riesgo, un 23 % intermedio y un 16 % alto. Estos resultados permitieron la selección de tratamientos de quimioterapia para las pacientes con ER alto y hormonoterapia para los de ER bajo. En las pacientes con ER intermedio, características como alto grado, invasión linfo-vascular presente, Ki67 elevado, baja concentración de receptores hormonales, orientó el tratamiento hacia la quimioterapia, caso contrario, las pacientes recibieron tratamiento con hormonas. Con un 42 % el grupo etario entre 51 y 60 años es el que presentó con más frecuencia la enfermedad. La estadística general del cáncer de mama en nuestro país, presenta la

mayor incidencia de la enfermedad después de los 50 años, sin embargo, se ha observado una clara tendencia a que la enfermedad se presente en mujeres más jóvenes, en nuestro trabajo un 13 % de las pacientes se encuentra en el grupo etario entre 30 y 40 años. Llama la atención como la posibilidad de tener un ER alto se presenta en todos los grupos, excepto en mujeres mayores de 61 años, es una información importante a considerar en cuanto a la necesidad de indicar la prueba *Oncotype*, en pacientes de este grupo etario, que adicionalmente presenta características histológicas e inmunohistoquímicas de buen pronóstico, como buen grado de diferenciación y alto porcentaje de receptores hormonales, baja expresión del Ki67 y ausencia de invasión linfo vascular, por ejemplo. A diferencia de lo que tradicionalmente ha manejado la comunidad médica mastológica, no todas las pacientes jóvenes son de alto riesgo tributarias de tratamiento de quimioterapia o las de mayor edad con menor riesgo se benefician más del tratamiento hormonal, vemos como en el grupo de mujeres más jóvenes, un 3,22 % presentan RS bajo, y recibieron tratamiento hormonal, sin embargo, debemos apreciar, como en general la distribución de diferentes resultados de ER fue variada en todos los grupos de edad, excepto, al menos en nuestra serie, en el grupo de más de 61 años, donde no hubo ER alto.

Aunque con poca frecuencia, ha sido reportada la posibilidad de que con aguja gruesa se pueda obtener muestra del tumor para su estudio⁽¹²⁾. Uno de los aspectos más resaltantes del trabajo, fue observar como en un 94 %, la pequeña muestra de tumor obtenida mediante una biopsia con aguja gruesa, fue suficiente para obtener una cantidad de material adecuado para la realización del diagnóstico histológico de la enfermedad, conocer las características moleculares que nos aporta la IHQ, pero además identificar el ER del tumor de acuerdo al resultado del *Oncotype*.

La posibilidad de tener toda esta información

antes de que el tumor reciba algún tratamiento, representa un posicionamiento muy importante en el conocimiento de la enfermedad y en el manejo inicial de las pacientes. Será un procedimiento ciertamente muy inadecuado, realizar el diagnóstico histológico, en inmunohistoquímica y la realización de plataformas genéticas, mediante el estudio del tumor en su totalidad, extraído mediante una biopsia quirúrgica abierta en pabellón y con biopsia intra-operatorias o por congelación.

La mastología moderna ofrece a sus especialistas, la posibilidad de dar a las pacientes diferentes modalidades de tratamiento neoadyuvante, antes de la extirpación del tumor. Esta modalidad de tratamiento inicial, antes de la extirpación del tumor, ha sido aceptada como opción valedera de tratamientos en las pacientes con enfermedad metastásica o no y esta será sin duda, la forma de tratar la enfermedad en cualquier estadio, incluso en los tumores más pequeños, si se considera que lesiones tan tempranas como el cáncer in situ o lesiones de aparente bajo riesgo, T1a-b, estos grupos no tienen siempre un 100 % de curación.

La estrategia neoadyuvante, cada día gana mayor aceptación y es percibida en la actualidad como una plataforma de investigación, donde los verdaderos efectos biológicos de los tratamientos oncológicos, pueden ser delineados. El valor pronóstico y predictivo de los marcadores biológicos puede ser identificado y en consecuencia, permitirá desarrollar nuevos tratamientos blanco de una manera mucho más rápida que en la conducta adyuvante, para la cual es necesaria esperar muchos años de manera que conozcamos sus resultados y el verdadero efecto sobre el tumor y la posibilidad de curar a las pacientes ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

En los protocolos de terapia neoadyuvante, se considera que criterios de valoración indirectos, como la respuesta patológica completa, pueden predecir los resultados clínicos a largo plazo.

