

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

·
·

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO ABC

· ·

**Influencia del resultado del Oncotype sobre la decisión
médica de indicar quimioterapia adyuvante en pacientes con
cáncer de mamá del CMABC**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA CONTRERAS RENDÓN

COORDINADOR CLÍNICO DE TESIS

DRA. DANIELLA GÓMEZ PUE

COORDINADOR METODOLÓGICO DE TESIS

DRA. MYRNA SOURAYE GODÍNEZ ENRIQUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. HORACIO SUÁREZ DEL PUERTO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. DANIELLA GÓMEZ PUE

ASESORA CLÍNICA TESIS
GINECO-ONCOLOGÍA Y
TUMORES DE MAMA
CENTRO MÉDICO ABC

DRA. MYRNA S. GODINES ENRIQUEZ

ASESORA METODOLÓGICA
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

DR. FÉLIZ MUÑUZURI ÍÑIGUEZ

JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
CENTRO MÉDICO ABC

DR. HORACIO SUÁREZ DEL PUERTO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD MEDICINA UNAM

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD MEDICINA UNAM

Dedicatoria y Agradecimientos

Para alcanzar un sueño se necesita trabajar permanentemente con disciplina y motivación. Esta tesis representa para mí de manera tangible la culminación de un sueño más.

Quiero agradecer a mis maestros y profesores de la especialidad, no terminaría de nombrarlos, de cada uno aprendí cosas distintas que han forjado en mí bases para ahora reproducirlas en mi práctica profesional.

A mis amigos y compañeros residentes, por el apoyo, el aprendizaje, la compañía de tantas noches, algunas sin dormir y las incontables aventuras dentro de esta familia médica. Me llevo amistades invaluable.

A mis tutoras de tesis, Myrna y Daniela por toda la dirección, empeño, apoyo, por las tardes de trabajo y por toda la enseñanza que me brindaron.

A mi mami Teresita porque desde el primer día en este Hospital se puso “la camiseta conmigo” y vivió cada experiencia buena y mala a mi lado, siempre con un consejo y una mano fiel, eres la mejor .

A mi papi por todo su apoyo, su cariño y todas las bases que me dió para salir adelante, por el ejemplo que es para mí.

A mi hermana que es parte esencial en mí, por todo su cariño, por el soporte que ha sido en mi vida.

A David que es mi pilar y fortaleza, por creer en mí, por su gran amor, por su comprensión y paciencia, por caminar junto a mí y por alcanzar sueños juntos.

ÍNDICE

1.INTRODUCCION.....	8
2.MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA ONCOTYPE.....	10
2.2 ENSAYO CLÍNICO TAILORX.....	16
2.3 SELECCIÓN DEL BLOQUE.....	17
2.4 DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA.....	19
2.5 VALIDEZ ECONÓMICA DE LA PRUEBA.....	20
2.6 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.....	26
2.7 RIESGOS DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.....	28
2.8 FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS.....	31
3.JUSTIFICACIÓN.....	35
4.OBJETIVOS.....	36
4.1 PRIMARIO	
4.2 SECUNDARIO	
5. HIPOTESIS.....	37
5.1 NULA	
5.2 VERDADERA	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
6.1 DISEÑO ESTUDIO.....	37
6.2 CARACTERISTICAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	37
6.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	38
6.4 UNIVERSO.....	38
6.5 LUGAR Y DURACIÓN.....	38
6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	38
6.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	39
6.8 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	39
6.9 TIPO DE MUESTREO.....	39
6.10 VARIABLES INDEPENDIENTES.....	39
6.11 VARIABLES DEPENDIENTES.....	40
6.12 VARIABLES EXPLORATORIAS.....	40
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	42
9. DISCUSIÓN.....	81
10. CONCLUSIONES.....	84
11. BIBLIOGRAFÍA	85

ÍNDICE CUADROS

1. GENES INCLUIDOS EN PRUEBA ONCOTYPE.....	12
2. CARACTERÍSTICAS DE EL POBLACIÓN.....	47
3. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y EDAD.....	50
4. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE E HISTOLOGÍA.....	50
5. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y TIPO CIRUGÍA.....	55
6. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y LADO AFECTADO.....	56
7. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y RECEPTORES HORMONALES.....	57
8. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y HER 2 NEU.....	58
9. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y GRADO HISTOLÓGICO.....	59
10. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y ESTADO GANGLIONAR...	60
11. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y RADIOTERAPIA.....	61
12. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y QUIMIOTERAPIA.....	62
13. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y TIPO QUIMIOTERAPIA.....	63
14. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y ETAPA CLÍNICA.....	64
15. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y TAMAÑO TUMORAL.....	65
16. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y SBR.....	66
17. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y PERMEACIÓN LINFOVASCULAR.....	67
18. DISTRIBUCIÓN ENTRE VARIABLES ONCOTYPE Y KI 67.....	68
19. DECISIÓN DE QUIMIOTERPIA POR TAMAÑO TUMORAL, GANGLIOS RECEPTORES HORMONALES.....	69
20. DECISIÓN DE QUIMIOTERAPIA TOMANDO ONCOTYPE.....	71
21. RIESGO RELATIVO ONCOTYPE.....	73
22. PREVALENCIA ONCOTYPE SEGÚN DIVERSOS AUTORES.....	82

ÍNDICE GRÁFICAS

1. PORCENTAJE EDAD.....	43
2. PORCENTAJE TIPO HISTOLÓGICO.....	44
3. PORCENTAJE GRADO DE ONCOTYPE.....	45
4. PORCENTAJE GRADO HISTOLÓGICO.....	46
5. DECISIÓN QUIMIOTERAPIA TOMANDO EN CUENTA TAMAÑO TUMORAL, GANGLIOS Y RECEPTORES.....	70
6. DECISIÓN QUIMIOTERAPIA CON ONCOTYPE.....	71
7. CURVA ROC.....	75
8. ÀRBOL DE DECISIONES.....	78

ÍNDICE FIGURAS

1. DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL POR GRUPO DE RIESGO.....	13
2. PORTALAMINAS A TEÑIR.....	18
3. DIFERENCIAS ENTRE PRUEBAS GENÓMICAS.....	20
4. HOSPITALIZACIONES POR USO QUIMIOTERAPIA.....	29

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años, la introducción de tecnologías genómicas se ha expandido enormemente ampliando nuestro conocimiento de los genes y sus vías de expresión. En lo que se refiere al estudio del cáncer de mama, no ha existido excepción y al día de hoy se conoce mucho más sobre el desarrollo y la progresión de esta enfermedad. Entre las técnicas utilizadas para conocer más acerca del cáncer de mama, están la hibridación in situ con fluorescencia [FISH], la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real [QRT-PCR y los microarreglos genómicos]). Estas técnicas ya son muy conocidas en el campo de la investigación básica y actualmente son estudiadas desde el punto de vista clínico, clarificando las incertidumbres que no habían podido ser clarificadas con las pruebas clínicas usuales. Algunos de los nuevos ensayos de diagnóstico molecular para el cáncer de mama requieren material incluido en parafina fijados con formalina (FFPE), bloques tisulares y secciones gruesas, mientras que otros requieren muestras de tejido fresco congelado o muestras no congeladas almacenados en una solución para preservar ARN.

La prueba genética de Oncotype DX® permite analizar la expresión de 21 genes pronósticos del cáncer de mama a partir de tejido tumoral fijado con formalina e incluido en parafina por la técnica de transcripción inversa de la cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR). La evidencia recuperada sobre Oncotype DX® muestra su eficacia como prueba pronostica de recurrencia a distancia (10 años) y de respuesta al tratamiento (tamoxifeno vs tamoxifeno más quimioterapia)

en un subgrupo clínico bien definido (estadios iniciales de la enfermedad I y II, con receptores estrogénicos positivos y sin afectación ganglionar).

La evidencia existente sobre la validez analítica del Oncotype DX® es parcial dado que las series en el tiempo son pequeñas aún. La evidencia disponible apoya que la aplicación de Oncotype DX® es costo efectiva cuando es utilizado como apoyo en la clasificación de las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y para la selección de tratamiento. No obstante son estudios con importantes limitaciones metodológicas.

Saber cuales son los genes que condicionan la proliferación y diseminación del cáncer de mama, podría ayudarnos a estimar eficazmente el pronóstico de cada caso en particular, lo cual ayudaría a los oncólogos médicos en la elección de un tratamiento más individualizado.

En la presente tesis se estudió la influencia que tuvo esta prueba en el Centro Médico ABC en la toma de decisión de administrar quimioterapia adyuvante en cáncer de mama de estadios tempranos.

2. MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado en las mujeres, con aproximadamente 1,151,000 nuevos casos al año (22.7% del total de la población femenina). Considerando ambos sexos es el tipo de tumor más frecuente en el mundo después del cáncer pulmonar. En México representa el segundo tipo de cáncer más frecuente en ambos sexos con una incidencia del 10.9%.¹

Su incidencia aumenta en los países con mayor nivel económico. Más de la mitad de los casos se diagnostica en países desarrollados, aproximadamente 370.000 casos al año en Europa (31,3%) y 230.000 en Norteamérica (20%). En México el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11.34% de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual, sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5%. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad. La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 13.2% en los últimos años (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000).¹

2.1 DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Oncotype DX® es una prueba in vitro que permite medir el perfil de expresión de un grupo de 21 genes específicos del cáncer de mama primario. La medida de los cambios de expresión de estos genes puede ayudar a establecer el

pronóstico de los pacientes, la posibilidad de recaída o metástasis a distancia y la respuesta al tratamiento. La muestra se obtiene de una tumoración extraída durante la intervención quirúrgica. Con el tejido fijado en formalina e incluido en parafina se realiza la medida de la expresión génica mediante transcripción inversa de la cadena de polimerasa en tiempo real RT-PCR. La RT-PCR es una técnica molecular que permite la cuantificación de una molécula determinada de ácido desoxirribonucleico (ARN). Amplifica y cuantifica el ADN, se considera una técnica automática y por lo tanto reproducible. Fue desarrollada por un laboratorio Clínico en el estado de California (Genomic Health , Inc., Redwood City, CA).

La información que aporta la aplicación del Oncotype DX® es un valor numérico al que se denomina índice de recurrencia (IR) con un rango entre 0 y 100. Los valores bajos se correlacionan con un pronóstico favorable y los índices elevados con un pronóstico desfavorable.² El Oncotype DX® ha sido utilizado en el diagnóstico de un subgrupo determinado de mujeres con cáncer de mama: estadios I y II con receptores de estrógeno positivos y sin afectación ganglionar.

La aplicación del índice de recurrencia (IR) permite agrupar a las pacientes con estas características en tres grupos que se correlacionan con el riesgo de recidiva de la enfermedad.²

- Índice de recurrencia < 18: grupo de pacientes de bajo riesgo y buen pronóstico.
- Índice de recurrencia 18-30: grupo de pacientes de riesgo intermedio.

- Índice de recurrencia >31: grupo de pacientes de alto riesgo y pronóstico desfavorable.

Según los resultados obtenidos en el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 y B-20 esta prueba genética parece tener un valor predictivo de la respuesta al tratamiento adyuvante en mujeres de riesgo bajo o intermedio de recurrencia y tratadas con tamoxifeno. Las mujeres que se encuentran en el grupo de bajo riesgo no precisarían de tratamiento adyuvante con quimioterapia pero las de alto riesgo sí se beneficiarían de él.²

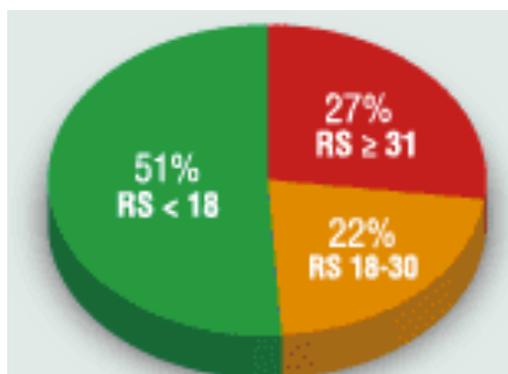
Cuadro 1. Genes incluidos en la prueba de Oncotype Dx

Gen	Grupo
Ki67	Proliferación
STK 15	
Survivin	
Cyclin B1	
MYBL2	
ER	Estrógeno
PR	
Bcl2	
SCUBE2	
Stromelysin 3	
Cathepsin L2	Invasión
GBR 7	
HER2	Otros
GSTM 1	
CD68	
BAG 1	
Beta- actina	Referencia (no relacionados con cáncer)
GAPDH	
RPLPO	
GUS	
TFRC	

Recientemente Habel y colaboradores también han establecido la relación entre el índice de recurrencia (IR) del Oncotype DX® con la mortalidad en mujeres con cáncer de mama y receptores estrogénicos positivos tratadas y no tratadas con tamoxifeno ($p = 0,003$ y $P = 0,03$ respectivamente).³ Numerosos estudios han demostrado que Oncotype DX arroja resultados precisos, reproducibles y coherentes. Basándose con 4,000 pacientes para facilitar las decisiones sobre la terapia adyuvante.

El NSABP B-14 estudió 668 pacientes en estadio I o II, ganglios negativos, receptor de estrógeno positivo y que fueron tratadas con Tamoxifeno. El estudio Oncotype DX validó como aspecto cuantificable la posibilidad de recurrencia distante del cáncer de mama en pacientes concretas. El rendimiento del resultado de índice de recurrencia es superior como pronóstico que la edad de la paciente, el tamaño tumoral y superior al grado tumoral en su reproducibilidad.⁴

Figura 1. Distribución población por grupo de riesgo².



En el NSABP B-20 se analizaron 651 muestras de pacientes con ganglios negativos y receptor de estrógeno positivo, 227 pacientes se trataron únicamente con tamoxifeno y 424 pacientes se trataron con quimioterapia (CMF) y tamoxifeno. Las pacientes con tumores cuyo resultado de índice de recurrencia fue superior o igual a 31: la quimioterapia representa una utilidad considerable y absoluta ; de 18 a 30: la quimioterapia no parece tener un beneficio importante, aunque no puede darse por descontado que exista un importante beneficio clínico y menos de 18: la quimioterapia representa un beneficio mínimo o nulo.⁴

El resultado de índice de recurrencia esclarece la probabilidad de recurrencia del cáncer de mama sin limitarse a las medidas tradicionales tales como edad de la paciente, tamaño y grado del tumor y estado de ER.

Existen dos pruebas genómicas para cáncer de mama: Oncotype DXTM y MammaPrint . La prueba Oncotype DX tiene ventajas por su lanzamiento comercial que fué previo al Mamaprint. La prueba tiene facilidad para ser fijada en formol e incluido en parafina. Oncotype ya fue aceptada por la Sociedad Americana de Oncología Clínica , tiene un adecuado sistema de puntuación y hasta el momento es aceptada como una prueba pronóstica y de predicción de la utilidad de ciertos agentes hormonales y quimioterapéuticos como tratamiento en el cáncer de mama.⁵

De las múltiples vías evaluadas por el ensayo, la proliferación y los receptores de estrógenos son los más influyentes en el cálculo de la puntuación

de recurrencia (RS) seguido por la vía de HER-2. Los niveles relativamente altos de ARNm de receptores de estrógeno y los niveles bajos del ARNm del gen Ki-67 tienen una baja puntuación de recurrencia. El nivel bajo de receptores de estrógenos y los niveles altos de Ki-67 tienen un alto puntaje de recurrencia (RS). Oncotype DXTM es la prueba más adecuada para la detección de cáncer de mama con un bajo potencial de recurrencia. Por lo tanto, los ganglios linfáticos negativos, tumores ER-positivos que son HER-2 positivos cuentan con un alto grado histológico y de manera uniforme se hace referencia en el tratamiento adyuvante con quimioterapia.⁶

En el estudio de Oncotype DX se incluyen las puntuaciones cuantitativas del receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), según la expresión génica de la reacción en cadena por polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). ER, PR y HER2 son tres de los genes que se miden para determinar el resultado de índice de recurrencia.⁶ El estado de ER/PR es crítico para determinar el uso y calcular la utilidad de la terapia hormonal adyuvante. Los cánceres de mama demuestran una amplia gama de expresiones del receptor hormonal y la RT-PCR es capaz de revelar con precisión esta secuencia. La RT-PCR mide ER y PR en una distribución continua de expresión génica en una gama de 3,000 pliegues y 1,000 pliegues, para ER y PR respectivamente. Una puntuación cuantitativa de ER puede arrojar otros datos para las decisiones de tratamiento, ya que ayuda a determinar el grado de utilidad del tamoxifeno para una paciente en concreto (entre más alta la puntuación de ER, mayor la probabilidad de beneficiarse con el

tamoxifeno).⁶

El HER2 es un importante marcador en la toma de decisiones terapéuticas para pacientes con cáncer de mama, su medida afecta considerablemente el tratamiento seleccionado, la puntuación HER2 obtenida en el estudio Oncotype DX es otra medida que arroja datos adicionales sobre los aspectos biológicos tumorales del cáncer de mama, así como el resultado del índice de recurrencia que es la medida más útil para evaluar el pronóstico y predecir la utilidad de la quimioterapia.⁸

