



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**PRUEBAS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA  
Y SU CORRELACIÓN CON LOS HALLAZGOS  
CLÍNICO-PATOLÓGICOS MÁS COMUNES EN EL  
CENTRO MÉDICO ABC**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA  
MARCO ANTONIO DE LA ROSA ABAROA**

**ASESOR  
DR. JUAN ENRIQUE BARGALLÓ ROCHA**

**Ciudad Universitaria, CD. MX., 2016**



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.

---

**Dr. José Halabe Cherem**

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

---

**Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha**

Asesor de Tesis de Posgrado  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

---

**Dr. Jorge Alejandro Ortiz de la Peña Rodríguez**

Profesor Titular de la Cátedra de Cirugía General  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

---

**Dr. Raúl Alvarado Bachmann**

Profesor adjunto de la Cátedra de Cirugía General  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

---

**Dr. Samuel Kleinfinger Marcuschamer**

Profesor adjunto de la Cátedra de Cirugía General  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

---

**Dr. Enrique Ricardo Jean Silver**

Profesor adjunto de la Cátedra de Cirugía General  
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>ANTECEDENTES GENERALES</b> .....	9
Epidemiología.....	9
Genética del cáncer de mama.....	11
Clasificación histopatológica del cáncer de mama.....	13
<i>Subtipos histológicos del carcinoma invasor</i> .....	13
Estadificación del cáncer de mama .....	15
Clasificación molecular del cáncer de mama.....	22
<b>ANTECEDENTES ESPECIFICOS</b> .....	23
<i>Cáncer de mama en estadio clínico temprano</i> .....	23
<i>Evaluación y manejo del cáncer de mama en estadio clínico temprano</i> .....	23
Control local.....	24
Control regional.....	24
Control sistémico (Distal).....	25
Factores predictivos y pronósticos .....	27
Firmas genómicas.....	30
Ecuaciones de Magee.....	32
Índice IHC4.....	33
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	34
Pregunta de Investigación.....	35
<b>OBJETIVOS</b> .....	36
Objetivo General .....	36
Objetivos Específicos.....	36
Hipótesis.....	37
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	40
Tipo de Estudio .....	40
Universo .....	40
Muestreo.....	40
Criterios de Inclusión .....	40
Criterios de Exclusión.....	40
Criterios de Eliminación.....	41
Metodología .....	42
Variables.....	42
<b>RESULTADOS</b> .....	45
<b>DISCUSIÓN</b> .....	66
<b>CONCLUSIONES</b> .....	69
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	70

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia maligna más diagnosticada a nivel mundial y la causa número uno de muerte por cáncer en la mujer. En México es un importante problema de salud pública el cual ha desplazado al cáncer cervicouterino en los últimos años. La mayoría de estos carcinomas son diagnosticados en estadios clínicos tempranos gracias a los programas de tamizaje por lo que el manejo del cáncer de mama en estadio clínico temprano y el uso racional de la quimioterapia adyuvante sigue siendo motivo de estudios prospectivos y controversia en los últimos años. Existen datos clínico-patológicos que tienen valor predictivo y pronóstico para determinar que pacientes presentan el mayor riesgo de recurrencia. En los últimos años han surgido clasificaciones moleculares y pruebas genéticas para determinar este riesgo.

**Objetivo:** La finalidad del estudio es correlacionar los principales hallazgos clínico-patológicos de las pacientes con cáncer de mama en estadio clínico temprano y el puntaje de riesgo obtenido por medio de la firma genómica Oncotype DX®, con la finalidad de poder validar los modelos pronósticos construidos con las variables de patología e inmunohistoquímica y así poder determinar su utilidad clínica en nuestro medio.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico, homodémico, retrolectivo y unicéntrico de 193 pacientes del periodo comprendido del periodo comprendido de enero 2008 a febrero 2016. Se incluyeron a todas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio clínico temprano, con tratamiento quirúrgico, muestra y reporte de patología realizados en el Centro Médico ABC ambos campus y el reporte de la firma genómica Oncotype DX®. Se obtuvieron todas las variables necesarias para calcular los modelos predictivos (ecuaciones de Magee 1, 2 y 3 e índice IHC4) y estos fueron correlacionados linealmente por medio de la correlación de Pearson y categóricamente por medio de la prueba estadística de Kappa de Cohen. Los puntos de corte establecidos en las categorías de riesgo fueron los proporcionados originalmente por el test de Oncotype DX® bajo (<18), intermedio (18-30) y alto riesgo ( $\geq 31$ ); y por los estudios prospectivos

TAYLORx y PlanB, bajo (<11), intermedio (11-25), y alto riesgo (>25). Finalmente se realizó la separación dicotómica de riesgo ( $\leq 25$  y mayor a 25) para determinar la sensibilidad y valores predictivos positivos y negativos de estos modelos predictivos para detectar a las pacientes de bajo alto riesgo. El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS en su versión 22.

**Resultados:** La ecuación número 1 mostró una correlación fuerte ( $r(191) = .822, p < .005$ ), con un grado de concordancia para clasificar en grupos bueno ( $\kappa = .626$  95% CI, .340 a .846,  $p < .005$ ). La sensibilidad fue del 71% (IC 95%, 58-84%), con una especificidad del 97% (IC 95%, 94-100%), un Valor Predictivo Positivo del 87% (IC 95%, 77-98%) y un Valor Predictivo Negativo del 91% (IC 95%, 86-95%).

La ecuación número 2 mostró una correlación fuerte ( $r(191) = .764, p < .005$ ) el grado de concordancia para clasificar por fue bajo ( $\kappa = .383$  95% CI, .289 a .477,  $p < .005$ ). La sensibilidad fue del 81% (IC 95%, 70-92%), especificidad del 83% (IC 95%, 77-89%), Valor Predictivo Positivo del 61% (IC 95%, 49-73%) y Valor Predictivo Negativo del 93% (IC 95%, 89-97%).

La ecuación número 3 mostró una correlación fuerte ( $r(191) = .803, p < .005$ ) El grado de concordancia para clasificar en grupos fue moderado y fue bueno para el grupo dicotómico ( $\kappa = .749$  95% CI, .638 a .86,  $p < .005$ ). La sensibilidad fue del 73% (IC 95%, 60-85%), especificidad del 97% (IC 95%, 95-100%), Valor Predictivo Positivo del 90% (IC 95%, 90-99%) y Valor Predictivo Negativo del 92% (IC 95%, 87-96%).

El índice IHC4 mostró un grado de concordancia bueno para clasificar en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo entre los valores establecidos por el autor del índice y los grupos de riesgo de Oncotype DX ( $\kappa = .619$  95% CI, .525 -.713  $p < .005$ ).

**Conclusión:** Existe una correlación buena entre los datos clínico-patológicos y los puntajes de riesgo obtenidos por la firma genómica Oncotype DX<sup>®</sup>. La aplicabilidad de estas pruebas y el alto valor predictivo negativo observado especialmente en la ecuación número 3 de Magee junto con el elevado grado de concordancia para clasificar en grupos dicotómicos, puede ayudar a descartar a las pacientes que no se beneficiarían de obtener la firma genómica de 21 genes y así mejorar los costos de tratamiento en estas pacientes.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna mas diagnosticada y la causa numero uno de muerte por cáncer entre mujeres a nivel mundial con un estimado de 1.7 millones de casos y 521,900 muertes en el año 2012. Representa el 25% de todos los cánceres y el 15% de todas las muertes relacionadas por cáncer en la mujer.<sup>(1)</sup>

En México, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública ya que con el tiempo, la mortalidad y el numero de casos se han incrementado paulatinamente. Según el último registro histopatológico de neoplasias malignas (RHNM) a partir del año 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino.<sup>(2)</sup>

A diferencia del cáncer cervicouterino, el de mama presenta una tendencia a la alza en la mortalidad desde la década de los años ochenta de un 63.7% en el periodo de 1980 a 2008. Actualmente se han implementado diversos programas de detección oportuna con la finalidad de disminuir esta tendencia al diagnosticar esta neoplasia en estadios clínicos mas tempranos.<sup>(2)</sup>

Desde la antigüedad ha sido una neoplasia temida, siendo descrita por los egipcios como una “enfermedad incurable” hace mas de 3000 años; no fue hasta los avances notables en la práctica quirúrgica en el siglo XIX que muchas de las incógnitas de esta enfermedad pudieron ser resueltas. No solo estos avances en las técnicas quirúrgicas lograron elucidar la naturaleza de la enfermedad, sino gracias al desarrollo de la anestesia y las técnicas antisépticas en la segunda mitad del siglo XIX el Dr. William Halsted logro perfeccionar su mastectomía radial, y la tasa de supervivencia que alguna vez fue del 10% a 10 años logro incrementarse hasta un 50% cambiando el destino que acompañaba el diagnóstico de esta enfermedad.<sup>(3,4)</sup>

El tratamiento del cáncer de mama ha recorrido un largo camino el cual comenzó hace mas de 100 años con un crudo abordaje quirúrgico el cual a evolucionado a un abordaje multidisciplinario en el cual participan cirujanos oncólogos, radio-oncólogos y

oncólogos médicos, logrando así disminuir su mortalidad. Nuestro entendimiento de la biología de estos tumores y su intrincada heterogeneidad abrió la puerta a nuevos niveles en el tratamiento de esta enfermedad, la cual gracias al desarrollo de modalidades de detección temprana mas eficaces promete un futuro mejor en estas pacientes.