Igualmente, es de suma importancia, el esfuerzo que se realiza en este momento, en la mayoría de estos protocolos, en la identificación de las modificaciones de los perfiles moleculares del tumor, pero para esto, es necesaria la identificación y comparación de esos perfiles moleculares, antes y después del tratamiento ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Esta conducta moderna en el tratamiento e investigación del cáncer de la mama, permitirá identificar drogas blanco, más específicas, para aquellas infortunadas pacientes, que después del tratamiento neoadyuvante, presentan en la patología final, una significativa enfermedad residual en el tumor primario y los ganglios, que evidentemente no tuvo una buena respuesta al tratamiento y es portadora de una importante enfermedad sistémica.

Las conclusiones de la reunión de *St. Gallen* 2011 señalaron que los resultados de la IHQ, ante la imposibilidad de usar una plataforma genética, tenían una aplicación clínica incuestionable en la clasificación molecular del cáncer de mama y que tenían una aproximación aceptable a los resultados de las plataformas genéticas, sin embargo, las limitantes descritas para la IHQ, es la inconsistencia de los resultados entre diferentes laboratorios, dada la circunstancia de ser una prueba operador dependiente. Cuando en nuestro estudio, comparamos los resultados de la IHQ y el *Oncotype*, encontramos una coincidencia del 90,32 % en RE y RP y de un 93,50 % en los Her2, esto aporta un grado de confiabilidad importante con nuestros resultados de IHQ, obtenidos mediante el análisis de una pequeña muestra del tumor, tomada con aguja gruesa. Las decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama, en base a los resultados de una prueba de laboratorio como la IHQ, deben estar respaldadas por una importante confiabilidad en estos resultados, la integridad de las pacientes puede colocarse en riesgo, si no se administran tratamientos específicos y efectivos, como consecuencia de un resultado erróneo en

lo que el laboratorio informa. Considérese por ejemplo lo que sucedería a una paciente que no recibiera el anticuerpo monoclonal Herceptin, porque la expresión del oncogenHer2Neu por inadecuada realización o interpretación, no es reportado como presente.

Al relacionar el ER con la clasificación molecular de los tumores Luminales A (LA) o B (LB) obtenida por la IHQ observamos que hay una mayor prevalencia de tumores de ER bajo en el grupo de tumores LA con 32,26 % y 29,03 % en los LB, esto tiene una clara correspondencia con el mejor pronóstico referido a los LA. En los tumores de riesgo intermedio vemos ahora, como comienza a predominar el LB con un 16,12 % sobre el 6,45 % de los LA, corresponde igualmente este resultado, con el reportado peor pronóstico de los LB. Esto queda confirmado cuando solo conseguimos tumores de ER elevado, con un 13 %, en los LB.

Paik S y col., y otros autores, han reportado las variables en cuanto a la interpretación y utilidad del *Oncotype*,⁽²¹⁻²⁵⁾ donde no necesariamente los tumores de mayor grado histológico tienen ER más elevado, cuando se comparó el comportamiento del grado histológico y el Ki67 con el RS-gráfico, no se pudo ver en los resultados obtenidos, una correspondencia del grado tumoral alto o bajo con el ER igualmente alto o bajo y en algunos tumores hay una elevada expresión porcentual del Ki67 a pesar de tratarse de tumores con ER bajo. Igualmente Paik S, en su trabajo, hace una referencia a los diferentes grado de expresión de ER y el tamaño tumoral, reporta que hasta un 16 % de los tumores menores de 1 cm (T1 a-b) pueden tener un ER alto y que por el contrario un 46 % de tumores mayores de 4 cm tienen un ER bajo. En los resultados obtenidos tenemos que 6 % son tumores T0, 9,67 % T1 y 32 % T2.

Cuando se consideran los resultados del *OncotypeDX* para seleccionar la opción terapéutica adyuvante, se modifica substancialmente el

tratamiento que finalmente reciben las pacientes, así se ha reportado que los oncólogos médicos cambiaron la opción de tratamiento en un 31,5 % y este cambio fue más a menudo en el sentido que la paciente no necesita quimioterapia, igualmente se ha reportado una disminución de un 50 % del uso de la quimioterapia. La experiencia del impacto que los resultados del *Oncotype* tienen en las decisiones que se toman en cuanto a los tratamientos de las pacientes con cáncer de mama ha sido ampliamente reportada⁽²⁶⁻³⁷⁾.