2.2 ENSAYO CLÍNICO TAILORX

Un interés significativo en el perfil molecular del cáncer de mama ha llevado al Instituto Oncológico Nacional a patrocinar un ensayo clínico prospectivo, utilizando el DX Oncotype para guiar la selección del tratamiento. Este estudio es conocido como TAILORx. El reclutamiento de las pacientes se inició en mayo de 2006. Este ensayo se lleva a cabo por la North American Breast Cancer Intergroup, la cual incluye los principales grupos cooperativos del cáncer financiados por los Institutos Nacionales de los EE.UU. y Canadá, y está coordinado por el Eastern Cooperative Oncology Group. TAILORx planea inscribir al menos 10.000 mujeres con RE negativos o de progesterona negativos, HER-2 negativo y ganglios negativos en 900 sitios en América del Norte. El objetivo principal del ensayo es determinar si los pacientes ER-positivos con un IR intermedio se benefician de la quimioterapia o no. Es de destacar el hecho de que los criterios de IR se cambiaron para el TAILORx, el rango de 18-30 intermedio

cambió a 11-25. Los pacientes con un IR menor de 10 reciben terapia hormonal únicamente, los pacientes con una IR mayor de 26 reciben terapia hormonal y quimioterapia y los pacientes con una IR de 11 a 25 son asignados al azar ya sea en la terapia hormonal sola o la terapia hormonal y quimioterapia . Este ensayo parece estar avanzando a un ritmo rápido, con una proporción más alta de lo previsto en los pacientes en el grupo intermedio, pero los resultados de los ensayos no serán conocidos en varios años y probablemente no por lo menos hasta 2013.¹³

2.3 SELECCIÓN DEL BLOQUE DE MATERIAL

Se selecciona el bloque de parafina con la mayor cantidad de carcinoma de mama invasivo o estroma relacionado y la menor cantidad de epitelio mamario no invasivo. La formalina neutra es el fijador preferido, no se recomiendan otros fijadores. No es necesario desechar el tejido hemorrágico, necrótico y adiposo ya que contiene poco ARN y por lo tanto no alterará significativamente la prueba. Un patólogo de Genomic Health revisará las diapositivas de H & E presentadas y de ser necesario, realizará microdissección manual de acuerdo con experiencia en ensayos clínicos.¹⁴

MUESTRA

1. Preparación de quince portalaminas sin teñir de 5µm obtenidos en serie, con un corte de 5µm en serie en cada portalaminas.

a. Utilizar portalaminas de vidrio cargados (tamaño estándar de 25 mm x

75 mm).

- b. Asegurar que las secciones de cada corte siguen la misma orientación.
- c. Secar los cortes al aire.

2. Etiquetar los portalaminas:

- a. Adherir a cada portalaminas una etiqueta de código de barras que obtendrá del kit Oncotype DX.
- b. Numerar manualmente las muestras (1-15) para indicar el orden en el que han sido cortadas.

3. Insertar los portalaminas en el soporte de plástico correspondiente y colocar un código de barras del kit Oncotype DX en cada soporte.

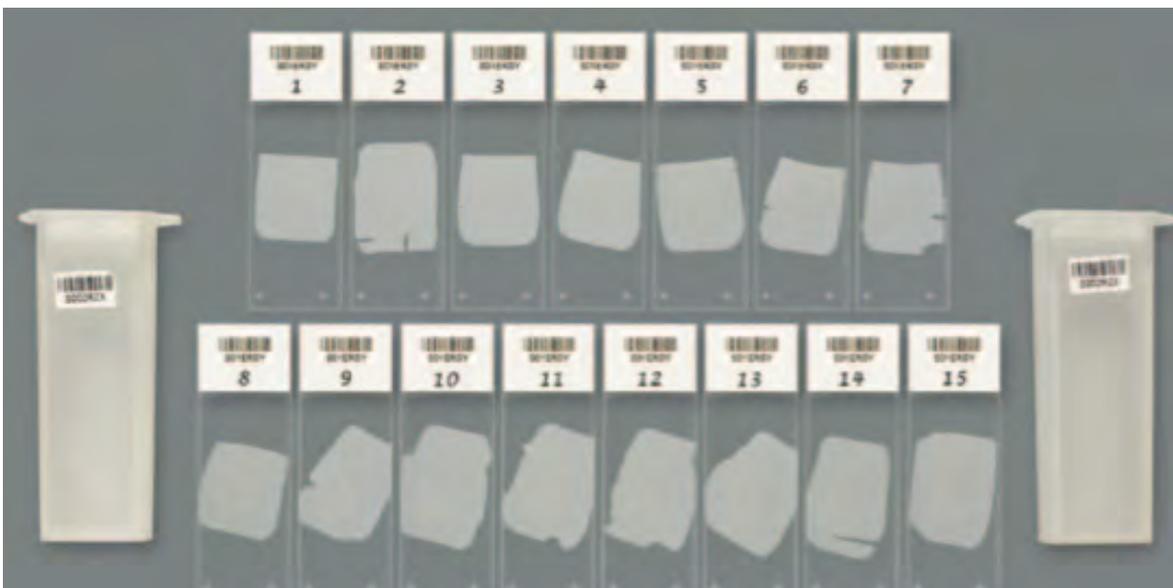


Figura 2 . Portalaminas sin teñir

2.4 ESTADO DE DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA

Actualmente existen otras firmas genéticas comercializadas disponibles: MammaPrint® (Agendia BV). Desarrollado y validado por el Netherlands Cancer Institute (Amsterdam). Esta es una prueba de expresión genética que analiza la expresión del ARN de 70 genes. Estos genes están implicados en la regulación de la proliferación, la invasión, la metástasis, la integridad del estroma y la angiogénesis del cáncer de mama en estadios I y II con receptores estrogénicos positivos y sin afectación ganglionar. Requiere de una muestra fresca de tejido que contenga al menos un 30% de células tumorales. La cuantificación de los niveles de expresión de cada gen permite clasificar a los pacientes en dos grupos de riesgo de desarrollar metástasis en un plazo de 10 años (riesgo alto probabilidad de 50% o riesgo bajo probabilidad entre 10% y 15%), en función de los niveles de expresión del ARN. No muestra esta correlación con otras subpoblaciones de pacientes. Su principal limitación radica en el método de almacenamiento de la muestra, pues debe ser congelada de forma inmediata tras su obtención para evitar la degradación del ARN y ser enviado al laboratorio de Agendia BV en Holanda, que aporta los resultados en un plazo de una semana. Su precio aproximado es de \$ 4 .200.⁸

Figura 3. Diferencias entre pruebas genómicas

	Oncotype DX®	MamaPrint®
Proveedor	Genomic Health, Inc	Agendia, BV
Muestra	Fijación en formalina e inclusión en parafina	Tejido fresco y congelado
Número de genes	21	70
Análisis	- Proliferación - ER - HER-2	- Proliferación - ER - HER-2
Indicación actual	Nódulo negativos RE positivos	Nódulo negativos RE positivos RE negativos
Edad de los pacientes	Pacientes mayores	Pacientes jóvenes y mayores
Valor pronóstico vs predictivo	Pronóstico, probablemente predictivo	Pronóstico
Realización Adjuvant!Online* en la predicción de pronóstico	Si	Si
Validación prospectiva	Limitada (1 estudio)	No
Estado en la American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Recomendada	En investigación
Validación coste efectividad	Positiva en un estudio publicado	No aportada
Estado en la US Food and Drug Administration (FDA)	No remitida	Aprobada

RE: Receptores estrogénicos; HER-2: Receptores de factores de crecimiento epidérmicos humanos.
*Adjuvant! Online es un modelo informático que puede ser utilizado para predecir objetivamente el beneficio de la terapia sistémica adyuvante en mujeres con carcinoma de mama en etapas I y II (<http://www.adjuvantonline.com/online.html>)

2.5 VALIDACION DE LA PRUEBA

La forma en que fue desarrollada la prueba fue recolectando 447 muestras a partir de tres fuentes, incluyendo 233 muestras disponibles del ensayo clínico en el brazo tratado con tamoxifeno de Cirugía Nacional Adyuvante de Mama e Intestino (NSABP) B-20. La prueba fué validada con 668 casos con ER-positivos, ganglios negativos en pacientes de diversas edades con cáncer de mama tratados con tamoxifeno que estaban incluidos en el ensayo NSABP B-14. En esta validación el 51% de los pacientes tenían tumores con bajo riesgo de recurrencia y

el 6.8% de ellas se repitió a los 10 años. En el grupo de alto riesgo de recurrencia (27% de los casos), el 30.5% se repitió a los 10 años. Un análisis posterior de las muestras disponibles en el NSABP B-20 demostró que el ensayo predijo beneficio del tamoxifeno en pacientes con un IR bajo o intermedio, pero no alto y el beneficio de la quimioterapia en los pacientes con una IR alta.⁹

El IR está fuertemente relacionado con la cuantificación del gen de expresión del receptor de estrógenos, HER-2 y la proliferación, por lo que se intuye que debe tener sensibilidad para predecir el efecto de la quimioterapia. Sin embargo, la capacidad de la prueba para funcionar como un factor predictivo de la respuesta al tratamiento se debe continuar explorando en otras cohortes. Por ejemplo, el impacto de la RS fue validado en un estudio basado en un hospital comunitario de 790 pacientes, 14 del Norte de California de Kaiser. La prueba también se ha estudiado en pacientes con ganglios linfáticos positivos con resultados prometedores, lo que ha llevado a desarrollar ensayos clínicos ampliados para la prueba en este contexto. Oncotype DX, no se ha presentado a la FDA para su aprobación formal. Según el sitio web de Genomic Health, desde enero de 2004, más de 6.000 médicos han ordenado la prueba Oncotype DX en más de 33.000 pacientes. La prueba es aceptada por una amplia variedad de pacientes y está avalada por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). El precio de lista para la prueba es \$ 3,460.^{10,11} La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) incluyeron al ensayo Oncotype DX en sus guías como opción para pronosticar el beneficio de la quimioterapia. ASCO utilizar el estudio

Oncotype DX para pronosticar el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama recientemente diagnosticadas, ER positivos y ganglios negativos.⁸ Las guías NCCN orientan las decisión sobre el tratamiento con quimioterapia adyuvante para pacientes con tumores con ganglios negativos o pN1mi (micrometástasis: 0.2 mm - 2.0 mm), receptor de hormonas positivo y HER2 negativo, de 0.6 a 1.0 cm , moderado/pobrementemente diferenciados, o con características adversas ó > 1 cm.¹²

La validez económica de la prueba se refiere al nivel de detalle, calidad y confiabilidad de los análisis utilizados para evaluar las implicaciones económicas de nuevas tecnologías. En un análisis económico del año 2005 sobre el resultado de índice de recurrencia en pacientes con ganglios negativos y ER positivos tratadas con tamoxifeno, Hornberger y otros examinaron el costo-utilidad mediante un modelo analítico de decisiones. Valiéndose de un modelo de Markov, pronosticaron la supervivencia general, los costos y la eficacia al utilizar la puntuación de índice de recurrencia en pacientes clasificadas con bajo o alto riesgo de recurrencia distante, conforme a las guías clínicas de 2004 publicadas por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). Teniendo en cuenta los índices de reclasificación antedichos, dentro de un grupo hipotético de 100 pacientes, se predijo que en promedio la puntuación de riesgo de recurrencia aumentaba en 16.3 años la supervivencia ajustada según calidad, y reducía los costos por \$155,128.¹⁶

En lugar de aplicar este modelo hipotético de reclasificación, las ventajas económicas pueden ahora evaluarse por la utilidad clínica y los costos reales de los planes médicos con quimioterapia adyuvante, valiéndose del modelo FIRST para el impacto presupuestal de Genomic Health. Por ejemplo, en un plan con 2 millones de afiliados, aproximadamente 773 mujeres son candidatas para la prueba. Si la mitad de ellas recibe la prueba, teniendo en cuenta los crecientes y altos costos de la quimioterapia adyuvante, la asistencia complementaria y la gestión de acontecimientos adversos, se estima que la aplicación del estudio Oncotype DX podría ahorrar aproximadamente \$1,930 por cada paciente sometida a la prueba (dada una reducción adicional del 34% en el uso de la quimioterapia). Para validar clínicamente Oncotype DX se hicieron estudios con criterios de eficacia definidos previamente, tomando tejidos provenientes de dos estudios de NSABP "Necesidades insatisfechas en casos de cáncer de mama en etapa precoz". Los resultados de la prueba NSABP B-14 corroboran el valor pronóstico del estudio, mientras que la prueba NSABP B-20 corrobora el valor predictivo de Oncotype DX para determinar el grado de utilidad de la quimioterapia. El comité redactor de las guías 2007 de ASCO (Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica) declaró recientemente que a pesar de haberse realizado retrospectivamente, la validación del estudio Oncotype DX puede considerarse con grado de comprobación I.¹⁶

En un comunicado de actualización de ASCO en 2007 sobre los marcadores tumorales, el comité de ASCO mencionó que "...el estudio Oncotype DX[®] puede utilizarse para predecir el riesgo de recurrencia en pacientes tratados

con tamoxifeno. Oncotype DX puede utilizarse para identificar a las pacientes que obtendrán la utilidad terapéutica más alta del tamoxifeno adyuvante y que quizás no necesiten la quimioterapia adyuvante. Además, las pacientes con puntuación alta de índice de recurrencia parecen lograr una utilidad relativamente más alta de la quimioterapia adyuvante que del tamoxifeno".En el 2008 la NCCN hizo observaciones sobre la validez y utilidad de los clasificadores moleculares para mejorar más aún la predicción y clasificación del riesgo en mujeres con cáncer de mama en etapas iniciales. El estudio Oncotype DX se incorpora para pacientes con HER2 negativo y nodo negativo (pNO) caracterizados como tumores de 0.6–1.0 cm (smoderada o pobremente diferenciados, o con características adversas) ó >1 cm, ganglios positivos y enfermedad micrometastática (tumores de pN1mi, de 0.2mm–2.0mm).

En 2008 el Instituto Nacional del Cáncer calculó que se esperaba aproximadamente el diagnóstico de 200,919 casos nuevos de cáncer de mama en Estados Unidos. Aproximadamente la mitad de los casos nuevos presentan tumores con ganglios linfáticos negativos (LN-) y receptor de estrógeno positivo (ER+). Aproximadamente 17% (tumores de 0.1-1.0 cm) a 34% (tumores de 2.6-3.0 cm) de las mujeres con tumores LN- y ER+ corren el riesgo de una recurrencia distante dentro de 10 años si no reciben terapia adyuvante. El estudio de referencia NSABP B-14 indicó que el tamoxifeno puede reducir a la mitad el índice de recurrencia llevándolo al 15%. Un estudio posterior efectuado por Paik y otros descubrió que en un grupo de 651 pacientes tratadas con tamoxifeno

aumentó a 4.4% la proporción de pacientes sin recurrencia (de 87.8% a 92.2%) al añadir la quimioterapia al régimen de tratamiento.⁹

Esta utilidad debe igualarse contra el riesgo de acontecimientos adversos para cada paciente en concreto. Los acontecimientos adversos derivados de la quimioterapia ocurren en casi todas las pacientes, y más de una de cada 10 mujeres llega a sufrir un acontecimiento grave o potencialmente mortal. De hecho, entre 1 de cada 100 y 1 de cada 500 mujeres fallecen debido a los efectos secundarios derivados del suministro de la quimioterapia. La quimioterapia también produce efectos adversos tardíos, incluidos el desarrollo de un segundo cáncer primario en más de 1 entre 20 mujeres, y disfunción cognoscitiva, conocida en inglés como "chemo-fog" (niebla de la quimioterapia). Otros efectos adversos incluyen insuficiencia ovárica, cardiotoxicidad, náusea y pérdida del cabello. Como concluyeron Paik y otros, "la probabilidad de una recurrencia distante a los 10 años en pacientes tratadas sólo con tamoxifeno es de aproximadamente 15%. Si la quimioterapia se ofrece a todas, al menos 85% de las pacientes estarían siendo tratadas en exceso".