Esta enfermedad antiguamente “incurable”, se define actualmente como una entidad con manifestaciones *locales tempranas* y *tardías sistémicas*. La detección temprana y el tratamiento local agresivo junto con el tratamiento sistémico pueden ser potencialmente curativos

## **ANTECEDENTES GENERALES**

### **Epidemiología**

El cáncer de mama es la primera causa de muerte en la mujer a nivel mundial con cerca de 521 mil decesos al año y 1.7 millones de casos anuales diagnosticados anualmente. 197 mil de estas muertes ocurren en países desarrollados y 324 mil en países en desarrollo<sup>(1)</sup>.

En general los países mas desarrollados representan cerca de la mitad de todos los casos de cáncer de mama con un 38% de muertes relacionadas al mismo. La tasa de casos es elevada especialmente en Norte América, Australia, Nueva Zelanda y el norte y este de Europa; intermedia en el centro de Europa, América Latina, y el Caribe; y baja en la mayoría de África y Asia. Esta variación en la incidencia internacional refleja las diferencias de disponibilidad de métodos de detección temprana, así como de factores de riesgo para su desarrollo<sup>(1)</sup>.

Entre los años de 1980 y finales de 1990, la incidencia se incrementó 30% en los países occidentales, esto probablemente asociado al uso de terapia hormonal sustitutiva en el embarazo y al tamizaje masivo de la población. A partir del año 2000 la incidencia decayó posiblemente debido a la disminución del uso de terapia hormonal sustitutiva y a los métodos de tamizaje poblacional<sup>(1,2)</sup>.

La disminución de la incidencia a partir del año 2000 se atribuye al uso de la terapia hormonal y el incremento en el tamizaje poblacional. Se estima a partir de los registros que en promedio el 2% de las neoplasias de mama ocurren en el sexo masculino, el gran impacto que tiene sobre la salud en las mujeres ha condicionado que los programas se enfoquen a la identificación temprana en estas<sup>(2)</sup>.

En Estados Unidos el programa de vigilancia, epidemiología y reporte de resultados final, de sus siglas en ingles (SEER), ha sido una invaluable herramienta en el estudio de la epidemiología del cáncer de mama. Se estima que en dicho país se diagnostican 229,000 casos nuevos por año<sup>(5)</sup>.

De acuerdo a este registro epidemiológico existen diferencias notables en la incidencia y mortalidad entra las distintas etnias, razas y estatus socioeconómicos. En la población

blanca el SEER reporta una incidencia (por 100,000 habitantes) de 124.7 con una mortalidad de 12.3 , y una supervivencia a 5 años del 90.4%. En la raza negra la incidencia es de 121 , con una mortalidad de 18.2 , y una supervivencia a 5 años del 78.6%. Los hispanos muestran una incidencia de 90.8, con una mortalidad de 14.8<sup>(5)</sup>.

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) abarcando el periodo de 1993 a 2002, reporta 767,464 casos nuevos de cáncer en general, de los cuales 83,579 pertenecen a mama (11% del total). El mayor número de casos correspondió a los estados del norte del país (31%), seguidos por los del centro (21%) y la parte sur de la República Mexicana (14%). En promedio el cáncer de mama en México se diagnostica a los 53 años, donde hasta el 11% de las mujeres diagnosticadas son menores de 40 años, los tipos histológicos mas identificados son el carcinoma ductal infiltrante (81.3%), carcinoma lobulillar (11.10%), y carcinoma medular de la mama (1.45%). La mayor mortalidad se registra en el norte del país (Sonora, Chihuahua, Baja California Sur); y la menor mortalidad en el sureste (Campeche, Quintana Roo y Yucatán)<sup>(2,6)</sup>.

El cáncer de mama representa una causa significativa de morbimortalidad en México y el mundo, que principalmente afecta a las mujeres. Resulta irónico como señaló Stanley L. Robins que una neoplasia que brota en un órgano expuesto y que es fácilmente accesible a la exploración continúe cobrando la vida de tantas pacientes.

## Genética del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea fundamentalmente causada por la acumulación progresiva de aberraciones genéticas que incluyen: mutaciones puntuales, amplificaciones cromosómicas, deleciones, rearrreglos cromosómicos y duplicaciones<sup>(7)</sup>.

Las mutaciones en la línea germinal representan el 10% de todos los cánceres de mama, siendo la vasta mayoría de los cánceres de mama ocasionados por alteraciones genéticas somáticas esporádicas<sup>(8)</sup>.

### **Cáncer de mama hereditario**

Las formas de cáncer de mama hereditario comprenden el 20% de todos los cánceres de mama, la mayoría de los genes responsables de estos cánceres familiares no se han identificado. Los genes de susceptibilidad a cáncer de mama pueden ser categorizados en tres clases de acuerdo a la frecuencia con que se presentan y al nivel de riesgo que confieren: así tenemos genes de poca frecuencia y alta penetrancia, genes de poca frecuencia y de penetrancia intermedia; y genes de alta frecuencia y poca penetrancia<sup>(9)</sup>. (Tabla 1)

<b>Tabla 1. Genes de susceptibilidad a cáncer de mama</b>		
<b>Genes de alta penetrancia</b>	<b>Genes de penetrancia moderada</b>	<b>Genes de baja penetrancia</b>
<i>BRCA1 (17q21)</i>	<i>CHEK2 (22q12.1)</i>	<i>FGR2 (16q26)</i>
<i>BRCA2 (13q12.3)</i>	<i>BRIP1 (17q22)</i>	<i>TOX3 (16q12.1)</i>
<i>TP53 (17p13.1)</i>	<i>ATM (11q22.3)</i>	<i>LSP1 (11p15.5)</i>
<i>PTEN (10q23.3)</i>	<i>PALB2 (16p12)</i>	<i>TGB1 (19q13.1)</i>
<i>CDH1 (16q22.1)</i>		<i>MAP3K1 (5q11.2)</i>
<i>STK11/LKB1 (19p13.3)</i>		<i>CASP8 (2q33-34)</i>

### **Alteraciones genéticas somáticas**

La mayoría de los cánceres de mama son de origen esporádico, causados por una acumulación de alteraciones genéticas somáticas numerosas. Se considera actualmente que un cáncer de mama en un paciente típico alberga de 50 a 80 mutaciones somáticas diferentes, siendo la mayoría de estas mutaciones el resultado de una replicación errónea del ADN o como consecuencia de la exposición a

mutágenos endógenos o exógenos<sup>(7,10)</sup>. A través de GWAS (Genome-wide association study) de sus siglas en ingles estudio de asociación del genoma completo se han identificado cientos de genes responsables de estos cambios somáticos<sup>(11)</sup>.

Existen dos tipos de mutaciones somáticas estudiadas. Las mutaciones “pasajeras” que protagonizan la mayoría de las mutaciones somáticas presentes en el cáncer de mama y que representan cambios biológicos neutrales y que no contribuyen a la oncogénesis; y las mutaciones “conductoras” las cuales confieren una ventaja en la célula que las posee para el crecimiento y parecen estar implicadas en el desarrollo de cáncer, estas últimas son las que se encuentran en los genes candidatos en la etiología del cáncer<sup>(7,10)</sup>. Cuando una mutación conductora específica se encuentra catalogada entre diferentes tipos de tumores mamarios, se desarrolla una gráfica de distribución bimodal de unos pocos genes comúnmente mutados en el cáncer de mama entre cientos de genes infrecuentemente mutados. Estos picos bimodales corresponden a los genes mas frecuentemente mutados (alteraciones somáticas) en los tumores mamarios, algunos de estos incluyen: TP53, CDH1, PI3K, Ciclina D, PTEN, AKT, etc. Por el contrario los genes que se encuentran por debajo de la curva bimodal se encuentran solo en el 5% de todos los tumores de mama. Esta heterogeneidad sustancial de mutaciones en el ADN entre los tumores mamarios explica las amplias variaciones en el fenotipo, tanto en términos de comportamiento tumoral así como también de respuesta a diferentes tratamientos<sup>(10-13)</sup>.