En el presente trabajo vemos de manera similar el impacto que el resultado del *Oncotype* ejerce sobre la manera como finalmente fueron tratadas las pacientes, cuando observamos que de acuerdo a las indicaciones tradicionales del tratamiento sistémico basado en las características clínico-patológicas e IHQ del tumor, tales como la edad, tamaño, grado de diferenciación, invasión linfocascular, estatus de la axila y la información de la clasificación molecular por inmunohistoquímica, para decidir el tratamiento de quimioterapia, un 61 % de las pacientes hubieran recibido este tratamiento y solo un 39 % hormonas. Pero cuando se consideró el ER, las decisiones cambiaron substancialmente de manera que un 55 % de las pacientes fueron tratadas con hormonoterapia neoadyuvante y solo un 32 % con quimioterapia. Hay un beneficio real de un 29 % de las pacientes, a las cuales se les evitó quimioterapia.

Además, en 4 de las 31 pacientes, un 13 %, se decidió intervenirlas como primera opción de tratamiento, después de conocer que su ER era bajo y que los tumores sub-clínicos, eran además tumores LA con un tamaño máximo hasta los 10 mm (T1 a y b), se consideró que en virtud de su bajo riesgo, no había una justificación de tratamiento neoadyuvante. A la luz de haber una clara indicación de este trabajo en este grupo, esas pacientes después de la cirugía recibieron tratamiento adyuvante con hormonas.

En la actualidad son muchos los argumentos

que inducen a pensar que la neoadyuvancia en cáncer de mama será la opción más utilizada por los oncólogos médicos. Los doctores Prowell T y Pazdur R⁽¹⁾, este último director de la sección de hematología y productos oncológicos de la *FDA*, hace unas muy relevantes afirmaciones, cuando menciona que “La *FDA* puede acelerar la ayuda económica para trabajos de investigación, pero en la base la confirmación de resultados positivos”. Es precisamente un resultado positivo en neoadyuvancia, la obtención de una respuesta patológica completa del tumor después de la quimioterapia y antes de la cirugía.

Reafirma la importancia del tratamiento neoadyuvante los resultados del meta-análisis reportados por Cortázar P⁽⁴⁾ en el recién finalizado congreso de *St Gallen*, sobre el efecto de la respuesta patológica completa (RPC) en cáncer de mama después de quimioterapia neoadyuvante. Se trata de una revisión de 13 000 pacientes en las cuales aquellas que obtuvieron una respuesta patológica completa, presentaron mejor sobrevida, al compararlos con aquellos que no lo hicieron. La utilización entonces de una RPC en las bases de la información genética de los tumores considerados de alto riesgo RE (-), Her2Neu (+), triple negativos, es de fundamental importancia pronóstica, considerando además que en aquellas pacientes donde no se obtiene una RPC, se abren líneas de investigación para destruir aquellas lesiones resistentes al tratamiento neoadyuvante inicial y que finalmente incrementan la recurrencia.

El tratamiento neoadyuvante tiene además la ventaja de reducir tiempo, costos y números de estudios necesarios para llegar la conclusión de que un medicamento determinado es efectivo contra la enfermedad. Parece ahora, que una de las justificaciones iniciales para el uso de la modalidad neoadyuvante, como lo fue la mayor frecuencia en las cuales los cirujanos podrían realizar una cirugía preservadora, es un mínimo beneficio cuando se entiende que no es

precisamente la recurrencia local, lo que tiene mayor posibilidad de comprometer la vida de una paciente tratada con cáncer de mama, sino que por el contrario lo es la enfermedad sistémica que no responde al tratamiento adyuvante y que no habrá manera de identificarla, cuantificarla o analizarla. En términos generales la estrategia adyuvante, además de exponer a la paciente a tratamientos inefectivos, le agrega la opción de sufrir la morbi-mortalidad del tratamiento de quimioterapia.