Existen guías clínicas (basadas en marcadores clínicos como tamaño del tumor, edad de la paciente e histología del tumor) que pueden orientar la decisión para determinar quiénes deben someterse a la quimioterapia. En estas guías se establece que la mayoría de mujeres con cáncer de mama LN- y ER negativo presentan un riesgo más alto de recurrencia que aquellas con ER positivo, y por esto más del 60%–70% de mujeres con LN- y ER negativo reciben quimioterapia

adyuvante y al menos 1 de cada 2 mujeres que la reciben sufren acontecimientos adversos tardíos, sin que exista un subgrupo definido para el cual la utilidad se haya claramente previsto.¹⁵

2.6 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La decisión de administrar quimioterapia o tratamiento hormonal adyuvante para la mayoría de los tipos de cáncer de mama se basan en el estado de los receptores de la hormona y presencia de HER2-positivo. En general, la terapia hormonal se utiliza sólo para los pacientes con tumores que son receptores hormonales positivos, y trastuzumab se usa sólo en los pacientes con tumores que son HER2-positivo. La quimioterapia se utiliza cuando existe un mayor riesgo de diseminación tumoral basada en estadio tumoral y grado. Las guías NCCN 2007 no reportan suficiente información disponible para hacer recomendaciones firmes con respecto a la quimioterapia adyuvante para mujeres mayores de 70 años. Los árboles de decisión se dividen en tres grupos:

- cáncer ductales o lobulares invasivos pequeños (y sus variantes) con mínima o ninguna afectación ganglionar
- cáncer ductal invasivo o lobulillar más grandes o afectación de ganglios linfáticos
- cáncer con pronóstico más favorable. Por ejemplo subtipos tubulares o coloide

Este árbol de decisión describe el tratamiento adicional para las mujeres con cáncer invasivo ductal, lobulillar, mixta o metaplásico que mide hasta 1 cm de

diámetro. Si el tumor mide menos de 0,5 cm, o se considera microinvasivo, o es un tumor bien diferenciado y no mide más de 1 cm y no muestra afectación de ganglios linfáticos, no se necesita entonces ningún tratamiento adyuvante. Si hay diseminación a ganglios linfáticos de 2 mm o menos la terapia hormonal se puede dar si el tumor es receptor hormonal positivo y la quimioterapia se puede dar si el tumor es receptor hormonal negativo. Cuando el tumor mide 0,6 a 1 cm, está moderadamente o pobremente diferenciado, o tiene características desfavorables, la terapia hormonal con o sin quimioterapia se da si el tumor es receptor hormonal positivo. Cuando se administra quimioterapia se le debe dar antes de la terapia hormonal. La ablación ovárica con cirugía, medicamentos (agonistas LHRH o antagonistas) también se puede recomendar en las mujeres premenopáusicas, aunque el beneficio es incierto en los que han recibido quimioterapia adyuvante. La quimioterapia solo se da si el tumor es receptor hormonal negativo.¹²

La quimioterapia se recomienda para la mayoría de los pacientes con tumores invasivos ductales, lobulares, mixto, o metaplásico que son mayores que 1 cm de diámetro y / o cursan con ganglios linfáticos positivos. El estado de HER2 del tumor también es importante en la elección de la terapia.. La terapia hormonal y / o trastuzumab se utilizan también dependiendo de las características del tumor. Se recomienda la terapia hormonal si el tumor es receptor estrógeno positivo y trastuzumab si el tumor es HER2-positivo. Cuando se administra la quimioterapia, se le debe dar antes de la terapia hormonal.⁸

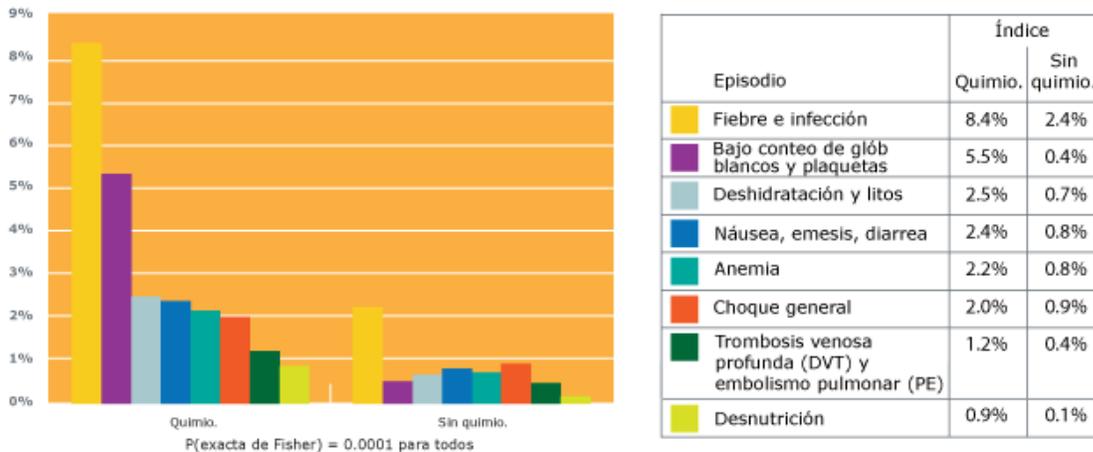
En general, el tamoxifeno se recomienda para pacientes premenopáusicas. El tratamiento con tamoxifeno seguido de un inhibidor de la aromatasa, o un inhibidor de la aromatasa sólo se recomienda para las mujeres posmenopáusicas. Para las mujeres premenopáusicas, se recomienda el tamoxifeno durante 2 a 3 años. Aunque a menudo se recomienda el tamoxifeno solo, otra opción es la combinación de tamoxifeno con los esfuerzos para disminuir la producción ovárica de estrógeno mediante cirugía, radiación o un medicamento llamado LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) agonista o antagonista. Si la mujer se queda después de la menopausia durante el tratamiento, el tamoxifeno se debe continuar por un total de 5 años y siguió a los 5 años de letrozol. Para las mujeres posmenopáusicas en el inicio de la terapia, una elección es un inhibidor de la aromatasa, anastrozol o letrozol durante 5 años. Una segunda opción es tomar tamoxifeno durante 2 a 3 años y luego completado 5 años de tratamiento con exemestano o anastrozol. Una tercera opción es tomar tamoxifeno durante 4 a 6 años y luego tomar letrozol durante 5 años. Si una mujer no puede tomar un inhibidor de la aromatasa, y luego tamoxifeno durante 5 años es una opción aceptable.⁸

2.7 RIESGOS DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La quimioterapia se relaciona con acontecimientos adversos graves precoces y tardíos (AE). Hassett y sus colegas presentan la diferencia entre ingresos hospitalarios y visitas a la sala de urgencia en pacientes con cáncer de mama que han recibido y no quimioterapia. Después de hacer ajustes por edad,

comorbilidad, estado metastásico y otros factores, se determinó que los acontecimientos adversos relacionados con la quimioterapia fueron más comunes entre los receptores de ésta (infecciones, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náusea, vómito, diarrea, desnutrición y deshidratación), mientras que los acontecimientos adversos no relacionados con la quimioterapia (fracturas de cadera, etc.) no lo fueron. Aproximadamente 51% de las pacientes bajo quimioterapia visitaron la sala de urgencias o fueron hospitalizadas en los primeros 6 meses de tratamiento, en comparación con un 23% de las mujeres que no recibían quimioterapia. Los acontecimientos adversos relacionados con la quimioterapia ocurren en casi todas las pacientes que la reciben, y más de 1 de cada 10 mujeres sufre un acontecimiento grave o potencialmente mortal.¹⁷

Figura 4. Hospitalizaciones y visitas a la sala de urgencia entre pacientes con cáncer de mama, agrupadas según el uso de la quimioterapia



El propósito de la terapia sistémica adyuvante es erradicar los depósitos micrometastásicos distantes. Es esencial por lo tanto ser capaz de estimar el riesgo de enfermedad micrometastásica clínicamente silenciosa atribuido con factores pronósticos establecidos de cada paciente. También es beneficioso ser capaz de seleccionar la terapia adyuvante óptima para un paciente individual basándose en factores predictivos establecidos. Un factor pronóstico es cualquier medición disponible en el momento de la cirugía que se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad o total en ausencia de terapia adyuvante adyuvante sistémica y, como resultado, es capaz de correlacionar con la historia natural de la enfermedad. En contraste, un factor predictivo es cualquier medida asociada con la respuesta a una terapia dada. Algunos factores, tales como los receptores de hormonas y la sobreexpresión de HER2/neu, son tanto pronóstico y predictivo.¹⁸

En la actualidad es una práctica estándar para administrar la terapia sistémica a todos los pacientes con ganglios linfáticos positivos. Sin embargo, está claro que hay diferencias entre las mujeres con ganglios positivos que pueden justificar un enfoque terapéutico más agresivo. Por otra parte, hay muchas mujeres con ganglios negativos que se beneficiarían de la¹⁸ terapia sistémica adyuvante. Clark se dirigió a la cuestión de los factores pronósticos y predictivos y sugirió tres razones principales para justificar su uso. La primera razón es identificar a los pacientes con buen pronóstico para los cuales la terapia sistémica adyuvante no proporcionaría una ventaja lo suficientemente grande como para justificar los riesgos. El segundo es identificar los pacientes cuyo pronóstico es

bastante pobre para justificar un enfoque adyuvante más agresivo, y el tercero es para seleccionar a los pacientes cuyos tumores son más o menos probables que benefician de las diferentes formas de terapia. Los factores pronósticos que se consideran como variables independientes son el estado de los ganglios linfático, tamaño del tumor, y los receptores hormonales. Otros factores incluyen el grado histológico, presencia de invasión linfovascular, la edad y el origen étnico. Ciertos factores biológicos incluyendo receptores hormonales y HER2/neu son a la vez pronósticos y predictivos.

2.8 FACTORES PRONÓSTICOS

Estado Ganglionar: El indicador pronóstico más importante para los pacientes con cáncer de mama en fase inicial es la presencia o ausencia de compromiso de los ganglios linfáticos axilares. Por otra parte, existe una relación directa entre el número de ganglios axilares implicados y el riesgo de recurrencia distante . La mayoría de ensayos clínicos estadifican a los pacientes en base a cuatro grupos nodales que se basan en Mama Cirugía Adyuvante y del Intestino (NSABP) Datos: nodos negativos, nodos positivos (1-3), (4-9) ganglios positivos, y 10 o más ganglios positivos. La supervivencia a los 5 años para los pacientes con enfermedad con ganglios negativos es del 82.8% en comparación con el 73% para 1-3 ganglios positivos, el 45.7% de 4-12 ganglios positivos, y 28.4% para los ≥ 13 ganglios positivos. Estos datos demuestran que el riesgo de recurrencia es lo suficientemente significativa con enfermedad con ganglios linfáticos positivos para justificar la terapia sistémica adyuvante, ya que por lo general, de un futuro riesgo de recurrencia a distancia del 20% o más se considera suficientemente importante

como para tener en cuenta los riesgos de la terapia. Para los pacientes de bajo riesgo, especialmente aquellos que son ganglios negativos, debe realizarse una evaluación individualizada utilizando otros factores pronósticos.¹⁹

Tamaño del tumor: El tamaño del tumor se correlaciona con la presencia y el número de ganglios linfáticos axilares implicados y también es una organización independiente. La relación entre el tamaño del tumor y la supervivencia libre de recurrencia de 20 años fue del 88% para los tumores ≤ 1 cm, el 72% de los tumores de 1.1 cm a 3 cm, y 59 % de los tumores entre 3.1 cm y 5 cm. Además, la mediana del tiempo para el desarrollo de la enfermedad metastásica también se acorta a medida que aumenta el tamaño del tumor. Para los pacientes con ganglios negativos, el tamaño del tumor es el factor más poderoso de pronóstico y se utiliza rutinariamente para tomar decisiones de tratamiento adyuvante. En general, los pacientes con un tamaño tumoral $> 1-2$ cm ameritan consideración de la terapia adyuvante, ya que pueden tener un riesgo de recurrencia a distancia de $\geq 20\%$.¹⁹

Tumor Tipo / Grado: Las características patológicas del tumor tienen importancia pronóstica. Ciertos subtipos como tubular, mucinoso y medular tienen un pronóstico más favorable que el cáncer de mama no especificado. En un intento de mejorar la variabilidad interobservador, se han propuesto múltiples sistemas de clasificación, el más ampliamente aceptado es la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson (SBR). Índice mitótico, la diferenciación y pleomorfismo se califican de 1 a 3 y las puntuaciones de cada categoría se suman. Los tumores con puntuaciones de 3-5 están bien diferenciados (grado 1), de 6 a 7 se

diferencian moderada (grado 2) y 8-9 están poco diferenciados (grado 3). Los pacientes con una puntuación de SBR de 3 tuvieron un riesgo relativo de recurrencia de 4.4 en comparación con aquellos con un SBR de 1. En conclusión, el grado del tumor tiene un significado pronóstico y se utiliza principalmente para tomar decisiones por los pacientes con ganglios linfáticos negativos con tamaños de tumor borderline.²⁰

Invasión Linfovascular: La invasión linfovascular (LVI) se ha demostrado que tienen pronóstico para el riesgo de recidiva local y a distancia. A los 20 años de seguimiento se ha observado una correlación entre la invasión linfovascular y el riesgo de recurrencia. La tasa de recurrencia en mujeres con presencia LVI es del 38% frente al 22% para aquellas sin invasión.

Marcadores de proliferación: Varios métodos de medición de la tasa de proliferación de los tumores se han evaluado en un intento de correlacionar con el pronóstico. Estos marcadores incluyen la fracción de la fase S (SPF), índice de timidina, el índice mitótico, y análisis inmunohistoquímica (IHC) usando anticuerpos dirigidos contra antígenos de proliferación tales como Ki-67 y la proliferación celular de antígenos nucleares.. En el estudio de B-14 NSABP las mujeres con tumores ER-positivos, ganglios negativos fueron aleatorizadas para recibir 5 años de tamoxifeno o placebo. Después de los ajustes por el tamaño del tumor, la edad y el tratamiento, los pacientes con tumores con alto SPF tenían un mayor riesgo de recurrencia en comparación con aquellos con tumores de bajo SPF. Un ensayo intergrupar que evalúa la historia natural de 1,208 pacientes con ganglios negativos que estaban decididos a ser de bajo riesgo basado en el

tamaño del tumor, estado de receptores hormonales y SPF y fueron seguidos sin terapia adyuvante. Los pacientes de bajo riesgo o bien tenían tumores con receptores hormonales positivos que fueron <2 cm mínima SPF o tenían tumores que eran demasiado pequeños para el análisis de receptor. Los pacientes de alto riesgo tenían un tamaño tumoral ≥ 2 cm o tumores que eran ER y PR negativo. Se observaron los pacientes de bajo riesgo y sin terapia sistémica adyuvante, mientras que los pacientes de alto riesgo fueron asignados al azar para recibir ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo CMF o de ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo (CAF). A los 5 años de seguimiento, las mujeres de bajo riesgo tuvieron una supervivencia libre de enfermedad de 88% -89% y una supervivencia global de 96% -97%, con independencia de que hayan sido clasificados como de bajo riesgo por el tamaño tumoral o por un bajo SPF [36]. Este hallazgo sugiere que un bajo SPF puede ser utilizado en conjunción con otros factores de pronóstico para identificar un grupo de pacientes con ganglios negativos que son un riesgo suficientemente bajo para no justificar una recomendación de la terapia sistémica adyuvante. En conclusión, los factores de proliferación, como SPF, sí tienen importancia pronóstica. Un SPF elevado se utiliza principalmente como justificación para administrar la terapia adyuvante para pacientes con ganglios linfáticos negativos con tamaños de tumor borderline. Un bajo SPF, sin embargo, puede ser usado para identificar un grupo de pacientes con ganglios negativos que puedan no requerir la terapia adyuvante.²¹

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Receptores hormonales ER / PR : La presencia de receptores de estrógeno

y progesterona en un carcinoma de mama invasivo es a la vez pronóstico y predictivo. Su efecto pronóstico es difícil de evaluar, ya que debe ser evaluada en ausencia de tamoxifeno adyuvante. En el ensayo NSABP B-06 se eligieron mujeres al azar con cáncer de mama en fase inicial con mastectomía, tumorectomía sola o tumorectomía seguida de radioterapia. Ninguna terapia sistémica adyuvante se administró. Las mujeres con tumores ER-positivos tuvieron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 74% y de supervivencia global de 92%, mientras que las mujeres con tumores ER-negativos tuvieron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años y una supervivencia global de 66% y 82%, respectivamente.