## **Clasificación histopatológica del cáncer de mama**

Entender las características histopatológicas del cáncer de mama es un elemento indispensable para establecer el tratamiento apropiado<sup>(14)</sup>. Los métodos de estadificación clásicos (TNM) reconocen los extremos del espectro pronóstico en las pacientes, sin embargo, existe información pronóstica adicional que se puede obtener a través del examen histopatológico.

Existen dos formas de obtener información sobre el pronóstico por medio del análisis histopatológico. La primera categoriza a los carcinomas basado en características específicas, reconociendo aquellos que tienen características histológicas especiales. La segunda evalúa características individuales del carcinoma como el pleomorfismo nuclear o formación de túbulos (grado histológico). Reconocer los carcinomas con características especiales hace posible identificar un grupo de pacientes con un pronóstico muy bueno; en contraste existe un grupo de pacientes (25%) con un pronóstico muy pobre que puede ser identificado por medio del grado histológico<sup>(15)</sup>.

### ***Subtipos histológicos del carcinoma invasor***

La mayoría de la terminología de las lesiones malignas en mama dividen a estas en lesiones de tipo ductal y lobulillar. Las primeras clasificaciones en cáncer de mama utilizaban el término de carcinomas de tipo lobulillar invasor en todas aquellas lesiones que se relacionaban con el carcinoma lobulillar in Situ; y dado que los ductos eran la otra fuente de epitelio en la mama, las lesiones que no presentaban un patrón lobulillar eran referidas como carcinomas de tipo ductal. Actualmente es bien reconocido que la mayoría de las lesiones tanto benignas como malignas, tienen origen en la unidad ducto-lobulillar terminal de la mama<sup>(16)</sup>.

Dado que estos dos términos se encuentran muy arraigados en la práctica clínica actual, continúan en uso, sin embargo menos del 10% de los carcinomas invasores son de origen lobulillar, por lo tanto el termino ductal no tiene un significado específico. La clasificación histológica que categoriza a los carcinomas mamarios con características histológicas especiales separa aquellas lesiones que están asociadas con menor potencial maligno de los carcinomas ordinarios que carecen de estas características. Estos carcinomas de tipo especial (special-types carcinomas) representan cerca del 20-

30% de todos los carcinomas invasivos, el resto de carcinomas se conocen como carcinomas ductales invasivos o de tipo no especial NSO (No Otherwise Specified carcinoma) los cuales representan el tipo mas común de lesiones invasivas con cerca del 80% de los casos (14,17–19). El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) que es el segundo subtipo mas común con 8-15% de todos los cánceres invasivos se encuentra dentro de la categoría de carcinomas de tipo especial, y comparado con el NSO tiende a ser bien diferenciado; presenta poca sobreexpresión del HER2; presenta una elevada tasa de receptores hormonales positivos; y una alta incidencia de bilateralidad, multifocalidad y multicentricidad<sup>(20,21)</sup>. (Tabla 2)

<b>Tabla 2. Carcinomas de tipo especial</b>		
<b>Subtipo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Característica clínica</b>
Lobulillar	10%	Supervivencia de 70-80% a 5 años
Tubular	1-10%	Baja probabilidad de metástasis
Medular	3-10%	Asociado a BRCA1
Mucinoso	0.5-2%	Supervivencia de 90% a 10 años
Cribiforme	<2%	Baja probabilidad de metástasis
Micropapilar	<2%	Invasión linfovascular temprana

A pesar de esta clasificación histológica el tratamiento es igual para todos ellos ya que las estrategias de decisión y las guías de manejo no dependen de los subtipos histológicos.

## **Estadificación del cáncer de mama**

En 1940 Pierre Denoix et al. en Francia propusieron un sistema de clasificación basado en la diseminación del cáncer en relación a las características del tumor primario (localización, tamaño, y extensión a estructuras adyacentes), los ganglios linfáticos regionales y la presencia o no de metástasis. Actualmente este sistema TNM del inglés (Tumor, Node, Metastasis) es elaborado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y se utiliza virtualmente para todo tipo de cáncer<sup>(22,23)</sup>.

La función más importante de la estadificación es la de agrupar anatómicamente a los pacientes para determinar el tratamiento y establecer un pronóstico. Además, la estadificación correcta permite comparar los resultados de diversos tratamientos entre estudios.

En 1960, la UICC publicó el sistema TNM adaptado al cáncer de mama. Se han realizado revisiones y la última actualización corresponde a la séptima edición.

Las reglas para clasificar a los pacientes son las siguientes<sup>(24)</sup>:

### **Estadio clínico**

- Incluye examen físico con inspección y palpación cuidadosas de la mama y de la región axilas, supraclavicular y cervical.
- Estudio de imagen y examen patológico de una muestra de tejido para establecer el diagnóstico de carcinoma.
- Los estudios de imagen y hallazgos clínicos posteriores a la administración de quimioterapia neoadyuvante, hormonoterapia, radioterapia o inmunoterapia; no se consideran elementos del estadio clínico inicial, y esto debe ser indicado con el prefijo "yc".

### **Estadio patológico**

- El estadio patológico debe incluir todos los datos usados para el estadio clínico junto a los datos obtenidos de la exploración y resección quirúrgica, así como del examen patológico (macroscópico y microscópico) del tumor primario, ganglios linfáticos regionales y sitios metastásicos.

- El tumor primario debe ser resecado al menos por una biopsia excisional con márgenes libres de tumor en el examen patológico.
- Si la cirugía ocurrió después de la administración de quimioterapia neoadyuvante, tratamiento hormonal, inmunoterapia, o tratamiento con radiación, el prefijo “yc” deberá ser utilizado para indicarlo.

Este sistema de estadificación para el carcinoma mamario, aplica tanto para las lesiones invasoras (también llamadas infiltrantes) así como también para los carcinomas In Situ.

### ***Tumor primario (T)***

La clasificación T del tumor primario es la misma sin importar si esta basada en criterios clínicos, patológicos o ambos. El tamaño debe ser redondeado hacia el punto de corte mas cercano. En general, la determinación patológica debe tener prioridad sobre la clínica a la hora de determinar el tamaño<sup>(22)</sup>. (Tabla 3)

<b>Tabla 3. Tumor primario (T)</b>	
<b>TX</b>	El tumor primario no puede ser evaluado
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma In Situ
<b>Tis (DCIS)</b>	Carcinoma Ductal In Situ
<b>Tis (LCIS)</b>	Carcinoma Lobulillar In Situ
<b>Tis (Paget)</b>	Enfermedad de Paget del pezón, no asociada a carcinoma invasor y/o carcinoma In Situ en el parénquima subyacente.
<b>T1</b>	Tumor ≤ 20 mm en su diámetro mayor
<b>T1mi</b>	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
<b>T1a</b>	Tumor > 1 mm pero < 5 mm en su diámetro mayor
<b>T1b</b>	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
<b>T1c</b>	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
<b>T4a</b>	Extensión directa a la pared torácica con adherencia/ invasión de músculo pectoral
<b>T4b</b>	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (piel de naranja)
<b>T4c</b>	T4a + T4b
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio: Eritema difuso y edema que involucra 1/3 o más del espesor de la piel

### ***Ganglios linfáticos regionales (N)***

Para los pacientes que presentan ganglios positivos por patología con macrometástasis, al menos un ganglio debe contener un depósito tumoral mayor de 2mm y el resto de ganglios deben contener depósitos tumorales mayores de 0.2mm (micrometástasis). Los ganglios que contienen depósitos tumorales ≤0.2mm (ITCs) son excluidos de la cuenta de ganglios positivos para propósitos de la clasificación TNM. el término cN1 designa metástasis a 1 o mas ganglios ipsilaterales móviles en los niveles I y II; el término cN2a designa metástasis en ganglios ipsilaterales clínicamente fijos entre ellos (empastados) en los niveles I y II o a otras estructuras<sup>(22,24)</sup>. (Tabla 4 y 5)