Esta manera de manejar las etapas diagnósticas de las complejas características del cáncer de mama, coloca sin duda alguna al médico, ante la posibilidad de escoger los tratamientos más efectivos y que son evaluados en su efecto de manera más precisa, pero que además en las pacientes incrementen la posibilidad de curarse de la enfermedad.

Aunque la cifra de pacientes es pequeña, los resultados del estudio son importantes y permitiría dar una aplicación clínica a los mismos. La pequeña cantidad de tumor obtenido por la biopsia con aguja gruesa, fue suficiente en un 100 % para la IHQ y la valoración histológica del tumor, en un 94 % adecuada para realizar el *Oncotype DX*. Además significativo, fue el hecho de que en un 90,32 %, hubo coincidencia entre IHQ y *Oncotype* y los marcadores tumorales, RE, RP y los Her2Neu con un 93,50 % obtenido por la IHQ, esto agrega un factor de confiabilidad muy importante a los resultados generales de las pruebas de laboratorio que realizamos.

El resultado del *Oncotype DX* modificó de manera significativa, las estrategias del tratamiento, así observamos como de un 61 % de las pacientes que hubiesen recibido quimioterapia de acuerdo con las recomendaciones de los oncólogos médicos, si solo se consideraran las tradicionales características clínico-patológicas del tumor, finalmente solo un 32 % recibió este tratamiento de acuerdo al resultado de RS alto. Por otra parte solo un 39 % de las pacientes

hubiese recibido tratamiento hormonal, pero al considerar el resultado del *Oncotype DX*, el porcentaje aumentó a 55 %. En un 13 %, el tratamiento inicial fue quirúrgico, en virtud a que esos tumores fueron T1a y T1b, con un RS bajo y clasificados como LA, estos pacientes operados inicialmente, fueron tratados con hormonoterapia adyuvante de acuerdo con su RS bajo.

En síntesis, se presentan resultados donde las estrategias del uso del *Oncotype DX* y de la neoadyuvancia, se corresponden con lo que actualmente se plantea en los escenarios mastológicos internacionales, como lo imperativo para el propio beneficio de las pacientes y sus médicos tratantes y que deben ser tomadas en cuenta, si lo que se desea es la utilización de los recursos para diagnóstico del tumor, que no solo consideren los tradicionales clínico-patológicos, sino el genético y que conduzca a estrategias terapéuticas basadas en los resultados de esos diagnósticos. Todo con el claro objetivo de incrementar la curación de las pacientes y disminuir la morbi-mortalidad de tratamientos, en oportunidades innecesarias.

La era pos-genómica nos obliga a considerar los cambios en los genes y las mutaciones de un cáncer de mama después del tratamiento y eso pasa por el conocimiento de estas características antes del tratamiento y allí está la importancia de realizar IHQ y *Oncotype* y de tratarlos antes de la cirugía, para así saber en la biopsia definitiva que tan importante fue el efecto del tratamiento sobre el tumor, para que cuando no lo sea, en virtud de la importancia de la enfermedad residual, se reconozcan esos grupos y se posibilite la oportunidad de desarrollar nuevos tratamientos blandos.

REFERENCIAS

1. Prowell TM, Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 28;366(26):2438-2444.
2. McVeigh TP, Hughes LM, Miller N, Sheehan M, Keane M, Sweeney KJ, et al. The impact of *Oncotype DX* testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral center. *Eur J Cancer*. 2014;50(16):2763-2770.
3. Gnant M, Harbeck N, Thomssen CH. St. Gallen 2011. *Breast Care (Basel) Breast Care (Basel)*. 2011;(2):136-141.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172.
5. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-4422.
6. Symmans W, Caimiao W, Gould R, Ya Zhang, Hunt KH, Buchholz TA, et al. Long-term prognostic value of residual cancer burden (RCB) classification following neoadjuvant chemotherapy San Antonio, TX: San Antonio Breast Cancer Symposium 2013. [Abstract S6-02].
7. Hindorf LA, Gillanders EM, Manolio TA. Genetic architecture of cancer and other complex diseases: Lessons learned and future directions. *Carcinogenesis*. 2011;32(7):945-954.
8. Mamounas EP. NSABP Breast Cancer Clinical Trials: Recent results and future directions. *Clin Med Res*. 2003;1(4):309-326.
9. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726-3734.
10. Presurgical Treatment of luminal type breast cancer. *Breast Cancer Consensus Kyoto, Japan*, 2011.
11. Motamedolshariati M, Memar B, Aliakbaian M, Shakeri MT, Samadi M, Jangjoo A. Accuracy of prognostic and predictive markers in core needle breast biopsies compared with excisional specimens. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(2):107-110.
12. Jabbour MN, Massad CY, Boulos FI. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:29-37.
13. Zhang N, Moran MS, Huo Q, Haffty BG, Yang Q. The hormonal receptor status in breast cancer can be altered by neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis.