HER2/neu: Es un protooncogén que se encuentra en 17q21. Se sobreexpresa en aproximadamente el 30% de los tumores de mama humanos. La sobreexpresión se asocia con un aumento de la agresividad del tumor, el aumento de las tasas de recurrencia, y aumento de la mortalidad en pacientes con ganglios positivos, mientras que la influencia en pacientes con ganglios negativos es más variable. Expresión de HER2/neu también predice el beneficio de tratamiento adyuvante con antraciclinas. La sobreexpresión de HER2/neu es un factor pronóstico que está asociado con un tumor más agresivo.²¹

3. JUSTIFICACIÓN

El Cáncer de mama es altamente prevalente y representa una entidad heterogénea y fenotípicamente diversa en la que varios subtipos biológicos traducen distintos comportamientos y diferente respuesta al tratamiento. Los avances en la medicina y en la tecnología han permitido que ahora contemos con

análisis genéticos que permiten caracterizar mejor el comportamiento de un tumor y así orientar en la terapéutica. Los estudios que llevaron al desarrollo de estas herramientas se realizaron con el fin de definir si realmente un individuo debía recibir o no quimioterapia adyuvante de acuerdo a su riesgo de recurrencia, es decir con el fin de definir en que individuos estaría justificado quimioterapia adyuvante con la toxicidad a la que esta se asocia con la premisa que obtendrían algún beneficio. En este estudio identificaremos la influencia que existe en el resultado de la prueba de Oncotype DX para normar la decisión de administrar quimioterapia adyuvante en las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos. Así como comprobar el costo/beneficio de esta prueba frente a el costo / beneficio de la administración de la quimioterapia adyuvante.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMARIO O GENERAL

Determinar la influencia de la prueba de Oncotype sobre la decisión de administrar quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama del Centro Médico ABC.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar los perfiles más frecuentes de un árbol de decisión de pacientes con cáncer de mama con las covariables tamaño, afectación ganglionar, presencia de receptores estrogénicos y receptores de progesterona.

2. Establecer el coeficiente de regresión para dichas variables teniendo a la variable QTP como variable dependiente.
3. Explorar el costo beneficio de la prueba de Oncotype

5. HIPÓTESIS

5.1 HIPOTESIS NULA:

No existe influencia entre la prueba de Oncotype y la decisión de administrar quimioterapia ayuvante en pacientes con càncer de mama.

5.2 HIPÓTESIS ALTERNA :

El porcentaje de cambio sobre la decisión clínica de ofrecer quimioterapia adyuvante en pacientes con càncer de mama al presentar la variable Oncotype de alto riesgo es mayor del 33.3%.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio de intención clínica, recurrencia y toma de decisión del clínico para la administración de quimioterapia adyuvante.

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio casos y controles.

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA INVESTIGACIÓN.

Transversal, comparativo, retrolectivo, retrospectivo.

6.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la influencia del resultado de la prueba de Oncotype sobre la decisión de administrar quimioterapia adyuvante?

¿Cuál es el costo beneficio de realizar la prueba de Oncotype en pacientes de cáncer de mama para decidir la administración o no de la quimioterapia adyuvante ?

¿ Cuales son los factores pronóstico y predictivos que influenciaron junto con la prueba de Oncotype la decisión de quimioterapia adyuvante?

6.4 UNIVERSO.

Mujeres atendidas en el Centro Médico ABC que cumplen con los criterios de inclusión.

6.5 LUGAR Y DURACIÓN.

Centro Médico ABC , pacientes a quien se realizó prueba Oncotype en el periodo comprendido marzo 2008 a diciembre 2012.

6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio tempranos IA-IIA confirmado por histopatología, tratadas con cirugía, referidas para evaluar la administración de quimioterapia adyuvante y en quienes se determino el perfil de expresión de 21 genes.
- Receptores hormonales positivos.

- Afectación ganglionar negativa o 1-3 ganglios metastásicos.
- Tamaño tumoral menor a 50 mm.
- Reporte completo de la prueba de Oncotype DX incluyendo que el material haya sido suficiente para la prueba.
- Expediente completo que incluye los siguientes datos: afección ganglionar, tamaño del tumor, grado histológico, permeación linfovascular.

6.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Casos con enfermedad localmente avanzada, metastásica.
- Pacientes con carencia de tejido tumoral para realización del perfil genético.
- Expedientes incompletos.
- Receptores hormonales negativos.

6.8 RECOLECCIÓN DE DATOS.

La información fue recolectada del expediente electrónico del Centro Médico ABC en la base de datos ONBASE.

6.9 TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos

6. 10 VARIABLES INDEPENDIENTES.

Edad, Histología, Tipo de cirugía, Lado afectado, Receptores Hormonales, Her2 neu, Grado histológico, Afección ganglionar, Grado de Oncotype, Tamaño tumoral, Scarf-Bloom-Richardson, Márgenes, Permeación linfovascular, Ki67,

6. 11 VARIABLES DEPENDIENTES.

- Decisión de quimioterapia con la prueba de Oncotype y sin la prueba de Oncotype.

6. 12 VARIABLES EXPLORATORIAS

- Costo prueba Oncotype y Quimioterapia

6.13 DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Edad: tres grupos, rangos menores de 40 años, de 41 a 60 años y mayores de 61 años.
- Histología: aparición de forma consecutiva en Onbase: canalicular infiltrante, canalicular insitu, lobulillar infiltrante, lobulillar insitu, mixto.
- Cirugía: Aparición consecutiva en Onbase: Mastectomía radical modificada, mastectomia radical modificada y ganglio centinela, Mastectomia total y ganglio centinela, Cirugía conservadora de mama, Biopsia previo marcaje.
- Lado afectado: derecho, izquierdo, bilateral.
- Receptores hormonales: la presencia de receptores de estrógeno y progesterona positivos ambos o uno de ellos.
- Her2 neu: se dio manejo como variable dicotómica : positivo o negativo.
- Grado Histológico: tres grados, bien diferenciado (1), moderadamente diferenciado (2) y pobremente diferenciado (3) según la aparición en Onbase.
- Ganglios: Sin afección ganglionar o menores a 3 ganglios positivos.

- Oncotype: Grado Bajo (0-18 puntos), Grado Intermedio (19-30 puntos), Grado Alto (mas 31 puntos).
- Radioterapia: variable dicotómica con valores de ausencia o presencia.
- Quimioterapia: variable dicotómica: administrada o no administrada
- Tipo quimioterapia: Apareciendo en forma consecutiva de onbase
- Tamaño clínico: T1 (tumores menores de 2 cm), T2 (tumores de 2 a 5 cm)
- Scarf-Bloom-Richardson: grupo de 3 a 5 puntos, de 6 a 7 puntos y de 8 a 9 puntos.
- Márgenes: variable dicotómica con valores positivo o negativo.
- Permeación linfovascular: Se trato como variable dicotómica con valores de presencia y ausencia.
- Ki67: grupos en rango de 0-20%, 21-40%, mas del 40% y grupo sin estudio de Ki67.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó programa SPSS 17. Se realizaron pruebas de ji cuadrada, coeficiente de contingencia, Lambda, Goodman, Pearson, Spearman. Análisis de decisión con proporción de casos que van a quimioterapia con y sin Oncotype. Análisis de decisión con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y curva de ROC para ver comportamiento de la prueba.

Se realizó análisis de redes para la ponderación de las variables.

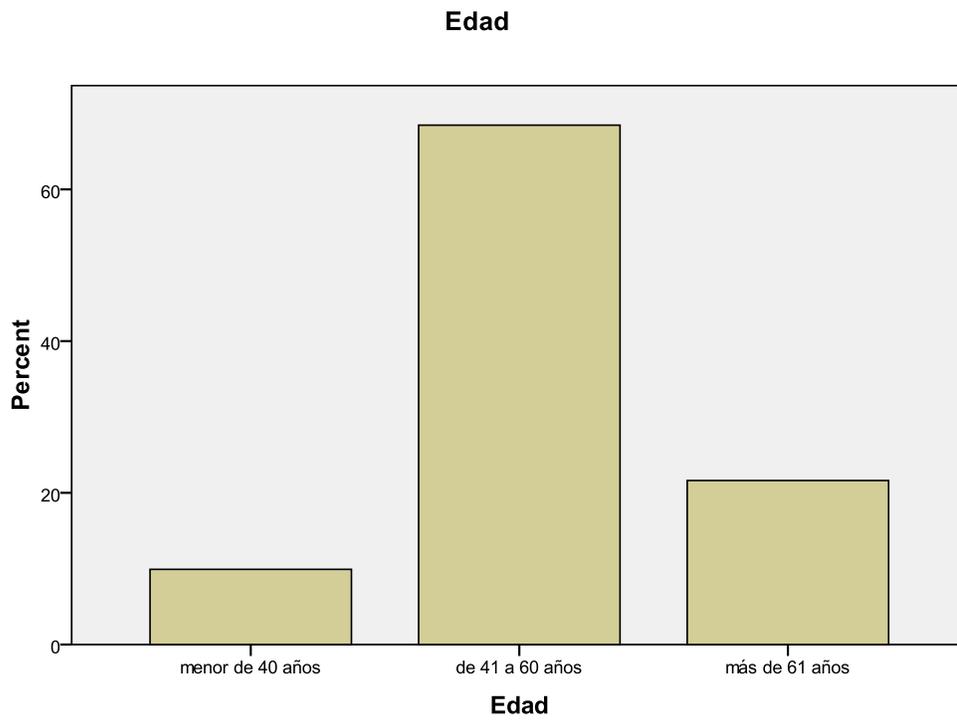
7.1 ASPECTOS ÉTICOS.

Estudio con riesgo menor al mínimo ya que se utilizaron datos extraídos de las pacientes por medio del expediente electrónico del Centro Médico ABC.

8. ANALISIS DE RESULTADOS

Se revisaron 154 expedientes electrónicos de los cuales se excluyeron 41 expedientes incompletos y 2 expedientes con muestra insuficiente para analizar el Oncotype. La población estudiada fue de 111 pacientes a quienes fueron sometidos al protocolo establecido en los criterios de inclusión. En ellos se determinó la prueba **Oncotype**. Describiendo las características generales de la población, la edad promedio de las pacientes fue de 52.87 años con una desviación estándar de ± 9.7 años. El tipo histológico más frecuente fue el canalicular infiltrante en 83 casos (74.8%). En relación al índice de recurrencia se observó como el más frecuente el de grado bajo en 55 pacientes (49.5%), grado moderado en 31(27.9%) y grado alto en 25 pacientes (22.5%). La cirugía conservadora de mama fue la más realizada en 46 pacientes correspondiendo a un 41.4%, con una afectación mayor en el lado izquierdo en un 46.8%. Noventa y ocho pacientes cursaron con márgenes negativos (88.3%). Noventa y siete casos (87.4%) cursaron con receptores para estrógenos y progesterona positivos y en un 87.4% con Her2neu negativo.

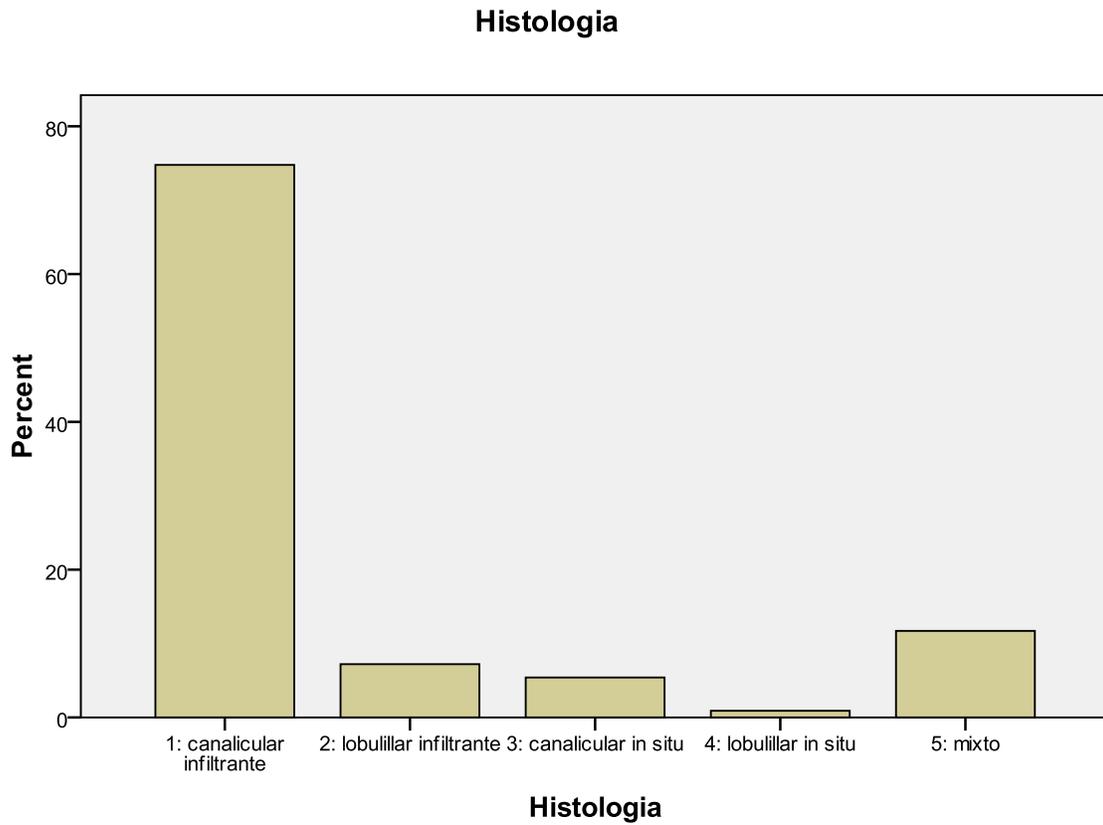
GRAFICA 1.



GRAFICA 1.

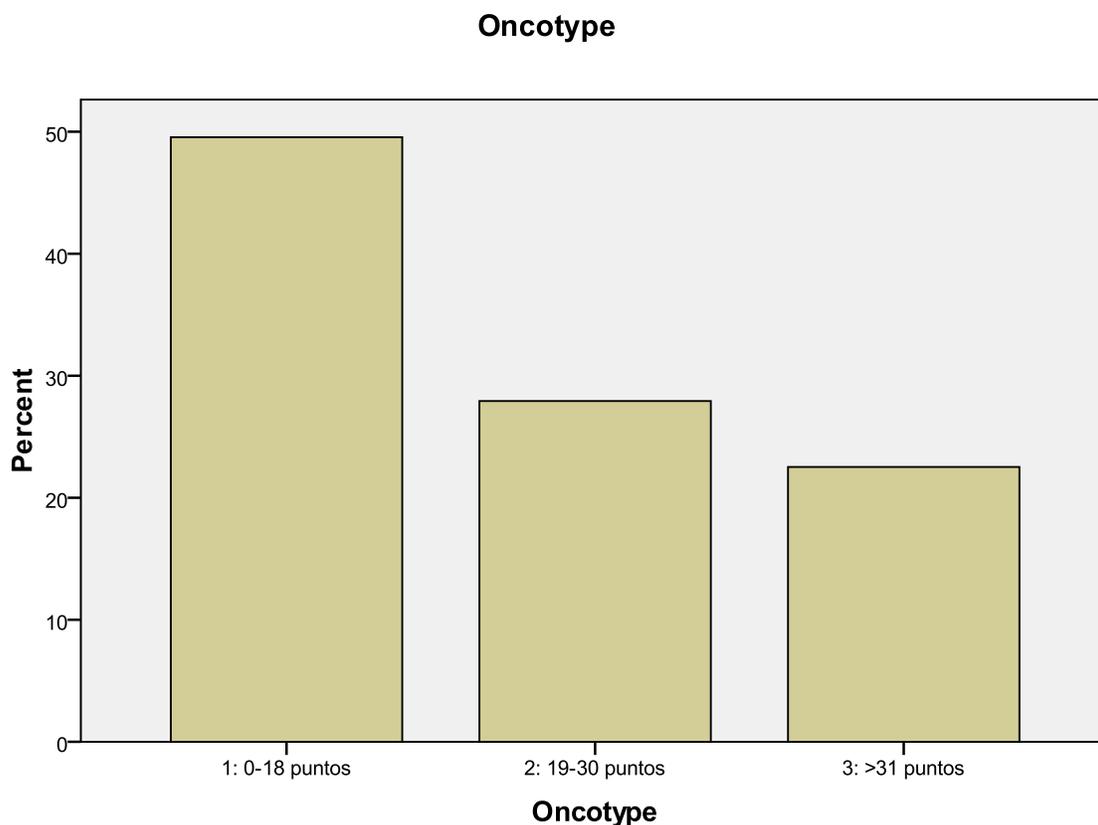
En la gráfica anterior se observan los rangos de edad siendo el mas frecuente el de 41 a 60 años con una frecuencia de 76 casos con un porcentaje de 68.5%.

GRAFICA 2.



Grafica 2. El tipo histológico mas frecuente fue el Canalicular infiltrante seguido por el tipo mixto. El tipo histológico menos frecuente fue el lobulillar insitu en 0.9 %.