Tabla 4. Ganglios linfáticos regionales (N) clasificación clínica	
<b>NX</b>	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados (previamente resecaados)
<b>N0</b>	Ganglios sin presencia de metástasis regionales
<b>N1</b>	Metástasis a 1 o mas ganglios ipsilaterales móviles en los niveles I y II
<b>N2</b>	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales clínicamente fijos entre ellos (empastados) en los niveles I y II ; o metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de metástasis en ganglios axilares
<b>N2a</b>	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales clínicamente fijos entre ellos (empastados) en los niveles I y II o a otras estructuras
<b>N2b</b>	Metástasis en ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna y en ausencia clínica evidente de metástasis en los niveles I y II axilares
<b>N3</b>	Metástasis en ganglios ipsilaterales infraclaviculares (nivel III) con o sin involucro de ganglios axilares (niveles I y II), o involucro de ganglios de la cadena mamaria interna con invasión axilar (niveles I y II), o metástasis en ganglios supraclaviculares
<b>N3a</b>	Metástasis en ganglios ipsilaterales infraclaviculares (nivel III)
<b>N3b</b>	Metástasis en ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna y en ganglios linfáticos axilares
<b>N3c</b>	Metástasis en ganglios ipsilaterales supraclaviculares

Tabla 5. Ganglios linfáticos regionales (N) clasificación patológica (pn)			
<b>pNX</b>	Ganglios linfáticos no puede ser evaluados	<b>pN1b</b>	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna con micro o macrometástasis detectadas por ganglio centinela pero no clínicamente
<b>pN0</b>	No hay evidencia histológica de metástasis	<b>pN1c</b>	Metástasis en 1 a 3 ganglios y en ganglios de la cadena mamaria interna con micro o macrometástasis detectadas por ganglio centinela pero no clínicamente
<b>pN0 (i-)</b>	No hay evidencia histológica de metástasis, inmunohistoquímica (IHC) negativa	<b>pN2</b>	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de la cadena mamaria interna detectados clínicamente pero en ausencia de ganglios axilares afectados

<b>pN0(i+)</b>	Células malignas en ganglios linfáticos regionales no mayor de 0.2 mm (tinción H&E o por IHC)	<b>pN2a</b>	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (con al menos un depósito tumoral >2 mm)
<b>pN0 (mol-)</b>	No hay evidencia histológica de metástasis, hallazgos moleculares (RT-PCR) negativos	<b>pN2b</b>	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna detectados clínicamente, pero en ausencia de metástasis axilares
<b>pN0 (mol +)</b>	Hallazgos moleculares (RT-PCR) positivos pero sin evidencia histológica de metástasis (H&E e IHC)	<b>pN3</b>	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares (nivel III), o ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente detectados y en presencia de 1 o más ganglios axilares afectados, o en más de 3 ganglios axilares y en cadena mamaria interna con micro o macrometástasis detectadas por ganglio centinela pero no clínicamente, o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
<b>pN1</b>	Micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios axilares, y/o metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por ganglio centinela	<b>pN3a</b>	Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos debe existir un depósito tumoral mayor de 2 mm), o metástasis infraclaviculares (nivel III)
<b>pN1mi</b>	Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y/o más de 200 células, pero no mayor de 2mm)	<b>pN3b</b>	Metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilaterales en presencia de afectación axilar de 1 o más ganglios, o en más de 3 ganglios axilares y micro o macrometástasis en cadena mamaria interna detectadas por ganglio centinela pero no clínicamente
<b>pN1a</b>	Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una de ellas mayor de 2 mm	<b>pN3c</b>	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

### **Metástasis a distancia (M)**

El estadio M del cáncer de mama se refiere a la clasificación clínica de metástasis distales significativas, la cuales distinguen típicamente si existe o no una cura potencial a largo plazo <sup>(22,24)</sup>. (Tabla 6)

<b>Tabla 6. Metástasis a distancia (M)</b>	
<b>M0</b>	No existe evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
<b>cM0(i+)</b>	No existe evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero existen depósitos de células tumorales detectadas molecular o microscópicamente en: sangre, medula ósea, o en otros tejidos no linfopregionales que no son mayores de 0.2 mm en una paciente asintomática
<b>M1</b>	Metástasis distales detectadas por medios clínicos o radiológicos y/o histológicamente confirmadas con un deposito mayor de 0.2 mm

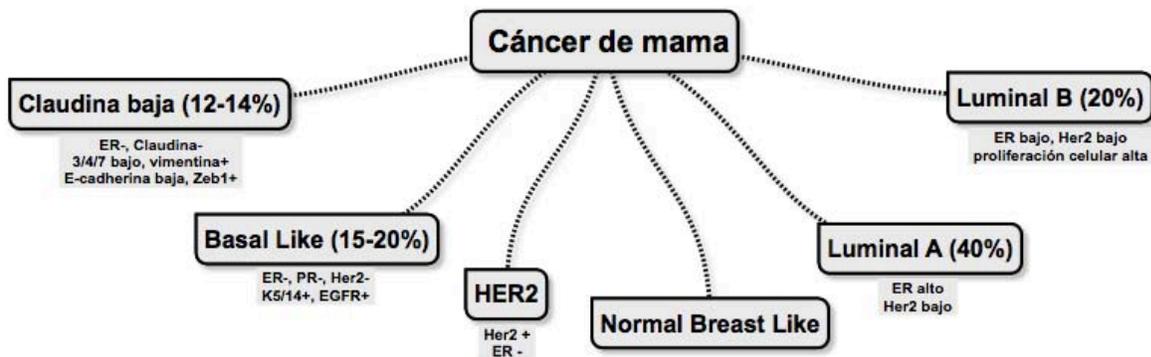
El estadio anatómico por grupos pronósticos con la supervivencia a 5 años se muestra en la tabla 7<sup>(25)</sup>.

<b>Tabla 7. Estadio anatómico / grupos pronósticos</b>				
<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Supervivencia a 5 años</b>
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0	92.7%
<b>Estadio IA</b>	T1	N0	M0	87.8%
<b>Estadio IB</b>	T0	N1mi	M0	87.8%
	T1	N1M1	M0	
<b>Estadio IIA</b>	T0	N1	M0	81.4%
	T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	
<b>Estadio IIB</b>	T2	N1	M0	74%
	T3	N0	M0	
<b>Estadio IIIA</b>	T0	N2	M0	66.7%
	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T3	N2	M0	
<b>Estadio IIIB</b>	T4	N0	M0	41%
	T4	N1	M0	
	T4	N2	M0	
<b>Estadio IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0	49.3%
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1	14.8%

## Clasificación molecular del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad genética y clínicamente heterogénea. Los modelos actuales de clasificación en cáncer de mama tienen un valor pronóstico, sin embargo la carencia del componente molecular en estas clasificaciones limitaba la habilidad de predecir la respuesta a determinados tratamientos<sup>(16)</sup>. Es así como Perou y Sorlie basados en patrones de expresión genética sugirieron una clasificación basados en estos patrones moleculares. Esta clasificación tiene gran relevancia clínica, ya que los pacientes clasificados en un determinado tipo presentan diferentes resultados clínicos y respuesta tratamientos<sup>(26)</sup>. (Esquema 1)

Esquema 1. Clasificación molecular del cáncer de mama



## **ANTECEDENTES ESPECIFICOS**

### ***Cáncer de mama en estadio clínico temprano***

El tratamiento histórico del cáncer de mama era por medio de la cirugía radical de Halsted. Aunque el tumor era resecado mediante esta cirugía mutilante, la tasa de recurrencia continuaba siendo inaceptablemente alta. Un estudio realizado por Fisher et. al en 1972 encontró que 67% de las pacientes que mostraban involucramiento ganglionar axilar presentaban recurrencia a los 5 años posteriores a la cirugía radical<sup>(27)</sup>.

Claramente la cirugía por si sola, aunque siendo el componente principal del tratamiento, no lograba curar a todos los pacientes con cáncer.

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama (60-70%) se presentan en un estadio clínico I y II. Los cánceres de mama tempranos o candidatos a cirugía temprana son aquellos que presentan tumores pequeños con respecto a la mama y además son fácilmente resecables: estadio I (T1N0), estadio IIa (T0N1M0), (T1N1M0), (T2N0M0), y estadio IIb (T2N1, T3N0). Es de notar, que el estadio clínico temprano incluye la enfermedad N1(metástasis en ganglios linfáticos axilares móviles en los niveles I y II). Las pacientes que se presentan con masa tumoral grande, adenopatía voluminosa, o evidencia de cáncer de mama inflamatorio, se encuentran en un estadio clínico III considerado localmente avanzado<sup>(28)</sup>.

### ***Evaluación y manejo del cáncer de mama en estadio clínico temprano***

Una vez que el diagnóstico de cáncer de mama ha sido realizado, tres preguntas claves surgen para establecer el manejo del mismo:

¿Se trata de un cáncer de mama en estadio clínico temprano candidato a cirugía inmediata?