- Cancer Invest. 2011;29(9):594-598.
14. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post-neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1380-1388.
 15. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):53-68.
 16. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015;26(1):75-80.
 17. [No author's list]. Residual cancer burden calculator and associated documents [Guide for measuring cancer cellularity, examples of gross & microscopic evaluation, pathology protocol for macroscopic and microscopic assessment of RCB]. Texas: Cancer Center. Disponible en: URL: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.
 18. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1280-1291.
 19. Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC, et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: A comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(8):1074-1082.
 20. Cobleigh MA, Tabesh B, Bitterman P, Baker J, Cronin M, Liu ML, et al. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes. *Clin Cancer Res.* 2005;11(24 Pt 1):8623-8631.
 21. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-2826.
 22. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, 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.
 23. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype DX breast cancer assay in clinical practice: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;14(1):13-22.
 24. Siegelmann-Danieli N, Silverman B, Zick A, Beit-Or A, Katzir I, Porath A, et al. The impact of the Oncotype DX recurrence score on treatment decisions and clinical outcomes in patients with early breast cancer: The Maccabi healthcare services experience with a unified testing policy. *Ecancermedicallscience.* 2013;7:380.
 25. de Boer RH, Baker C, Speakman D, Chao CY, Yoshizawa C, Mann GB. The impact of a genomic Assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. *Med J Aust.* 2013;199 (3):205-208.
 26. Holt S, Bertelli G, Humphreys I, Valentine W, Durrani S, Pudney D, et al. A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the UK. *Br J Cancer.* 2013;108:2250-2258.
 27. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1671-1676.
 28. Oratz R, Paul D, Cohn AL, Sedlacek SM. Impact of a commercial reference laboratory test recurrence score on decision making in early-stage breast cancer. *J Oncol Pract.* 2007;3(4):182-186.
 29. Oratz R, Kim B, Chao C, Skrzypczak S, Ory C, Bugarini R, et al. Physician survey of the effect of the 21-gene recurrence score assay results on treatment recommendations for patients with lymph node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract.* 2010;7(2):94-99.
 30. Henry LR, Stojadinovic A, Swain SM, Prindiville S, Cordes R, Soballe PW. The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. *J Surg Oncol.* 2009;99(6):319-323.
 31. Partin JF, Mamounas EP. Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clinic pathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(12):3399-3406.
 32. Asad J, Jacobson AF, Estabrook A, Smith SR, Boolbol SK, Feldman SM, et al. Does Oncotype DX recurrence score affect management of patients with early stage breast cancer? *Am J Surg.* 2008;196(4):527-529.
 33. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-

- gene recurrence score assay and risk of loco regional recurrence in node-negative, estrogen receptor positive breast cancer: Results From NSABPB-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1677-1683.
34. Uribe J, Martínez C, Anzola ML, Febres R, Rodríguez J, Márquez ME, et al. Estrategia en el tratamiento neoadyuvante de tumores Luminales B con inhibidores de aromatasa mediante evaluación del Ki67. *Rev Venez Oncol.* 2014;26(2):70-84.
35. Uribe J, Martínez C, Márquez ME, Menolascino, Febres R. Uso de inhibidores de la aromatasa en el tratamiento primario del cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(1):9-13.
36. Martínez C, Uribe J, Febres R, Menolascino F, Barreto G. Uso de taxanos en neoadyuvancia en cáncer de mama resistente a antraciclinas. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(3):144-151.
37. Barreto G, Uribe J, Márquez ME, Quijada J, Febres R, López P, et al. Quimioterapia de inducción o neoadyuvante en el carcinoma de la mama en estadios II y III: Segunda comunicación. *Rev Venez Oncol.* 2001;13(4):120-136.