GRAFICA 3. Porcentaje Grado Oncotype

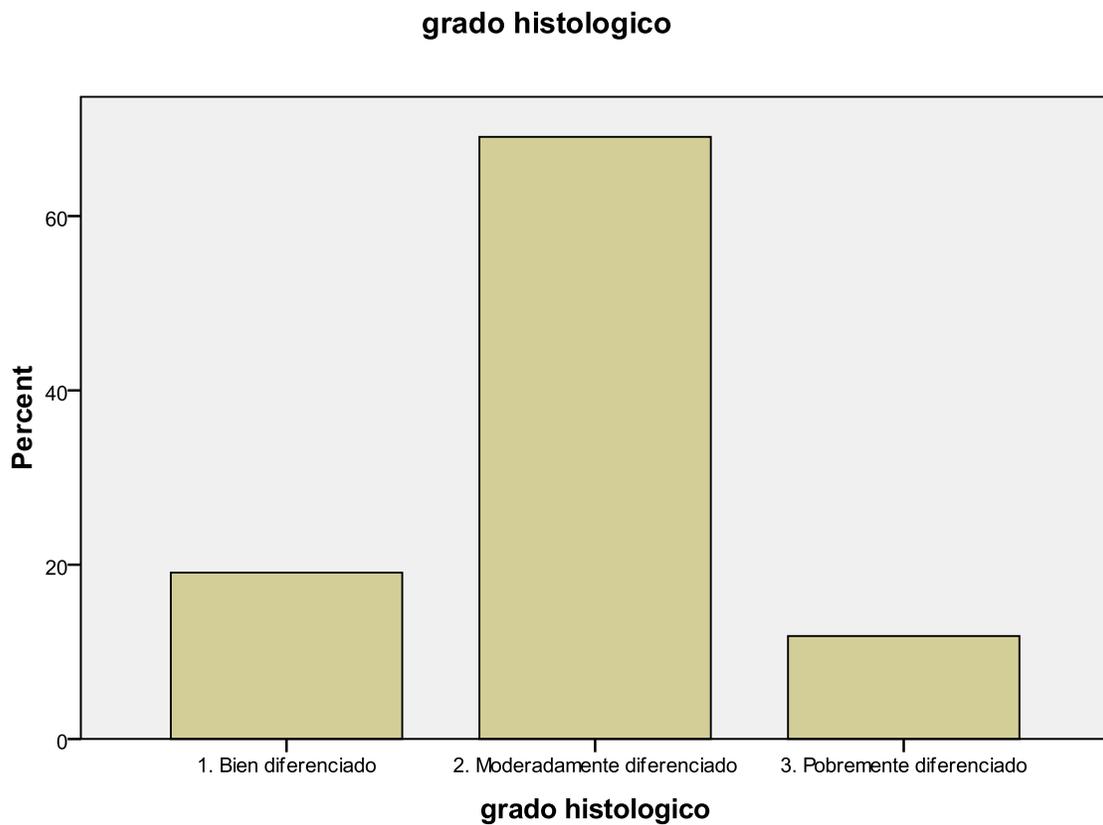


GRAFICA 3. El grado de riesgo bajo fue el que se presentó con mayor frecuencia en un 49.5%, grupo intermedio en un 27.9% y el grupo de alto riesgo en 22.5%.

El grado histológico que mas observado fue el moderadamente diferenciado en 76 pacientes (68.5%). Un 80.2% de las pacientes cursaron sin afectación ganglionar. Las pacientes en un 85.6% no se sometieron a radioterapia y se exento de quimioterapia adyuvante a 66 casos (59.5%). De las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante el esquema mas utilizado fue adriamicina con ciclofosfamida en un 25.2%. La etapa clínica mas frecuente fue T1 en 93.7%. El grado de diferenciación por Scarf Bloom Richardson más frecuente fue el

moderado en un 56.8%. La permeación linfovascular se presentó en un 27%. El tamaño tumoral mas frecuente fue el menor a 2cm en 104 pacientes (93.7%). El gen de proliferación Ki67 se presento en valores de 20% en 67 pacientes (60.4%).

GRAFICA 4. Grado Histológico



GRAFICA 4. El grado histológico que predominó es moderadamente diferenciado en un 68.5% y el menos frecuente en un 11.7% fue el pobremente diferenciado.

Cuadro 2. Características de la Población

	Grado Bajo	Grado Intermedio	Grado Alto	Valor p
Número pacientes	55 (49.5 %)	31 (27.9%)	25 (22.5%)	
Edad				0.031
<40 a	2 (1.8%)	3 (2.17%)	6 (5.4%)	
41-60	40 (36.0%)	19 (17.1%)	17 (15.3%)	
>61 a	13 (11.7%)	9 (8.1%)	2 (1.8%)	
Histología				NS
Ductal infiltrante	41 (36.9%)	23 (20.7%)	19 (17.1%)	
Lobulillar infiltrante	4 (3.6%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	
Ductal insitu	3 (2.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	
Lobulillar insitu	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	
Mixto	6 (5.4%)	4 (3.6%)	3 (2.7%)	
Cirugía				NS
MRM	12 (10.8%)	5 (4.5%)	6 (5.4%)	
MRM y GC	9 (8.1%)	6 (5.4%)	4 (3.6%)	
MT y GC	8 (7.2%)	8 (7.2%)	6 (5.4%)	
CCM	25 (22.5%)	12 (10.8%)	9 (8.1%)	
Biopsia previo marcaje	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	
Lado				NS
Derecho	22 (19.8%)	16 (14.4%)	10 (9.0%)	
Izquierdo	29 (26.1%)	12 (10.8%)	11 (9.9%)	
Bilateral	4 (3.6%)	3 (2.7%)	4 (3.6%)	
Receptores Hormonales				0.049
E/P +	52 (46.8%)	27 (24.3%)	18 (16.2%)	
E/P -	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	
E +/P -	3 (2.7%)	4 (3.6%)	6 (11.7%)	
Grado Histológico				0.005
1	14 (12.7%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	
2	39 (35.5%)	22 (20%)	15 (13.6%)	
3	2 (1.8%)	3 (2.7%)	8 (7.3%)	
Estado ganglionar				NS
Negativos	45 (40.5%)	25 (22.5%)	19 (17.1%)	
1+	8 (7.2%)	2 (1.8%)	6 (5.4%)	
2+	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0 (0%)	
3+ o mas	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0 (0%)	
Tamaño				NS
T1	50 (45%)	30 (27%)	24 (21.6%)	
T2	5 (4.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	
SBR Escala				0.002
3-5	10 (9.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	
6-7	35 (31.5%)	19 (17.1%)	9 (8.1%)	
8-9	10 (9.0%)	11 (9.9%)	15 (13.5%)	
Invasión L/V				NS
Negativa	42 (37.8%)	19 (17.1%)	20 (18%)	
Positiva	13 (11.7%)	12 (10.8%)	5 (4.5%)	
Ki 67				0.013
0-20%	36 (32.4%)	19 (17.1%)	12 (10.8%)	
21-40%	5 (4.5%)	9 (8.1%)	2 (1.8%)	
>40%	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	
No conocido	13 11.7%)	2 (1.8%)	8 (7.2%)	
Her2 neu				0.000
Negativo	53 (47.7%)	29 (26.1%)	15 (13.5%)	
Positivo	2 (1.8%)	2 (1.8%)	10 (9.0%)	

MRM: Mastectomía radical modificada. MRM + GC: Mastectomía radical modificada y ganglio centinela, MT + GC: Mastectomía total y ganglio centinela, CCM: Cirugía conservadora de mama, A-C: adriamicina-ciclofosfamida, T-C: taxotere- ciclofosfamida, C-P: ciclofosfamida . paclitaxel, T-A-C: taxol- adriamicina-ciclofosfamida, FAC: fluoracilo-doxorrubicina-ciclofosfamida, E-C: epirubicina-ciclofosfamida.

ANÁLISIS POR TABLAS DE CONTINGENCIA

El análisis por tablas de contingencia es un análisis basado en dos o más variables, en este caso para explorar las posibles diferencias y relaciones entre ellas se procedió a estudiar estadísticamente la población. Se realizaron pruebas de normalidad por la prueba de Shapiro Wilk y no se encontró que esta muestra poblacional contara con parámetros de normalidad. Por esta razón el plan de análisis estadístico fue el siguiente.

Análisis bivariado por prueba ji cuadrada de Pearson para búsqueda de diferencias de proporciones

Análisis de medidas de dirección (correlaciones entre variables por diversas pruebas estadísticas), prueba de Lambda, prueba de Goodman y tau de Kruskal, r de Pearson, coeficiente de contingencia o coeficiente de Spearman.

En el caso de la ji cuadrada, la p de dicha prueba se estableció como significativa cuando fue menor de 0.05. En relación a los coeficiente de correlación, estos fueron significativos si eran mayores de 6.

Hablando de los coeficientes de correlación se detalla la prueba del coeficiente de Pearson cuando se trata de variables de intervalo o razón. El coeficiente de

Spearman se utiliza en variables lineales u ordinales. El coeficiente de correlación es otra prueba que se utiliza para variables nominales, ordinales o categóricas

Cuando este tipo de análisis se realiza en tamaños muestrales pequeños como este, es necesario recurrir a pruebas basadas en la reducción proporcional del error. Estas son pruebas en las que podemos reducir errores de predicción, es decir cuando podemos cometer un error al establecer aun paciente dentro de un grupo al que realmente no pertenece. Sobre todo en aquellos casos en que un puntaje por ejemplo el Oncotype es limítrofe entre grupos. Es decir hace una proyección sobre lo que pasaría si en realidad el paciente estuviera clasificado en el grupo anterior o siguiente, asignando siempre la más probable.

El coeficiente de tau de Lambda y Goodman es parecido a lambda, pero en lugar de establecer el grupo anterior o siguiente más probable, establece la predicción con cualquier grupo posible, protegiendo el análisis de cualquier error involuntario en cualquier prueba realizada.

A continuación se detallan tablas de contingencia bivariadas, con sus respectivas pruebas de ji de Pearson y los coeficientes de correlación.

Cuadro 3.. Distribución de frecuencias entre Oncotype y Edad

Count

		Edad			Total
		menor de 40 años	de 41 a 60 años	más de 61 años	
Oncotype	1: 0-18 puntos	2	40	13	55
	2: 19-30 puntos	3	19	9	31
	3: >31 puntos	6	17	2	25
Total		11	76	24	111

Al momento de cruzar las variables oncotype y edad el comportamiento de las frecuencias fue mucho mayor en el índice de Oncotype de 0-18 puntos y la edad de 41 a 60 años con 40 casos de 111 en total, seguido de 19 casos para el mismo segmento de edad pero con Oncotype de 19-30 puntos.

Cuadro 3. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10.610 ^a	4	.031
Likelihood Ratio	10.491	4	.033
Linear-by-Linear Association	6.030	1	.014
N of Valid Cases	111		

Al realizar la prueba de ji cuadrada de Pearson existe una diferencia significativa entre tener de 41 a 60 años y otras edades para presentar un grado determinado de oncotype de 0 a 18 puntos. Ya que la p de ji cuadrada de Pearson fue de 0.031.

Cuadro 3. Directional Measures

	Nominal by Nominal				
	Lambda			Goodman and Kruskal tau	
	Symmetric	Oncotype Dependent	Edad Dependent	Oncotype Dependent	Edad Dependent
Value	.044	.071	.000	.045	.031
Asymp. Std. Error	.030	.049	.000	.026	.020
Approx. T	1.427	1.427	. ^c		
Approx. Sig.	.154	.154	. ^c	.043 ^d	.147 ^d

No existe correlación entre las variables nominales por Lambda y Goodman. Una correlación perfecta entre ambas variables sería un coeficiente cercano a 1. Como vemos en la tabla el coeficiente de lambda es de 0.07, y el coeficiente de Tau de Goodman y Kruskal se encuentra en las mismas condiciones con un valor de 0.045.

Cuadro 3. Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Contingency Coefficient	.295			.031
Interval by Interval	Pearson's R	-.234	.086	-2.514	.013 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-.209	.089	-2.231	.028 ^c
N of Valid Cases		111			

La correlación entre las variables de edad y grado de Oncotype es baja por coeficiente de contingencia, correlación de Spearman y Pearson ya que se encuentran lejos del 1 (0.29 para CC, -0.23 para la r de Pearson).

Cuadro 4. . Distribución de frecuencias entre oncotype e histología

Count		Histología					Total
		1: canalicular infiltrante	2: lobulillar infiltrante	3: canalicular in situ	4: lobulillar in situ	5: mixto	
Oncotype	1: 0-18 puntos	41	4	3	1	6	55
	2: 19-30 puntos	23	3	1	0	4	31
	3: >31 puntos	19	1	2	0	3	25
Total		83	8	6	1	13	111

La distribución de frecuencias por histología fue mayor para estirpe canalicular infiltrante que se presentó en 41 pacientes de 111 en el grupo de riesgo de recurrencia bajo de Oncotype, seguido de 23 casos en el grupo de riesgo intermedio y 19 casos en grupo de alto riesgo. El resto de los tipos histológicos se mantuvo en menos de 6 casos para todos los grupos de riesgo de Oncotype. El menos frecuente fué el lobulillar in situ en solo 1 caso.

Cuadro 4. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.298 ^a	8	.970
Likelihood Ratio	2.733	8	.950
Linear-by-Linear Association	.001	1	.981
N of Valid Cases	111		

Mediante la ji cuadrada no existe diferencia significativa entre el tipo histológico y el grado de Oncotype ya que la p de Pearson fué de 0.97.

Cuadro 4. Directional Measures

	Nominal by Nominal				
	Lambda			Goodman and Kruskal tau	
	Symmetric	Oncotype Dependent	Histologia Dependent	Oncotype Dependent	Histologia Dependent
Value	.000	.000	.000	.010	.002
Asymp. Std. Error	.000	.000	.000	.008	.003
Approx. T	.b	.b	.b		
Approx. Sig.	.b	.b	.b	.972 ^c	.999 ^c

No existe correlación entre las variables por Lambda y Goodman. ya que el coeficiente de lambda es de 0.0 y de Tau para Goodman y Kruskal de 0.01 ambos lejanos a coeficiente 1.

Cuadro 4. Symmetric Measures

	Nominal by Nominal	Interval by Interval	Ordinal by Ordinal	N of Valid Cases
	Contingency Coefficient	Pearson's R	Spearman Correlation	
Value	.142	.002	-.006	111
Asymp. Std. Error		.095	.095	
Approx. T		.024	-.058	
Approx. Sig.	.970	.981 ^c	.954 ^c	

Cuadro 4. Symmetric Measures

	Nominal by Nominal	Interval by Interval	Ordinal by Ordinal	N of Valid Cases
	Contingency Coefficient	Pearson's R	Spearman Correlation	
Value	.142	.002	-.006	111
Asymp. Std. Error		.095	.095	
Approx. T		.024	-.058	
Approx. Sig.	.970	.981 ^c	.954 ^c	

La correlación es baja entre las variables histología y oncoType por coeficiente de contingencia, correlación de Spearman y Pearson ya que esta lejano a 1. Para CC de 0.14 y -0.00 para la r de Pearson.

Por la cantidad de resultados, a partir de las siguientes variables se omitirán las tablas de las medidas de dirección y solo se describirá brevemente la magnitud y la significancia de dicha magnitud.

Cuadro 5. . Distribución de variables Oncotype y Tipo de cirugía

		Oncotype			Total
		1: 0-18 puntos	2: 19-30 puntos	3: >31 puntos	
Cirugía	1: Mastectomía Radical Modificada	12	5	6	23
	2: Mastectomía Radical Modificada y Ganglio Centinela	9	6	4	19
	3: Mastectomía total y Ganglio Centinela	8	8	6	22
	4: Cirugía Conservadora Mama	25	12	9	46
	5: Biopsia previo marcaje con arpón	1	0	0	1
Total		55	31	25	111

Dentro de las cirugías realizadas la cirugía conservadora de mama fue la más frecuente con un total de 46 casos, de los cuales 25 se realizaron en el grupo de bajo riesgo de oncotype, 12 casos para el grupo intermedio y 9 casos para grupo de alto riesgo. Seguida por frecuencia por la mastectomia radical modificada con un total de 23 casos, 12 de ellos en el grupo de bajo riesgo de Oncotype.

Cuadro 5. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. S
Pearson Chi-Square	3.624 ^a	8	.889
Likelihood Ratio	4.045	8	.853
Linear-by-Linear Association	.302	1	.582
N of Valid Cases	111		

No existe diferencia significativa entre el tipo de cirugía realizada y el grado de recurrencia de Oncotype. por medio de la ji cuadrada de Pearson ya que la p es de 0.88

No existe correlación entre las variables por Lambda y Goodman y Kruskal ya que están lejanos al coeficiente 1.

Cuadro 6. Distribución de variables Oncotype y lado mamario afectado

	Lado			Total
	1: derecha	2: Izquierda	3: bilateral	
Oncotype 1: 0-18 puntos	22	29	4	55
2: 19-30 puntos	16	12	3	31
3: >31 puntos	10	11	4	25
Total	48	52	11	111

El lado mamario más afectado fue el izquierdo en 52 pacientes de 11, en el índice de recurrencia bajo de Oncotype se presentó en 29 casos, 12 casos para el riesgo intermedio y 1 caso para el grupo de alto riesgo.