¿Se trata de un cáncer de mama localmente avanzado o con características inflamatorias?

¿Se trata de un cáncer de mama con evidencia de enfermedad metastásica?

Establecer y contestar estas preguntas permite seleccionar el tratamiento mas apropiado para cada paciente. La respuesta a estas preguntas se basa en el estadio clínico.

El tratamiento del cáncer de mama en estadio clínico temprano debe contemplar el control local (tumor primario), control regional (ganglios linfáticos axilares) y control distal (tratamiento sistémico).

### **Control local**

Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma se deben considerar las opciones quirúrgicas para el control local:

#### **Mastectomía**

Cirugía conservadora de mama (lumpectomía con márgenes negativos de tumor + radiación posoperatoria) Los estudios prospectivos aleatorizados que confirman el beneficio de la cirugía conservadora de mama vs la mastectomía radical estándar son: NSABP-06, EBCTCG, Milán, NCI, DBCG, EORTC e IGR. La decisión de realizar tratamiento conservador depende de varios factores entre ellos el resultado cosmético. Si con la lumpectomía se obtendrá un resultado desfigurante en la mama, será mejor optar por la mastectomía total. El tratamiento conservador es ideal para pacientes que no están embarazadas, tienen acceso al tratamiento con radiación sin presentar historia previa de haber sido sometidas a radiación en el tórax y que no presentan enfermedades de la colágena<sup>(29,30)</sup>.

### **Control regional**

El estado ganglionar en el cáncer de mama representa uno de los factores mas importantes que define el tratamiento y el pronóstico. La exactitud de la biopsia del ganglio centinela para estadificar a la axila clínicamente negativa ha sido validada por estudios prospectivos aleatorizados y debe ser considerada el estándar de manejo para los pacientes con axila clínicamente positiva o no ya que puede evitar la morbilidad de una disección radical axilar<sup>(31,32)</sup>.

## **Control sistémico (Distal)**

El meta-análisis realizado por el “Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group”(EBCTCG) demostró que el tratamiento hormonal y la poliquimioterapia adyuvante reducen el riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama. Sin embargo, el tratamiento sistémico adyuvante tiene riesgos asociados por lo cual sería útil seleccionar solo aquellos pacientes que serán mas propensos a beneficiarse de este tratamiento<sup>(33)</sup>.

Solo el 12 % de las pacientes que eran manejadas con el abordaje propuesto por Halsted tenían una supervivencia de 10 años. El pobre resultado de este abordaje además de la observación de que el 20-30% de las pacientes con enfermedad ganglionar negativa llegaban a desarrollar enfermedad metastásica, dio lugar al paradigma de enfermedad micrometastásica. El propósito del tratamiento adyuvante es por tanto, el de erradicar estos depósitos micrometastásicos distales, por lo tanto es esencial determinar el riesgo individual de cada paciente de albergar enfermedad micrometastásica silente<sup>(34)</sup>.

La práctica estandarizada consistía en administrar tratamiento sistémico adyuvante a todas las pacientes con enfermedad ganglionar positiva, sin embargo existen diferencias notables entre las mujeres con enfermedad ganglionar positiva por lo cual algunas necesitaran tratamientos mas agresivos y además algunas mujeres con enfermedad ganglionar negativa también pueden beneficiarse del tratamiento adyuvante.

Por muchos años, las recomendaciones del tratamiento adyuvante fueron basadas en factores clásicos anatómicos y patológicos, como el tamaño tumoral, grado tumoral, y estado ganglionar. Con el desarrollo de las técnicas de inmunohistoquímica y la identificación de los receptores hormonales y HER2 en los tumores mamarios, se logró la clasificación molecular de los mismos y el desarrollo de tratamientos específicos<sup>(35)</sup>.

La finalidad de la quimioterapia adyuvante es la de mejorar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global. Las tasas elevadas de recurrencia están relacionadas con la presencia de enfermedad micrometastásica en el 10-30% de las pacientes con ganglios axilares negativos, y un 35-95% en pacientes con ganglios axilares positivos al momento del diagnóstico<sup>(35)</sup>.

En el año 2000 se consideraba esencial la administración de quimioterapia adyuvante a todos los pacientes tumores > de 1 cm<sup>(36)</sup>.

El estudio NSABP que recolectó 1250 casos de tumores de 1 cm con axila negativa reportó que existía una mejora en la supervivencia si se administraba quimioterapia a estos pacientes<sup>(37)</sup>.

El estudio EBCTCG más reciente respecto a la quimioterapia reportó que la reducción proporcional del riesgo era mínimamente afectada por la edad, el estado ganglionar, tamaño tumoral o diferenciación, estado de receptores hormonales o uso de tamoxifeno; esa información carecía de los datos de los marcadores genéticos de estos tumores que podría haber ayudado a el riesgo, la quimiosensibilidad o ambos<sup>(33)</sup>.

Las mayoría de las guías recomendaban la administración de quimioterapia para enfermedad ganglionar positiva y/o tumores > de 2 cm, independientemente de las características de estos tumores, sin embargo los pacientes que participan en los estudios de tratamiento no separaban a los pacientes por sus características biológicas y los meta-análisis que analizaron estos estudio reportaron beneficios del tratamiento adyuvante en una población muy heterogénea.

Los efectos secundarios de la quimioterapia pueden ser mortales en el 1% de las pacientes. Dado que el umbral para la decisión de administrar quimioterapia se encontraba disminuido la mayoría de los pacientes van a sufrir de los efectos negativos de estas drogas sin obtener un beneficio clínico real.<sup>(33)</sup>

Durante las últimas dos décadas, se han realizado investigaciones extensas para describir factores pronósticos y predictivos que ayuden a clasificar a la población de pacientes basados en grupos de riesgo con características homogéneas entre ellos y así detectar un subgrupo poblacional que se beneficiaría e gran medida del tratamiento sistémico. Así, la decisión de administrar quimioterapia esta basada en el análisis de factores pronósticos que predicen la probabilidad de recurrencia y eficacia del tratamiento, contrabalanceada por la toxicidad de estos fármacos<sup>(34,35)</sup>.

## Factores predictivos y pronósticos

Los factores pronósticos son aquellos que están disponibles al momento del tratamiento quirúrgico y que se correlacionan con el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global en ausencia de tratamiento sistémico adyuvante, como resultado, son capaces de correlacionarse con la historia natural de la enfermedad<sup>(38)</sup>.

Los factores predictivos son aquellas cuantificaciones obtenidas que pueden ser asociadas con la respuesta a un tratamiento dado.

Existen tres razones para justificar el uso de los factores predictivos y pronósticos<sup>(39)</sup>:

- Identificar a pacientes con buen pronóstico en los cuales el tratamiento adyuvante no ofrecerá un beneficio adicional significativo como para ser sometido a los riesgos del mismo.
- Identificar a pacientes en los cuales el pronóstico es lo suficientemente pobre como para justificar un tratamiento adyuvante mas agresivo.
- Seleccionar a los pacientes cuyos tumores son mas o menos propensos de beneficiarse con diferentes tratamientos. (Tabla 8)

<b>Tabla 8. Factores pronósticos</b>
Estado ganglionar axilar
Tamaño tumoral
El estado de los receptores hormonales (estrógenos / progesterona)
Grado histológico
Presencia de invasión linfovascular
Edad
Raza
Estado ganglionar axilar

### ***Estado ganglionar axilar***

Es el factor pronóstico mas significativo en las pacientes con cáncer de mama en estadio clínico temprano. Existe relación directa entre el número de ganglios linfáticos involucrados y el riesgo de desarrollar recurrencia distal. Sin embargo, por simplicidad, los pacientes incluidos en ensayos clínicos son clasificados en cuatro grupos basados en los datos del “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project” (NSABP), cuya supervivencia a cinco años es las siguiente(40):

- Ganglios negativos (82.8%)
- Presencia de 1-3 ganglios linfáticos positivos (73%)
- Presencia de 4-9 ganglios linfáticos positivos (45.7%)
- Presencia de 10 o mas ganglios linfáticos positivos (28.4%)

Según estos resultados, el riesgo de recurrencia es lo suficientemente significativo con la enfermedad ganglionar positiva, como para justificar el tratamiento adyuvante, ya que un riesgo de recurrencia del 20% o más, es suficiente como para sopesar los riesgos del tratamiento adyuvante. Para las pacientes con enfermedad negativa sin embargo, se requiere un abordaje individual utilizando otros factores pronósticos para determinar el riesgo de recurrencia.