Cuadro 6. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-si
Pearson Chi-Square	2.907 ^a	4	.573
Likelihood Ratio	2.787	4	.594
Linear-by-Linear Association	.131	1	.717
N of Valid Cases	111		

No existe diferencia significativa según el lado mamario afectado y el grado de Oncotype por la ji cuadrada de Pearson (0.53)

La correlación de las variables según el grado de Oncotype y el lado mamario no existió según Lambda (0.00) y Tau de Goodman y Kruskal (0.01) ya que se encuentran lejos del coeficiente 1.

Las variables de Oncotype y lado mamario afectado tuvieron correlación baja según el coeficiente de contingencia, correlación spearman y Pearson que se mostraron lejanos al coeficiente 1. (0.16 CC, 0.03 para R de Pearson)

Cuadro 7. Tabla distribución entre variables Oncotype y Receptores Hormonales

		Receptores			Total
		1: Estrógeno y Progesterona (+)	2: Estrógeno y Progesterona (-)	3: Estrógeno (+) y progesterona(-)	
Oncotype	1: 0-18 puntos	52	0	3	55
	2: 19-30 puntos	27	0	4	31
	3: >31 puntos	18	1	6	25
Total		97	1	13	111

Los receptores hormonales (estrogeno- progesterona) fueron positivos en 97 casos de los cuales en el grupo de bajo riesgo de Oncotype se presentaron en 52 casos, en el grupo de riesgo intermedio en 27 casos y 18 en el grupo de alto riesgo.

Cuadro 7. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.540 ^a	4	.049
Likelihood Ratio	8.817	4	.066
Linear-by-Linear Association	6.736	1	.009
N of Valid Cases	111		

Por medio de la ji cuadrada de Pearson si existe diferencia significativa entre tener receptores hormonales (estrógeno y progesterona) positivos y presentar un grado de Oncotype, ya que la p de Pearson fue de 0.04.

No existió correlación entre variables.

Cuadro 8. Distribución entre variables Oncotype y Her2neu

		Her2neu		Total
		1: positivo	2: negativo	
Oncotype	1: 0-18 puntos	2	53	55
	2: 19-30 puntos	2	29	31
	3: >31 puntos	10	15	25
Total		14	97	111

El Her2neu fue negativo en un total de 97 casos de los cuales 53 pacientes se presentaron en el grupo de bajo riesgo de recurrencia de Oncotype, 29 en el grupo intermedio y 15 en el grupo de alto riesgo. Únicamente en 14 casos del total se presentó positivo.

Cuadro 8. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	22.102 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	18.463	2	.000
Linear-by-Linear Association	17.366	1	.000
N of Valid Cases	111		

Si existe una diferencia significativa entre el Her2 neu y presentar un grado de Oncotype ya que la p de Pearson es de 0.00

No existe correlación entre las variables.

Cuadro 9. . Distribución entre variables Oncotype y grado histológico

	grado histológico			Total
	1. Bien diferenciado	2. Moderadamente diferenciado	3. Pobremente diferenciado	
Oncotype 1: 0-18 puntos	14	39	2	55
2: 19-30 puntos	5	22	3	30
3: >31 puntos	2	15	8	25
Total	21	76	13	110

El grado moderadamente diferenciado se presentó 76 casos de los cuales 39 pacientes se encuentran en el grupo de bajo riesgo de recurrencia, 22 casos en grupo intermedio y 15 en grupo alto. El grado bien diferenciado se presentó en 21 pacientes la mayoría 18 en el grupo de bajo riesgo y el pobremente diferenciado se presentó en 13 pacientes del total.

Cuadro 9. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	15.089 ^a	4	.005
Likelihood Ratio	13.854	4	.008
Linear-by-Linear Association	11.364	1	.001
N of Valid Cases	110		

Con ji cuadrada de Pearson si existe diferencia significativa entre el grado histológico y presentar un grado de Oncotype, ya que la p de Pearson fue de 0.05

No existe correlación entre variables.

Cuadro 10 . Distribución entre variables Oncotype y Afección Ganglionar

	Ganglios				Total
	1: negativos	2: 1(+)	3: 2(+)	4: 3 o más (+)	
Oncotype 1: 0-18 puntos	45	8	1	1	55
2: 19-30 puntos	25	2	2	2	31
3: >31 puntos	19	6	0	0	25
Total	89	16	3	3	111

La afección ganglionar estuvo ausente en 89 casos de los cuales 45 pacientes se encontraron en el grupo de bajo riesgo, 25 pacientes en el grupo intermedio y 19 en el grupo de alto riesgo. La afección ganglionar de 1 ganglio se presento en 16 casos, afección de 2 ganglios en 3 casos y afectación de más de 3 ganglios en 3 casos.

Cuadro 10. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.925 ^a	6	.244
Likelihood Ratio	8.497	6	.204
Linear-by-Linear Association	.063	1	.802
N of Valid Cases	111		

No existe diferencia significativa entre la presencia de afección ganglionar y presentar un grado de Oncotype por ji cuadrada ya que la p de Pearson es de 0.24

No existe correlación de las variables.

Cuadro 11. Distribución entre las variables Oncotype y Radioterapia

	Radioterapia		Total
	1. radioterapia	2. sin radioterapia	
Oncotype 1: 0-18 puntos	11	44	55
2: 19-30 puntos	4	27	31
3: >31 puntos	1	24	25
Total	16	95	111

En 95 casos no se administró radioterapia de estos 44 pacientes se encuentran en el grupo de riesgo bajo de Oncotype, 27 en riesgo intermedio y 24 en riesgo alto. Solo en 16 casos se administrò radioterapia.

Cuadro 11. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.646 ^a	2	.162
Likelihood Ratio	4.273	2	.118
Linear-by-Linear Association	3.599	1	.058
N of Valid Cases	111		

No existe diferencia significativa entre la aplicación de radioterapia y presentar un grado de Oncotype por ji cuadrada ya que la p es de 0.16 No existe correlación entre variables.

Cuadro 12. Distribución entre variables Oncotype y Quimioterapia

	Quimioterapia		Total
	1:si	2: no	
Oncotype 1: 0-18 puntos	5	50	55
2: 19-30 puntos	17	14	31
3: >31 puntos	23	2	25
Total	45	66	111

En 45 pacientes se administró quimioterapia adyuvante, de estas 23 casos en el grupo de alto riesgo, 17 casos en grupo intermedio de oncotype y 5 en el grupo de bajo riesgo. En 66 pacientes de las 111 no se administro quimioterapia adyuvante

Cuadro 12. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	52.660 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	59.749	2	.000
Linear-by-Linear Association	52.024	1	.000
N of Valid Cases	111		

Existe diferencia significativa entre la administración de quimioterapia y presentar un grado de Oncotype ya que la p de Pearson es de 0.00. No existe correlación entre variables.

Cuadro 13. . Distribución entre variables Oncotype y Tipo de Quimioterapia

Count		Oncotype			Total
		1: 0-18 puntos	2: 19-30 puntos	3: >31 puntos	
Tipo quimioterapia	1. adriamicina y ciclofosfamida	1	11	16	28
	2. taxotere y ciclofosfamida	1	3	1	5
	3. ciclofosfamida y paclitaxel	0	0	1	1
	4. bristaxal	0	1	1	2
	5. taxol, adriamicina y ciclofosfamida	0	1	0	1
	6. FAC(-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida)	1	1	1	3
	7. Adriablastina	0	0	1	1
	8. taxol y cisplatino	1	0	1	2
	9. epirubicina y ciclofosfamida	0	0	1	1
	10. melfalan	1	0	0	1
Total		5	17	23	45

El principal esquema de quimioterapia adyuvante fue con adriamicina y ciclofosfamida en 28 casos de los cuales 16 pacientes están en el grupo de riesgo bajo de Oncotype, 11 en el grupo intermedio y 1 en el grupo de bajo riesgo.

Cuadro 13. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	21.436 ^a	18	.258
Likelihood Ratio	19.177	18	.381
Linear-by-Linear Association	2.250	1	.134
N of Valid Cases	45		

No existe diferencia significativa entre el tipo de quimioterapia y presentar un grado de Oncotype ya que la p de Pearson es de 0.25. No existe correlación entre variables.

Cuadro 14. Distribución entre variables Oncotype y Etapa clínica

	tamaño clínico		Total
	1: t1	2: t2	
Oncotype 1: 0-18 puntos	50	5	55
2: 19-30 puntos	30	1	31
3: >31 puntos	24	1	25
Total	104	7	111

La etapa clínica T1 se presentó en 104 pacientes de las cuales 50 pertenecen al grupo de bajo riesgo de oncotype, 30 al grupo intermedio y 24 en el grupo de alto riesgo.

Cuadro 14. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.445 ^a	2	.486
Likelihood Ratio	1.497	2	.473
Linear-by-Linear Association	1.037	1	.309
N of Valid Cases	111		

No existe diferencia significativa entre la etapa clínica y presentar un grado de Oncotype, la p de Pearson es de 0.46. No existe correlación entre variables.

Cuadro 15. . Distribución entre variables Oncotype y Tamaño tumoral por patología

Count

	tamaño tumoral		Total
	1: <2cm	2: 2.1 a 5cm	
Oncotype 1: 0-18 puntos	51	4	55
2: 19-30 puntos	29	2	31
3: >31 puntos	24	1	25
Total	104	7	111

El tamaño tumoral menor a 2 cm se presentó en 104 de las pacientes de las cuales 51 corresponden en el grupo de bajo riesgo de oncotype, 29 en el grupo de riesgo intermedio y 24 en el grupo de alto riesgo. Tumores mayores a 2 cm se presentaron en 7 pacientes.

Cuadro 15. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.313 ^a	2	.855
Likelihood Ratio	.341	2	.843
Linear-by-Linear Association	.286	1	.592
N of Valid Cases	111		

No existe diferencia significativa entre el tamaño tumoral y presentar un grado de Oncotype ya que la p de Pearson es de 0.85. No existe correlación entre variables

Cuadro 16 .Distribución entre variables Oncotype y Escala SBR

		SBR			Total
		1: 1-3	2: 4-6	3:7-9	
Oncotype	1: 0-18 puntos	10	35	10	55
	2: 19-30 puntos	1	19	11	31
	3: >31 puntos	1	9	15	25
Total		12	63	36	111

La escala de SBR se encontró en grado intermedio (4-6 puntos) en 63 pacientes
 untos en el grado bajo de recurrencia de las cuales 35 pertenecen al grupo de bajo
 riesgo de Oncotype, 19 al grupo intermedio y 9 en el grupo de alto riesgo.

Cuadro 16. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	17.346 ^a	4	.002
Likelihood Ratio	17.584	4	.001
Linear-by-Linear Association	15.000	1	.000
N of Valid Cases	111		

Existe diferencia significativa entre el puntaje de la escala de SBR y Oncotype, ya
 que la p de Pearson es de 0.00. No existe correlación entre variables.

Cuadro 17. Distribución entre variables Oncotype y Margenes

		Margenes		Total
		1: negativos	2: positivos	
Oncotype	1: 0-18 puntos	47	8	55
	2: 19-30 puntos	28	3	31
	3: >31 puntos	23	2	25
Total		98	13	111

Los márgenes negativos se presentaron en 98 pacientes, 47 dentro del grupo de bajo riesgo de Oncotype, 28 en el grupo intermedio y 23 en el grupo de alto riesgo. Los márgenes positivos se presentaron en 13 pacientes del total.

Cuadro 17. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.884 ^a	2	.643
Likelihood Ratio	.901	2	.637
Linear-by-Linear Association	.824	1	.364
N of Valid Cases	111		

No existe diferencia significativa entre tener márgenes negativos y presentar un grado de Oncotype, ya que la p de Pearson es de 0.64. No existe correlación entre variables.

Cuadro 17. Distribución entre variables Oncotype y Permeación linfovascular

	Permeación linfovascular		Total
	1: presente	2: ausente	
Oncotype 1: 0-18 puntos	13	42	55
2: 19-30 puntos	12	19	31
3: >31 puntos	5	20	25
Total	30	81	111

La permeación linfovascular estuvo ausente en 81 pacientes de las cuales 42 están en el grado de recurrencia bajo de Oncotype, 19 en el grupo intermedio y 20 en el grado alto. La permeación se presentó en 30 pacientes del total de la muestra.

Cuadro 17. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.092 ^a	2	.213
Likelihood Ratio	2.988	2	.224
Linear-by-Linear Association	.001	1	.977
N of Valid Cases	111		

No existe diferencia significativa entre la ausencia de permeación linfovascular y presentar un grado de Oncotype por la p de Pearson de 0.21. No existe correlación entre variables.

Cuadro 18. Distribución entre variables Oncotype y KI67

		ki67				Total
		1: 0-20%	2: 21-40%	3: >41%	4: no	
Oncotype	1: 0-18 puntos	36	5	1	13	55
	2: 19-30 puntos	19	9	1	2	31
	3: >31 puntos	12	2	3	8	25
Total		67	16	5	23	111

La valor del gen de proliferación Ki 67 menor a 20% se presentó en 67 pacientes de las cuales 36 corresponden al grado bajo de índice de recurrencia de Oncotype, 19 en el grupo intermedio y 12 en el grupo de alto riesgo.

Cuadro 18. Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	16.183 ^a	6	.013
Likelihood Ratio	15.660	6	.016
Linear-by-Linear Association	1.290	1	.256
N of Valid Cases	111		

Existe diferencia significativa entre la presencia de Ki67 menor a 20% y el grado bajo de recurrencia de Oncotype, la p de Pearson 0.01. No existe correlación entre variables.

ANÁLISIS DE DECISIONES TOMADAS CON EL ONCOTYPE

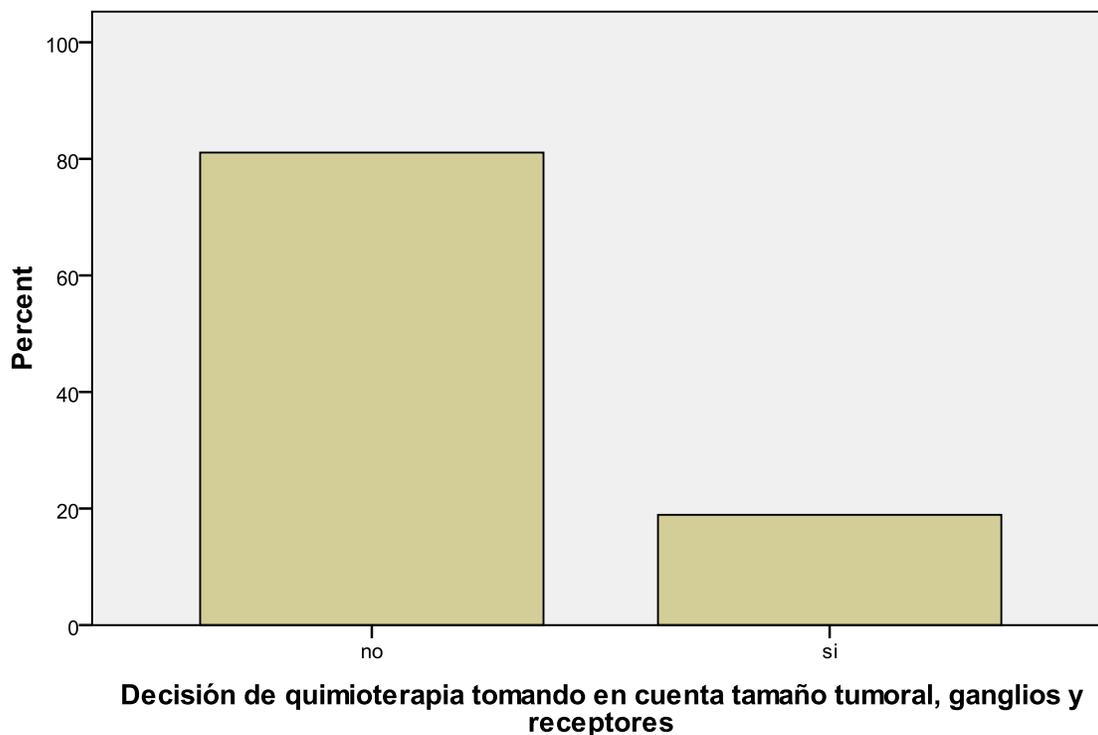
El número de casos que no hubieran sido sometidos a quimioterapia teniendo en cuenta las variables tamaño tumoral, afectación ganglionar, receptores hormonales y grado histológico fue de 90 casos. Únicamente 21 casos en base a las variables anteriores hubieran sido sometidos a tratamiento quimioterapéutico.

Cuadro 19 Decisión de quimioterapia tomando en cuenta tamaño tumoral, ganglios y receptores

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	90	81.1	81.1	81.1
si	21	18.9	18.9	100.0
Total	111	100.0	100.0	

Gráfica 5. Decisión de quimioterapia

Decisión de quimioterapia tomando en cuenta tamaño tumoral, ganglios y receptores



Tomando en cuenta la variable Oncotype el número de casos sometidos a quimioterapia aumentó a 44 siendo esto una diferencia de 23 casos.