### ***Tamaño tumoral***

El tamaño tumoral se correlaciona con la presencia y número de ganglios axilares involucrados, además de ser también un factor pronóstico independiente con el cual se observa un aumento del riesgo de recurrencia relacionado a u mayor tamaño del tumor. Según los datos obtenidos en 24,740 casos del “Surveillance, Epidemiology, and End Results” (SEER) del instituto nacional de cáncer en Estados Unidos, la supervivencia global a 5 años relacionada al tamaño tumoral es la siguiente<sup>(41)</sup>:

- Tumores < 1cm (99%)
- Tumores de 3-5cm (86%)

El periodo libre de enfermedad y la recurrencia también fueron valorados a lo largo de 20 años (supervivencia libre de recurrencia a 20 años) en otro estudio encontrando una asociación significativa entre estos:

- Tumores  $\leq 1$  cm (88%)
- Tumores de 1.1 a 3 cm (72%)
- Tumores de 3.1 a 5 cm (59%)

Sumado a todo lo anterior, el tiempo medio para desarrollar enfermedad metastásica también se acorta conforme el tamaño tumoral aumenta<sup>(42)</sup>.

Para los pacientes con enfermedad ganglionar negativa, el tamaño tumoral es el factor pronóstico mas importante, y por lo tanto es utilizado junto con otros factores para decidir la necesidad de tratamiento adyuvante.

## Firmas genómicas

Al igual que surgió la clasificación molecular en el cáncer de mama, varios investigadores y la industria farmacéutica han desarrollado firmas pronósticas basadas en el estudio de múltiples genes, algunas de ellas ya validadas y en que son usadas actualmente.

Las tres firmas genómicas más comúnmente usadas son el puntaje de recurrencia derivado del estudio Oncotype DX®; la firma de 70 genes desarrollada en Ámsterdam (Mammaprint) ; y el puntaje de riesgo de recurrencia derivado del PAM50<sup>(43)</sup>.

El puntaje de riesgo de Oncotype DX® fue validado en un set de datos independientes de muestras recolectados de pacientes con ganglios negativos, receptores hormonales positivos tratadas con tamoxifeno del estudio NSABP-14 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)<sup>(44)</sup>.

Actualmente el estudio de Oncotype DX® desarrollado por Genomic Health, ciudad de Redwood, CA, USA es la prueba genómica pronóstica más utilizada hoy en día para los cánceres de mama en estadio clínico temprano con receptores hormonales positivos. Este ensayo utiliza la expresión de 16 genes relacionados al cáncer y 5 genes constitutivos (housekeeping) para computar un puntaje de recurrencia que va del 0 al 100, el cual es categorizado en 3 grupos: bajo riesgo (<18), riesgo intermedio (18-30) y alto riesgo ( $\geq 31$ )<sup>(45)</sup>. Varios estudios independientes con muestras de tejido archivado, demostraron el beneficio del tratamiento adyuvante en los pacientes con un puntaje de alto riesgo. El estudio prospectivo aleatorizado (TAYLORx) valora la utilidad del tratamiento adyuvante en el riesgo intermedio en clasificación donde los puntajes son: bajo ( $\leq 10$ ), intermedio (11-25) y alto ( $>25$ ) para este estudio<sup>(46)</sup>.

El “West German Study Group Phase III” ( PlanB Trial), es un estudio prospectivo desarrollado en Alemania donde el puntaje de riesgo es utilizado de manera prospectiva para definir un subgrupo de pacientes los cuales solo deben recibir hormonoterapia. El estudio duró tres años, los esquemas de quimioterapia fueron omitidos en el grupo de bajo riesgo ( $\leq 11$ ) y el grupo de alto riesgo es definido con un puntaje  $>25$ . Este fue el

primer resultado de un estudio prospectivo con respecto a esta firma genómica que confirma que el beneficio de los pacientes a 3 años con un periodo libre de enfermedad del 92% corresponde al grupo de alto riesgo (>25), por lo tanto este punto de corte parece ser mas apropiado en la práctica clínica para la administración de quimioterapia adyuvante, y solo faltara por determinarse en los años venideros el papel del grupo de riesgo intermedio y su manejo<sup>(47)</sup>.

El valor predictivo de esta firma para obtener beneficios con la quimioterapia adyuvante en un grupo de pacientes seleccionadas fue validado por medio del estudio , ha conseguido que esta firma genómica se encuentre dentro de las ultimas recomendaciones de las guías de la NCCN siendo superior a otras pruebas moleculares<sup>(29)</sup>.

## Ecuaciones de Magee

El reporte de patología del cáncer de mama contiene por si solo varios aspectos sobre la biología del tumor, lo cual puede aportar información pronóstica y predictiva.

Las variables incluidas en estos reportes incluyen: tipo de tumor, tamaño tumoral, grado histológico y estado ganglionar. La proliferación del tumor puede estar reportada como parte de la cuenta mitótica o cuantificada por inmunohistoquímica con el marcador Ki67. El estado de los receptores hormonales también se ha convertido en un componente critico en el manejo de las pacientes.

En el año 2009 Klein et al. publicaron un trabajo realizado en el hospital de Magee de la universidad de Pittsburgh, en el cual una serie de 817 pacientes con una prueba de Oncotype DX® disponible y reporte de patología e inmunohistoquímica completo fueron sometidos a análisis de regresión lineal para construir un modelo predictivo. Es así como nacen las ecuaciones de Magee, las cuales basadas en los hallazgos clínico-patológicos mas comunes buscan hacer una predicción del puntaje de recurrencia del test de Oncotype DX®.

Las tres ecuaciones calculadas fueron validadas en estos 817 pacientes encontrando una correlación buena, aunque no perfecta de las mismas con el puntaje de riesgo obtenido por Oncotype DX®.

Las 3 ecuaciones obtenidas son las siguientes<sup>(48)</sup>:

**Ecuación 1:**  $RS = 15.31385 + Nottingham\ score * 1.4055 + RE(-0.01924) + RP(-0.02925) + (0 \text{ para HER-2 negativo}, 0.77681 \text{ para indeterminado}, 11.58134 \text{ para HER-2 positivo}) + \text{Tamaño del tumor} * 0.78677 + Ki67 * 0.13269$

**Ecuación 2:**  $RS = 18.8042 + Nottingham\ score * 2.34123 + RE(-0.03749) + RP(-0.03065) + (0 \text{ para HER-2 negativo}, 1.82921 \text{ para indeterminado}, 11.51378 \text{ para HER-2 positivo}) + \text{Tamaño del tumor} * 0.04267$

**Ecuación 3:**  $RS = 24.30812 + RE(-0.02177) + RP(-0.02884) + (0 \text{ para HER-2 negativo}, 1.46495 \text{ para indeterminado}, 12.75525 \text{ para HER-2 positivo}) + Ki67 * 0.18649.$

## Índice IHC4

En el año 2011 Cuzick et al., por medio de cuatro parámetros obtenidos en la inmunohistoquímica (receptores de estrógenos, receptores de progesterona, índice de proliferación celular Ki67 y receptor HER2) que fueron sometidos a análisis multivariable y univariable desarrollaron modelos de riesgo que posteriormente fueron clasificados por medio de un histograma en 3 grupos de riesgo correlacionables con el grupo de riesgo calculado con el puntaje obtenido por Oncotype DX®. Es así como nace el índice IHC4 cuya ecuación es la siguiente:

$$\text{IHC4} = 94.7 \{-0.100 \text{ER}_{10} - 0.079 \text{PgR}_{10} + 0.586 \text{HER2} + 0.240 \ln(1+10\text{Ki67})\}$$

Donde  $\text{ER}_{10}$  es el valor de H Score dividido entre 30 y  $\text{PgR}_{10}$  es el valor porcentual de la progesterona dividida entre 10.

Las categorías de alto y bajo riesgo reportadas por el test de Oncotype DX® logran separar a las pacientes que serán beneficiadas o no del tratamiento adyuvante. De igual manera, existe una relación parecida por medio del índice IHC4. La diferencia clínica observada por medio del histograma dividido por percentiles comienza a observarse en el percentil 25 (valor -29.9), y en el percentil 75 (valor +29.9), que es traducida como el doble de riesgo de recurrencia a nueve años incrementada entre estos dos percentiles<sup>(49)</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Esta claro que las firmas genómicas son pruebas innovadoras que ayudan a establecer un riesgo de recurrencia el cual es utilizado para determinar si una paciente es candidata o no a tratamiento adyuvante en el contexto de un cáncer de mama en estadio clínico temprano. Sin embargo, el alto costo de estas pruebas aunado a su poca aplicabilidad en la población general, obligan al cirujano y al clínico a valerse de otros factores clínico-patológicos con valor pronóstico y predictivo con el fin de determinar el riesgo de recurrencia en estas pacientes.

Es así como surge la necesidad de relacionar estas variables clínico-patológicas con la finalidad de obtener una predictividad similar a aquella obtenida con la firma genómica Oncotype DX. Es así como surgieron otras alternativas para determinar el riesgo de recurrencia, basados en modelos lineares regresivos, .... Et. al elaboraron una serie de ecuaciones en la universidad de ....., con el objetivo de estimar el puntaje de riesgo de la firma genómica Oncotype DX con las variables patológicas mas comúnmente obtenidas en un reporte de patología. Por otro lado Cuzick Et. al desarrollaron una ecuación basada en modelos de regresión logística con la cual con solo cuatro determinaciones obtenidas por medio de inmunohistoquímica pretenden clasificar a los pacientes en un grupo de riesgo basado en un histograma, y el cual se correlaciona a su vez con el grupo de riesgo determinado por el test de Oncotype DX (alto, intermedio y bajo).

La validación de estas ecuaciones en nuestro medio no ha sido realizada hasta ahora, motivo por el cual se pretendió determinar la relación de estos modelos predictivos con respecto a la predicción obtenida por medio de la firma de 21 genes. La utilidad clínica en el futuro puede tener gran relevancia en aquellas pacientes en las cuales no es posible obtener una firma genómica ya sea por razones económicas o por la limitación de su uso en ciertos centros hospitalarios.

## **Pregunta de Investigación**

¿Existe relación entre el puntaje de riesgo para recurrencia obtenido por medio de la firma genómica de 21 genes (Oncotype DX<sup>®</sup>) y los datos clínico-patológicos más comunes reportados por el departamento de patología utilizando modelos predictivos que ocupen estas variables?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar si existe correlación entre la firma genómica de 21 genes (Oncotype DX<sup>®</sup>) y los hallazgos clínico-patológicos más frecuentes obtenidos en el reporte de patología, con la finalidad de poder determinar si existen modelos pronósticos y predictivos capaces de proveer información suficiente en ausencia de una firma genómica para determinar el requerimiento de tratamiento adyuvante adicional en el manejo de pacientes con cáncer de mama en estadio clínico temprano.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar si existe correlación entre el puntaje de riesgo obtenido por la firma genómica y las ecuaciones proporcionadas por el departamento de patología de la universidad de Pittsburgh (Magee).
- Determinar mediante pruebas estadísticas apropiadas el grado de concordancia de predicción por grupos categóricos (alto, intermedio y bajo riesgo) obtenidos por medio de la firma genómica; los grupos de riesgo obtenidos por las ecuaciones de Magee; y los grupos de riesgo obtenidos por medio del índice IHC4.
- Comparar los diferentes modelos predictivos con la finalidad de determinar cual tendría la mayor utilidad en la práctica clínica.

## **Hipótesis**

### **Hipótesis de contraste entre grados de correlación**

**H<sub>O1</sub>**: No existe correlación entre el puntaje de riesgo de Oncotype DX y el puntaje predicho por la ecuación de Magee 1 (El coeficiente de correlación es igual a cero).

**H<sub>A1</sub>**: Existe correlación entre el puntaje de riesgo de Oncotype DX y el puntaje predicho por la ecuación de Magee 1 (El coeficiente de correlación no es igual a cero).

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>O2</sub>**: No existe correlación entre el puntaje de riesgo de Oncotype DX y el puntaje predicho por la ecuación de Magee 2 (El coeficiente de correlación es igual a cero).

**H<sub>A2</sub>**: Existe correlación entre el puntaje de riesgo de Oncotype DX y el puntaje predicho por la ecuación de Magee 2 (El coeficiente de correlación no es igual a cero).

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>O3</sub>**: No existe correlación entre el puntaje de riesgo de Oncotype DX y el puntaje predicho por la ecuación de Magee 3 (El coeficiente de correlación es igual a cero).

**H<sub>A3</sub>**: Existe correlación entre el puntaje de riesgo de Oncotype DX y el puntaje predicho por la ecuación de Magee 3 (El coeficiente de correlación no es igual a cero).

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

### **Hipótesis de contraste entre grados de concordancia**

**H<sub>O4</sub>**: No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según la firma genómica y la ecuación de Magee 1

**H<sub>A4</sub>**: Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según la firma genómica y la ecuación de Magee 1

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>05</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según la firma genómica y la ecuación de Magee 2

**H<sub>A5</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según la firma genómica y la ecuación de Magee 2

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>06</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según la firma genómica y la ecuación de Magee 3

**H<sub>A6</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según la firma genómica y la ecuación de Magee 3

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>07</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según firma genómica y los clasificados según el índice IHC4.

**H<sub>A7</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según firma genómica y los clasificados según el índice IHC4.

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>08</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según el estudio TAYLORx para la firma genómica y la ecuación de Magee 1

**H<sub>A8</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según el estudio TAYLORx para la firma genómica y la ecuación de Magee 1

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>09</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según el estudio TAYLORx para la firma genómica y la ecuación de Magee 2

**H<sub>A9</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según el estudio TAYLORx para la firma genómica y la ecuación de Magee 2

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>O10</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según el estudio TAYLORx para la firma genómica y la ecuación de Magee 3

**H<sub>A10</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados según el estudio TAYLORx para la firma genómica y la ecuación de Magee 3

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>O11</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados dicotómicamente (bajo y alto riesgo) de la firma genómica y la ecuación de Magee 1

**H<sub>A11</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados dicotómicamente (bajo y alto riesgo) de la firma genómica y la ecuación de Magee 1

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>O12</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados dicotómicamente (bajo y alto riesgo) de la firma genómica y la ecuación de Magee 2

**H<sub>A12</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados dicotómicamente (bajo y alto riesgo) de la firma genómica y la ecuación de Magee 2

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

**H<sub>O13</sub>:** No existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados dicotómicamente (bajo y alto riesgo) de la firma genómica y la ecuación de Magee 3

**H<sub>A13</sub>:** Existe concordancia entre los grupos de riesgo clasificados dicotómicamente (bajo y alto riesgo) de la firma genómica y la ecuación de Magee 3

Nivel de Confianza: 95%

Nivel de significancia: 0,05

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de Estudio**

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico, homodémico, retrolectivo y unicéntrico.

### **Universo**

Todas las pacientes del Centro Médico ABC campus Observatorio y Santa Fe que contaban con el diagnóstico de cáncer de mama en estadio clínico temprano, cuyo tratamiento quirúrgico y reporte de patología haya sido realizado en estas instituciones, y que contaban además con el reporte de la firma genómica de 21 genes (Oncotype DX®), en el periodo comprendido de enero 2008 a febrero 2016.

### **Muestreo**

No fue requerido tomar una muestra probabilística ya que el estudio comprendía la totalidad de las pacientes con un reporte de firma genómica de 21 genes, información obtenida de los registros y reportes del Centro Médico ABC, previa autorización del departamento de investigación clínica.

### **Criterios de Inclusión**

Todas las pacientes del Centro Médico ABC hospitalizadas en el periodo comprendido de Enero 2008 a Febrero 2016 que contaban con diagnóstico de cáncer de mama en estadio clínico temprano, que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, cuyo análisis patológico fue realizado en este centro y a las que les fue solicitado estudio de la firma de 21 genes (ONCOTYPE DX®).

### **Criterios de Exclusión**

Pacientes que no fueron tratadas quirúrgicamente en el Centro Médico ABC.

Pacientes cuyo estudio de patología fue realizado en otro centro hospitalario.

Pacientes cuyo expediente clínico era incompleto para obtener todas las variables requeridas para el estudio.

### **Criterios de Eliminación**

Pacientes con diagnóstico de Carcinoma In situ.

Pacientes con receptores hormonales negativos y receptor HER2 negativo (triple negativo).

Pacientes con prueba de ONCOTYPE DX® fallida por muestra insuficiente o por algún otro motivo.

## **Metodología**

Se realizó una búsqueda utilizando las claves CIE 9 y 10 en la base de datos del Departamento de Estadística Estratégica del Centro Médico ABC obteniendo un total de 3259 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. En base a los criterios de inclusión se localizaron todas aquellas pacientes que contaban con el diagnóstico de cáncer de mama en estadio clínico temprano y el reporte de la firma genómica de 21 genes (Oncotype DX®). En base a los criterios de exclusión no se tomaron en cuenta pacientes con reporte de patología realizado en otra institución y con expediente incompleto. En base a los criterios de eliminación se omitieron todas las pacientes que contaban con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, receptores hormonales negativos y con reporte fallido en la firma genómica por muestra insuficiente. La muestra final incluida en el estudio comprende 193 pacientes. Las pacientes que presentaron de 1 a 3 ganglios linfáticos positivos para metástasis y pacientes con presencia de receptor HER2 equivoco o positivo fueron incluidas en el mismo análisis.