La variable Oncotype produjo un cambio de decisión de un 20.7% en los casos en la muestra de ésta tesis.

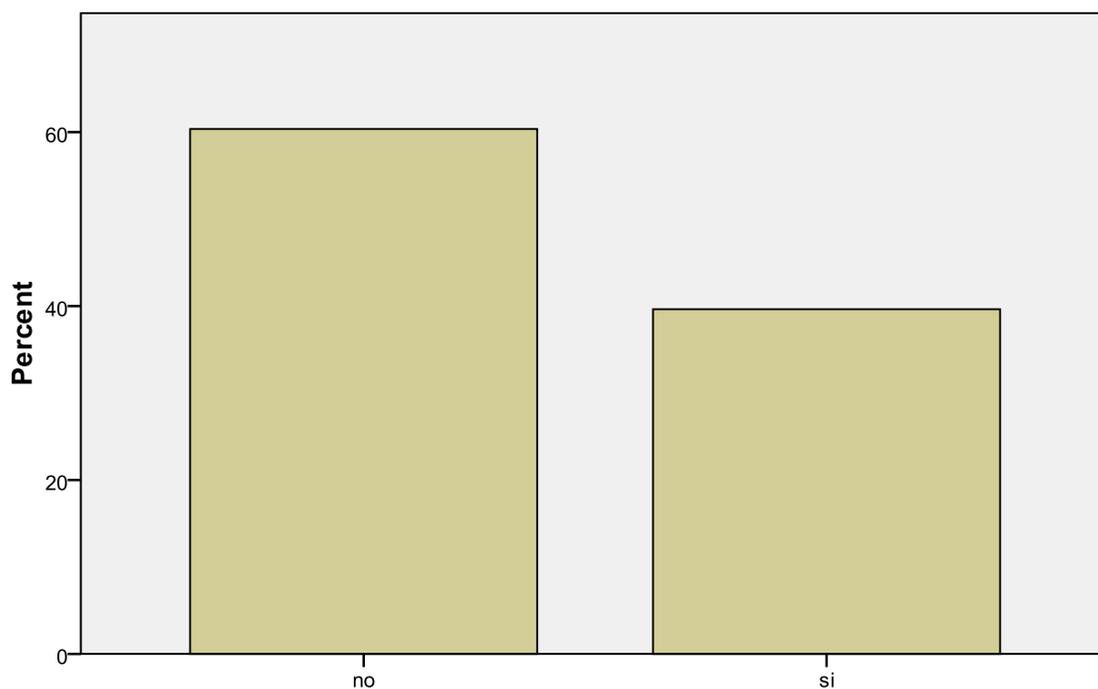
La cantidad de casos de Oncotype con puntaje de 19 fué de 56.

Cuadro 20. Decisión de quimioterapia tomando en cuenta además oncoctype

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	67	60.4	60.4	60.4
si	44	39.6	39.6	100.0
Total	111	100.0	100.0	

Gráfica 6. Decisión quimioterapia con Oncotype

Decisión de quimioterapia tomando en cuenta además oncoctype



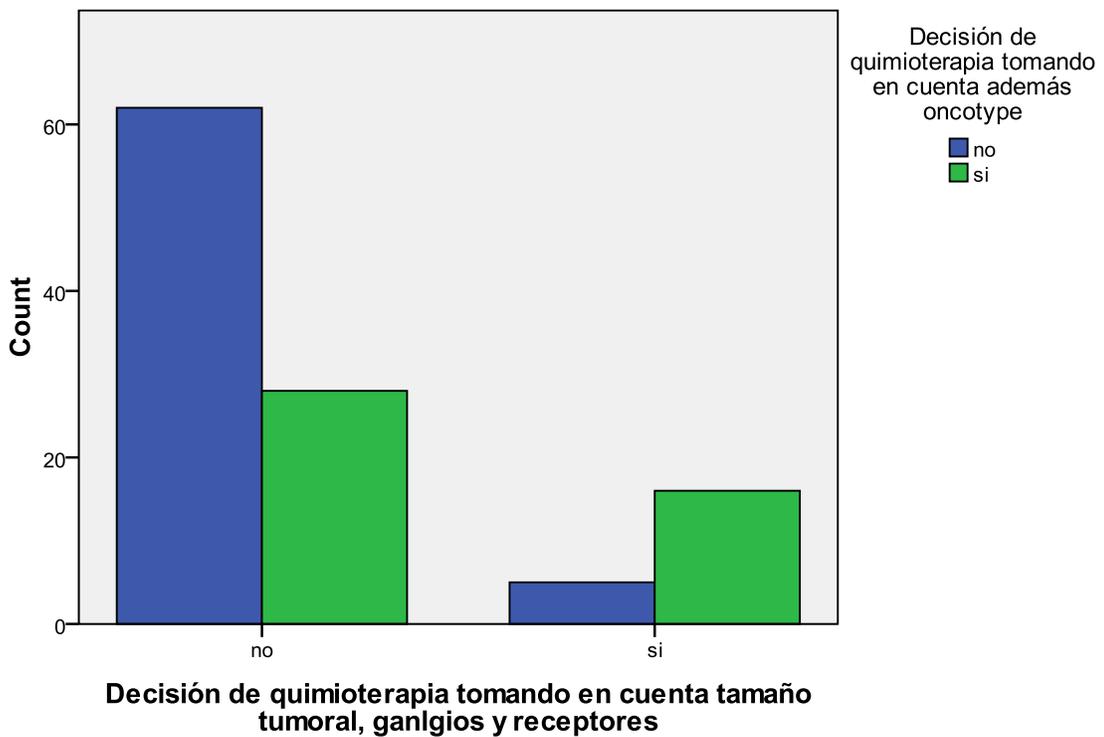
Decisión de quimioterapia tomando en cuenta además oncoctype

Se realizó un análisis de diferencias de proporciones utilizando ji cuadrada, encontrando que los 20 casos de diferencia si dan una diferencia estadísticamente significativa con una p de 0.001.

Cuadro 20. Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Chi-Square	14.498 ^a	2	.001
Likelihood Ratio	14.584	2	.001
N of Valid Cases	111		

Bar Chart



Se calculó un OR para la variable onco-type el cual fue de 7.086 con un IC 95% de (2.36-21.26) validado por su significancia estadística.

Cuadro 21. Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate

Estimate				7.086
ln(Estimate)				1.958
Std. Error of ln(Estimate)				.561
Asymp. Sig. (2-sided)				.000
Asymp. 95% Confidence Interval	Common Odds Ratio	Lower Bound		2.361
		Upper Bound		21.263
	ln(Common Odds Ratio)	Lower Bound		.859
		Upper Bound		3.057

Se realizó un análisis para saber la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, negativo para la variable Oncotype.

Parámetro	Valor	IC 95%
Sensibilidad	67	(59-75)
Especificidad	76	(67-85)
Valor predictivo positivo	60	(74-88)
Valor predictivo negativo	81	(51-69)

Al ser tomada en cuenta en un árbol de decisiones para realizar quimioterapia adyuvante, los valores tamaño tumoral, ganglios y receptores, estos tres en conjunto dan una probabilidad pre prueba de 60% con un intervalo de confianza al 95% de (54 a 67).

El likelihood ratio positivo para la variable Oncotype es 2.81 con un IC 95% (1.90-4.16).

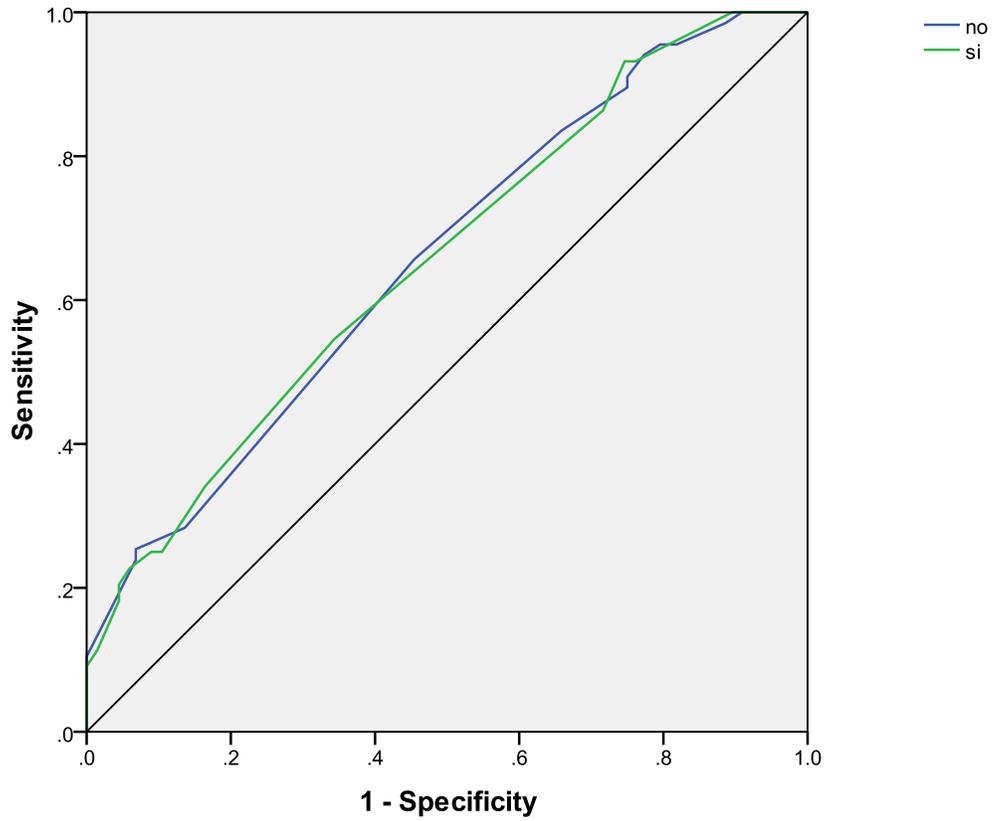
El likelihood ratio negativo para la variable Oncotype es de 0.43 con un IC 95% (0.33-0.56).

		Classification		
Variables	Probabilidad	Probabilidad		
	quimioterapia	si	CP	IC95%
Tamaño Ganglios Receptores	Overall Percent	60		(54-67)
Oncotype Testing	LR+	2.81		(1.09-4.16)
	LR-	0.43		(0.33-0.56)
	Overall Percent	80		

CURVA ROC

Se entiende como área bajo la curva , la probabilidad de clasificar correctamente a los individuos que requieren o no la quimioterapia según las variables de recurrencia que han sido descritas. Al evaluar enteramente el modelo obtenemos que esta serie de pruebas nos dan un 65% de probabilidad de tomar la decisión discriminatoria de tener que ser sometido a quimioterapia adyuvante. Los valores del ABC ROC van entre 0.5 (igual al azar) y el máximo que es 1. Se suele aceptar como valor aceptable de discriminación cuando supera el 0.7.

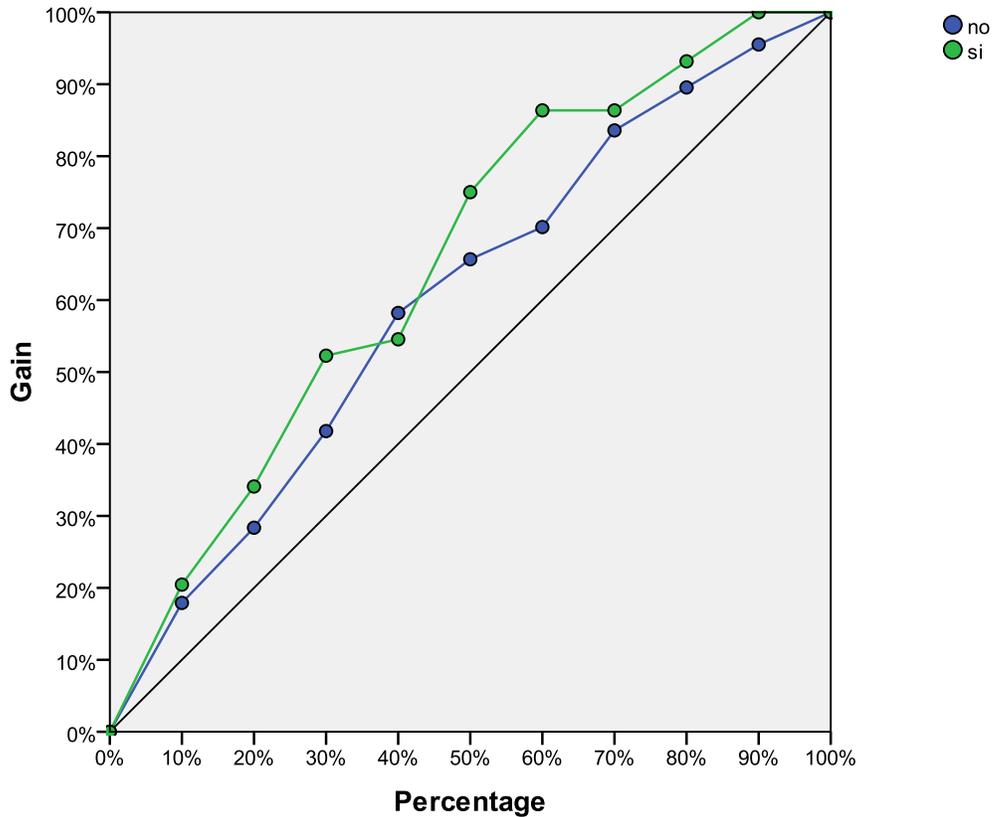
La curva ROC del valor de las variables para la toma de decisión es la siguiente:



Dependent Variable: Decisión de quimioterapia tomando en cuenta además oncotype

Al estimar el área bajo la curva, se obtiene un valor de 0.65.

		Area
Decisión de quimioterapia	no	.655
tomando en cuenta además oncotype	si	.655

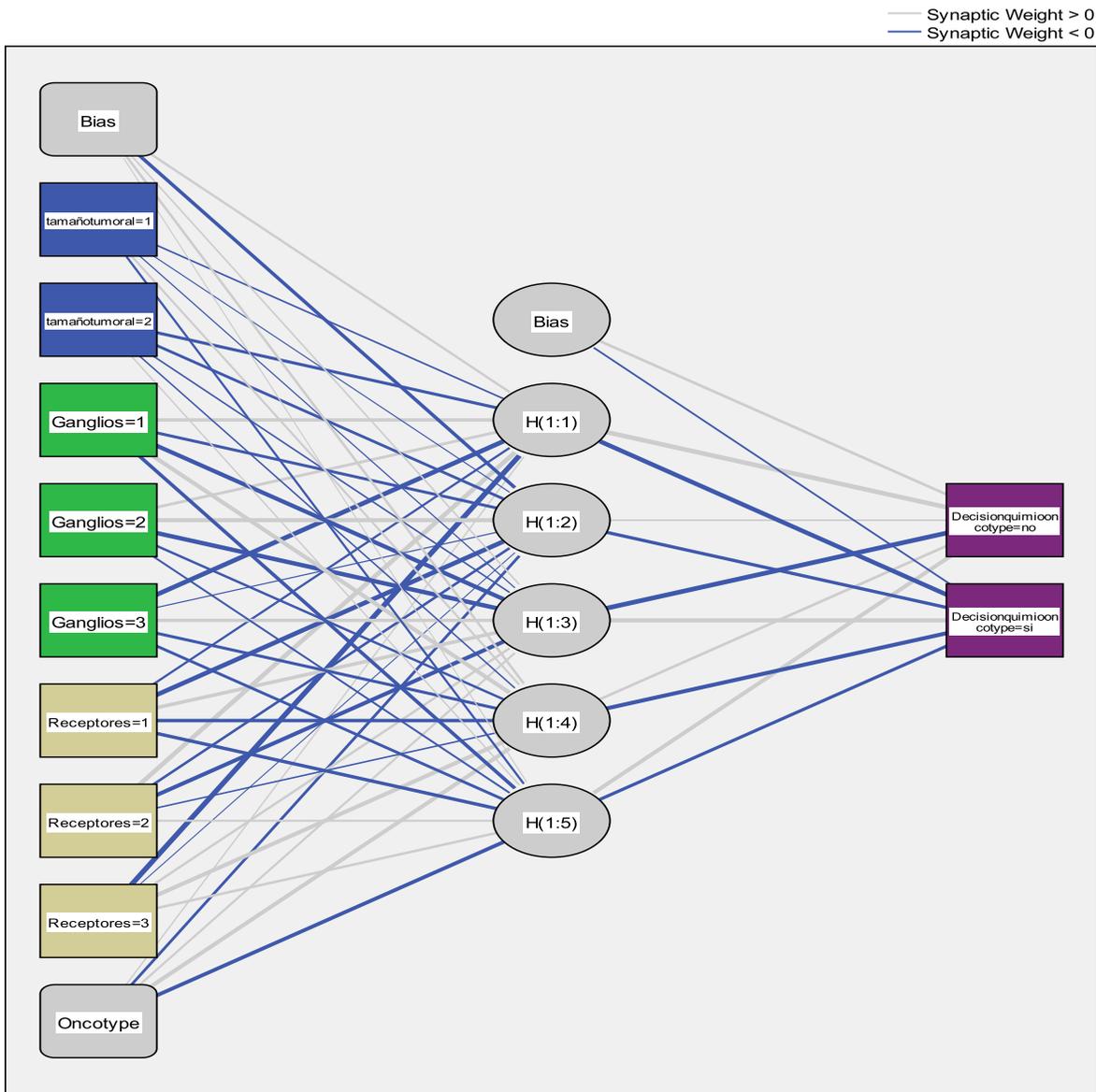


Dependent Variable: Decisión de quimioterapia tomando en cuenta además oncoctype

Una curva ROC es una representación gráfica de un área de una discriminación, en este caso entre la posibilidad de recibir o no quimioterapia adyuvante es adecuada y muy seguramente por factores muestrales no se muestra mayor.

Análisis jerárquico de variables en la toma de decisiones para quimioterapia adyuvante:

(Por fines didácticos se resolvió realizar este análisis de forma exploratoria)



Hidden layer activation function: Hyperbolic tangent

Output layer activation function: Softmax

El gráfico anterior es un gráfico de redes neurales en el cual logramos observar clusters unidos por líneas más gruesas de color azul. Esas líneas al seguirlas determinan las “vías” o conjuntos de variables más observadas para dar la decisión quimioterapia en la muestra estudiada en esta tesis.

En la primera columna hay 5 nodos, incluido el sesgo, de cada nodo parten 5 vías, es decir existen 50 probabilidades entre tener o no decisión de quimioterapia

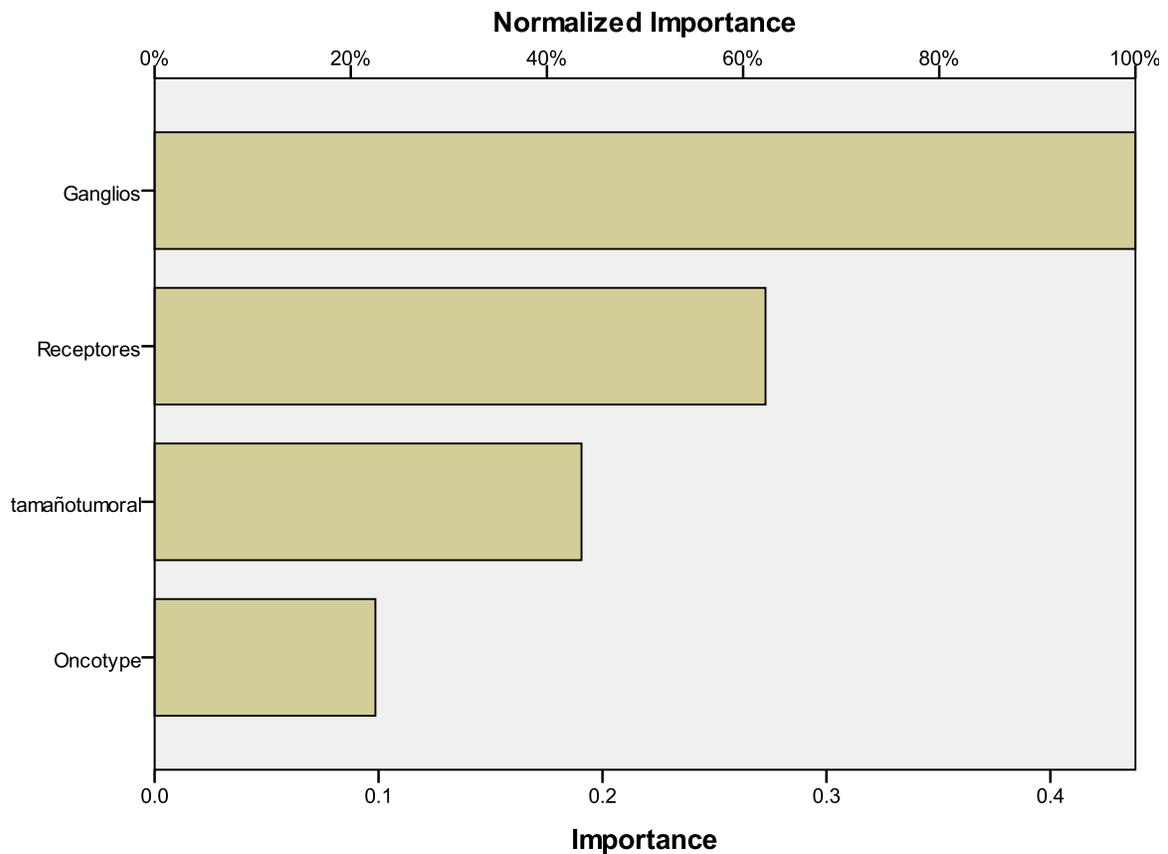
adyuvante. En la segunda columna de nodos, cada nodo tendrá 10 líneas de convergencia. El nodo que da una línea gruesa de mayor grosor es el nodo H(1:1) hacia la decisión de dar quimioterapia. El origen de ese nodo es ganglios 3 que esta codificado como 2 o más ganglios. Y receptores 3 que esta codificado como estrógeno positivo progesterona negativo.

Se realizó un análisis la toma de decisión de quimioterapia de las variables más importantes del estudio resultando de la siguiente manera:

Parameter Estimates

Predictor		Predicted			
		Hidden Layer 1		Output Layer	
		H(1:1)	H(1:2)	[Decisionquimioo ncotype=no]	[Decisionquimioo ncotype=si]
Input Layer	(Bias)	-.676	.501		
	[tamañotumoral=1]	.564	.124		
	[tamañotumoral=2]	-.238	-.524		
	[Ganglios=1]	.100	.382		
	[Ganglios=2]	-.562	.198		
	[Ganglios=3]	.912	-1.099		
	[Ganglios=4]	.353	.703		
	[Receptores=1]	-.585	.000		
	[Receptores=2]	.389	.621		
	[Receptores=3]	.994	-.403		
	Oncotype	.980	-.621		
Hidden Layer 1	(Bias)			-.279	-.247
	H(1:1)			1.073	-.395
	H(1:2)			.931	-1.252

En la primera columna se observa el peso estimado de cada variable en el total de la muestra al tomar la decisión de quimioterapia. El nodo de mayor importancia es el H1:1 ay que de ahí parte con más frecuencia la decisión de dar quimioterapia adyuvante.



El programa SPSS es capaz de proyectar los datos hacia una población normal. Al realizar eso, en base a la muestra observada, se calculó que la variable más importante son los ganglios, posteriormente los receptores, a continuación el

tamaño tumoral y posteriormete el oncotype. Esto según los valores observados en esta muestra. Esto fue lo más observado dentro del grupo de pacientes que fueron sometidos a quimioterapia adyuvante.

Cabe la pena hacer saber que el nodo H 1:2 y H1:5 reciben alta influencia de Oncotype para la decisión de dar quimioterapia. Esos son los casos más beneficiados por la prueba. Recordando que estos en realidad no son resultados que se puedan extrapolar a una población real pues hace falta tamaño de muestra.

Directional Measures

	Nominal by Nominal				
	Lambda			Goodman and Kruskal tau	
	Symmetric	Oncotype Dependent	ki67 Dependent	Oncotype Dependent	ki67 Dependent
Value	.060	.107	.000	.068	.042
Asymp. Std. Error	.040	.072	.000	.034	.022
Approx. T	1.427	1.427	. ^c		
Approx. Sig.	.154	.154	. ^c	.021 ^d	.033 ^d

No existe correlación de las variables por Lambda y Goodman ya que se encuentran alejadas del coeficiente 1. (Lambda 0.01 y Goodman 0.06)

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Contingency Coefficient	.357			.013
Interval by Interval	Pearson's R	.108	.104	1.137	.258 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.109	.100	1.150	.253 ^c
N of Valid Cases		111			

La correlación de las variables es baja por el coeficiente de contingencia 0.35, R de Pearson 0.10 ya que se encuentran lejanas al coeficiente de 1.

9. DISCUSIÓN

El primer hecho remarcable dentro de los hallazgos de la presente tesis es que el número de casos que hubieran sido sometidos a quimioterapia teniendo en cuenta las variables tamaño tumoral, afectación ganglionar, receptores hormonales y grado histológico era de 90 casos. Unicamente 21 casos en base a las variables anteriores hubieran sido sometidos a tratamiento quimioterapéutico.

Tomando en cuenta la variable Oncotype el número de casos sometidos a quimioterapia aumentó a 44 siendo esto una diferencia de 23 casos.

La variable Oncotype produjo un cambio de decisión de un 20% en los casos del tamaño muestra de ésta tesis.

La cantidad de casos de Oncotype con puntaje de 19 fué de 56 casos.

Otras variables que se toman en cuenta para la administración de quimioterapia son el porcentaje de ki 67 mayor al 20% de los cuales se analizó en solo 83 casos.

En 27 casos se observó un porcentaje alto de Ki 67 correspondiente a un 32.5%.

Se observó una diferencia de cambio de decisión para la quimioterapia adyuvante de 25 casos.

Otra variable que se toma en cuenta como factor pronóstico para la administración de quimioterapia es la presencia de invasión linfovascular que se observó en 30 casos correspondiendo a un 27%, con una diferencia de cambio de decisión para quimioterapia adyuvante de 9 casos.

Se puede ver en la presente tesis que existió un sesgo poblacional al momento de hacerla diferencia en el rango de edad.

La prevalencia por grupos de riesgo del Oncotype reportada en esta tesis fue similar a la de los estudios de validación de la prueba Oncotype^{2,3,7,9}. Así como de publicaciones independientes que reportan prevalencias en el grupo de bajo riesgo entre 49 % y el 61%, el grupo de riesgo intermedio entre el 22% y el 40%, y el grupo de alto riesgo de 9% a 27%^{22,23,24,25}.

Cuadro 22. Prevalencia Oncotype por diferencia de Autores

Autor	Prevalencia Grado bajo	Prevalencia Grado intermedio	Prevalencia Grado alto
Paik et al. 2004	51%	22%	27%
Kelly et al. 2010	52%	40%	9%
Joh ey al. 2011	61.7%	29.2%	9.1%
Geffen et al. 2011	49.6%	37.8%	12.6%
Hassett et al. 2012	10.3%	7.4%	2.0%
Contreras et al. 2013	49.5%	27.9%	22.5%

La recomendación para el punto de corte del nivel de expresión de Ki-67 que afectan el pronóstico es controvertido, investigaciones anteriores sobre la expresión de Ki-67 y la supervivencia han utilizado valores de 5%, 10%, 20%, 25%.^{25,26,27,28} En esta tesis se tomó como punto de corte 20%, y no se observó relación entre un ki67 elevado y el grupo de alto riesgo como lo publicó Gerson et al en un 32% detectaron ki 67 elevado en el grupo de alto riesgo²⁹. Gwin et al, en 32 casos detectaron Ki- 67 elevado (25%) en el grupo de grado intermedio, en comparación con el grupo de bajo grado (16.4%), ningún caso fue clasificado en el grupo de alto grado³⁰. Albanell et al, mostraron que el 21% de los casos del grupo de alto riesgo tuvieron ki-67 >20% en comparación con el 3% del grupo de bajo riesgo. En esta tesis se observó mayor asociación del valor de ki 67 menor del 20% con el grupo de bajo riesgo en un mayor porcentaje de 32%²².

Actualmente un ciclo de quimioterapia adyuvante para cancer de mama temprano en el Centro Médico ABC tiene un costo aproximado de \$125, 000.00 pesos mexicanos a diferencia del costo de la prueba de Oncotype que es de \$ 3,460 dolares lo cual puede conferir un valor agregado a la prueba al reducir el costo y los efectos de la quimioterapia.

Esta tesis cuenta con limitaciones por el tamaño de la muestra incluida en el análisis y el tiempo de seguimiento que es corto, es por eso que se sugiere un seguimiento de estos casos a 5 años para poder estudiar en las mismas pacientes

el índice de recurrencia después del diagnóstico, lo cual explica que no se registró casos con recurrencia o muerte en esta tesis.

10. CONCLUSIONES

El análisis Oncotype DX se utiliza para un número considerable de casos en los que se necesita información adicional para determinar los posibles beneficios de la quimioterapia adyuvante. En base a los datos recogidos en los estudios clínicos, la probabilidad de tener una recurrencia de la enfermedad durante un período de 10 años se correlaciona con los índices de riesgo individuales que se determinen por el Oncotype DX. No está claro si la quimioterapia adicional proporciona algún beneficio para los pacientes incluidos en el grupo de riesgo intermedio, pero esto está siendo actualmente evaluado en la actualidad por el estudio TAILORx.

En los 111 casos que revisamos en esta tesis la prueba de Oncotype DX clasifica 55 pacientes como de bajo riesgo, 31 como intermedios y 25 como de alto riesgo. Por lo tanto, la prueba Oncotype DX fue beneficioso para las decisiones de tratamiento en el 40,6% (13/32) de los casos, pero no pudo proporcionar información clínicamente relevante en el 59,4% (19/32) de los casos con un RS intermedia.

11. BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information
2. 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;351:2817-26.
3. Habel LA, Shak S, Jacobs MK. A population based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R25.
4. Mumby PB, Lo SS, Norton J. Prospective multicenter study of the impact of the 21 gene recurrence score assay on patient satisfaction, anxiety and decisional conflict for adjuvant breast cancer treatment selection (abstract). *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106:S73.
5. Toi M, Iwata H, Yamanaka T. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer.* 2010; 116(13):3113-3118.
6. Sparano JA, Paik S . Development of the 21-Gene Assay and Its Application in Clinical Practice and Clinical Trials . *J Clin Oncol.* 2008; 26:721-728.
7. Albain K, Barlo W, Shak S, Hortobagyi G, Livingston R. Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in Postmenopausal, Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer . *Lancet Oncology.* 2009
8. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5287-312
9. Paik S, Tang G, Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-34.
10. Philips Z, Ginnell L, Sculper M. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess.* 2004;8:1-58.
11. Lyman GH, Cosler LE; Kuderer NM, Hornberger J. Impact of a 21 gene TR-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer. An economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer.* 2007;15:1011-18.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer, (versión 2.2008)
13. Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial. National Cancer Institute.
14. Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephans JC, et al. Shak S. Measurement of Gene Expression in Archival Paraffin-Embedded Tissues *Am J Pathol.* 2004; 164(1):35-42.

15. Gong T, Shak S, Paik S, Anderson S, Costantino J et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20 *Breast Cancer Res Treat*. 2010; *Breast*.
16. Hornberger J, Chien R, Krebs K, and Hochheiser L et al. US Insurance Program's Experience With a Multigene Assay for Early-Stage Breast Cancer . *J Oncol Pract*. 2011.
17. Gianni L, Zambetti M, Clark M, Baker J, Cronin M et al. Gene Expression Profiles in Paraffin-Embedded Core Biopsy Tissue Predict Response to Chemotherapy in Women with Locally Advanced Breast Cancer *J Clin Oncol*. 2005; 23(29):7265-7277.
18. Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994;30:117-126.
19. P. E. Lønning . Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress? *Ann oncol* 2005; 16: 1569–1583
20. Bloom HJ, Richardson WW et al . Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-377.
21. Cianfrocca M, Goldstein L. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist* 2004;9:606-616
22. 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.
23. 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.
24. Hasset M, Silver S, Hughes M, et al. Adoption of Gene Expression Profile Testing and Association With Use of Chemotherapy Among Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2218-2226.
25. Joh J, Esposito N, Kiluk J. The Effect of Oncotype DX Recurrence Score on Treatment Recommendations for Patients with Estrogen Receptor–Positive Early Stage Breast Cancer and Correlation with Estimation of Recurrence Risk by Breast Cancer Specialists. *The Oncologist* 2011;16:1520–1526.
26. Billgren AM, Tani E, Liedberg A, et al. Prognostic significance of tumor cell proliferation analyzed in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;71:161–70
27. Lau R, Grimson R, Sansome C, et al. Low levels of cell cycle inhibitor p27kip1 combined with high levels of Ki-67 predict shortened disease-free survival in T1 and T2 invasive breast carcinomas. *Int J Oncol*. 2001;18:17–23.
28. Railo M, Lundin J, Haglund C, et al. Ki-67, p53, ER receptors, ploidy and S phase as

long-term prognostic factors in T1 node- negative breast cancer. *Tumour Biol.* 2007;28:45–51.

29. Gerson R, Fernando L, Villalobos A et al. 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. *Gaceta Médica de México.* 2012;148:117-R24.

30. 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.

31. Geffen D, Abu-Ghanem A, Sion N. The impact of the 21-gene recurrence score assay on decision making about adjuvant chemotherapy in early-stage estrogen-receptor-positive breast cancer in an oncology practice with a unified treatment policy. *Annals of Oncology.* 2011; 1-6.