Todas las variables fueron recolectadas en una base de datos realizada en Microsoft Excel 2016 y posteriormente el análisis estadístico fue ejecutado con el programa SPSS en su versión 22.

## **Variables**

Se estudiaron las siguientes variables:

- Epidemiológicas: edad, tipo de cirugía realizada.
- Variables obtenidas por medio del reporte de patología del hospital, incluidas: tipo histológico, tamaño tumoral, grado histológico, sistema de gradación tumoral de Scarff Bloom Richardson, receptores hormonales tanto en medición cuantitativa (porcentaje) como en medición semicuantitativa (H-Score), estado del receptor HER2 obtenido por inmunohistoquímica y con la corrección obtenida por medio de hibridación in situ fluorescente (FISH) para determinar si era negativo, positivo, o equívoco según lo estipulado para el cálculo de las ecuaciones, índice de proliferación celular Ki67, ganglios linfáticos resecados, y ganglios linfáticos positivos para metástasis.

- Puntaje de riesgo de recurrencia de Oncotype DX:® Es el puntaje otorgado por la firma genómica que va del 0 al 100.
- Grupos de riesgo obtenidos por medio de Oncotype: Los puntos de corte fueron los proporcionados por la firma genómica 0-17 (bajo riesgo) , 18-30 (riesgo intermedio), 31 o mayor (alto riesgo). Se calcularon además puntos de corte basados en el estudio TAYLORx 0-11 (bajo riesgo), 12-25 (riesgo intermedio), 26 (alto riesgo).
- Ecuación de Magee 1: Es el puntaje predicho por medio de los datos obtenidos en el reporte de patología y calculada según la ecuación siguiente en Microsoft Excel para todos los pacientes:
  - $\text{Puntaje de recurrencia} = 15.31385 + \text{Puntaje de Nottingham} * 1.4055 + \text{Receptor Estrógeno IHC} * (-0.01924) + \text{Receptor de Progesterona IHC} * (-0.02925) + (0 \text{ para HER2 negativo, } 0.77681 \text{ para equivoco, } 11.58134 \text{ para HER2 positivo}) + \text{tamaño tumoral} * 0.78677 + \text{índice Ki-67} * 0.13269.$
- Ecuación de Magee 2: Es el puntaje predicho por medio de los datos obtenidos en el reporte de patología y calculada según la ecuación siguiente en Microsoft Excel para todos los pacientes:
  - $\text{Puntaje de recurrencia} = 18.8042 + \text{Puntaje de Nottingham} * 2.34123 + \text{Receptor de Estrógeno IHC} * (-0.03749) + \text{Receptor Progesterona IHC} * (-0.03065) + (0 \text{ para HER2 negativo, } 1.82921 \text{ para equivoco, } 11.51378 \text{ para HER2 positivo}) + \text{Tamaño tumoral} * 0.04267.$
- Ecuación de Magee 3: Es el puntaje predicho por medio de los datos obtenidos en el reporte de patología y calculada según la ecuación siguiente en Microsoft Excel para todos los pacientes:
  - $\text{Puntaje de recurrencia} = 24.30812 + \text{Receptor de Estrógeno} * (-0.02177) + \text{Receptor de Progesterona} * (-0.02884) + (0 \text{ para HER2 negativo, } 1.46495 \text{ para equivoco, } 12.75525 \text{ para HER2 positivo}) + \text{índice Ki-67} * 0.18649.$
- Grupos de riesgo predichos por ecuaciones de Magee: calculados para las 3 ecuaciones y con los mismos puntos de corte que los obtenidos para los grupos de Oncotype DX.
- Índice IHC4: Es el índice obtenido por medio de 4 variables calculadas por inmunohistoquímica y calculado según la siguiente ecuación en Microsoft Excel:

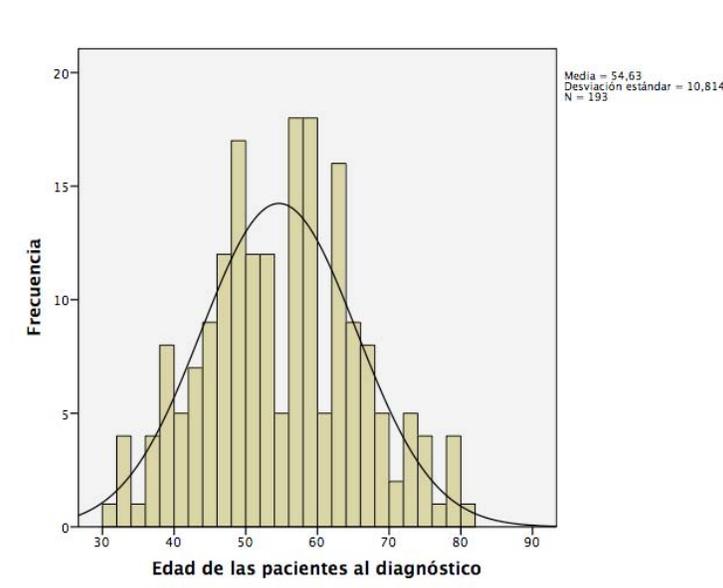
- $IHC4 = 94.7 * \{-0.100 \text{ Receptor Estrógeno}(\%) / 10 - 0.079 \text{ Receptor progesterona}(\%) / 10 + 0.586 \text{ HER2} + 0.240 \text{ Logaritmo negativo}(1 + 10 * Ki67)\}$ .
- Grupos de riesgo para índice IHC4: Calculados según lo estipulado por el histograma proporcionado por el autor del índice con los siguientes puntos de corte: < -29.99 bajo riesgo, de -29.99 a +29.99 riesgo intermedio, y >29.99 Alto riesgo.
- Grupos de riesgo para puntaje de recurrencia de Oncotype DX y de ecuaciones de Magee, eliminando el riesgo intermedio, poniendo como punto de corte  $\leq 25$  bajo riesgo y  $> 25$  alto riesgo según los puntos de corte para alto riesgo establecidos por el estudio TAYLORx y PlanB.

Se realizó la correlación del puntaje de riesgo obtenido en la firma genómica y el calculado por las ecuaciones de Magee por medio de la correlación de Pearson. Además, se estimó el grado de concordancia para clasificar a los pacientes en un grupo de riesgo determinado entre la firma genómica con cada uno de los diferentes modelos predictivos (ecuación de Magee 1, Magee 2, Magee 3 e IHC4), por medio de la prueba estadística Kappa de Cohen.

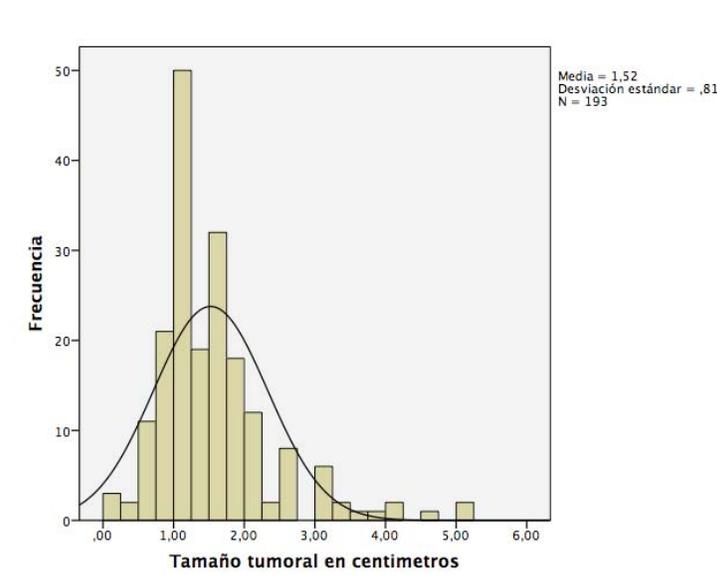
## RESULTADOS

Se analizaron 193 pacientes las cuales presentaron una edad promedio en el momento del diagnóstico de 54.63 años, y cuyo tamaño tumoral promedio era de 1.52 cm. Ambas variables presentaron una distribución normal. (Gráfica 1 y 2)

**Gráfica 1. Edad de las pacientes al diagnóstico**



**Gráfica 2. Tamaño tumoral**

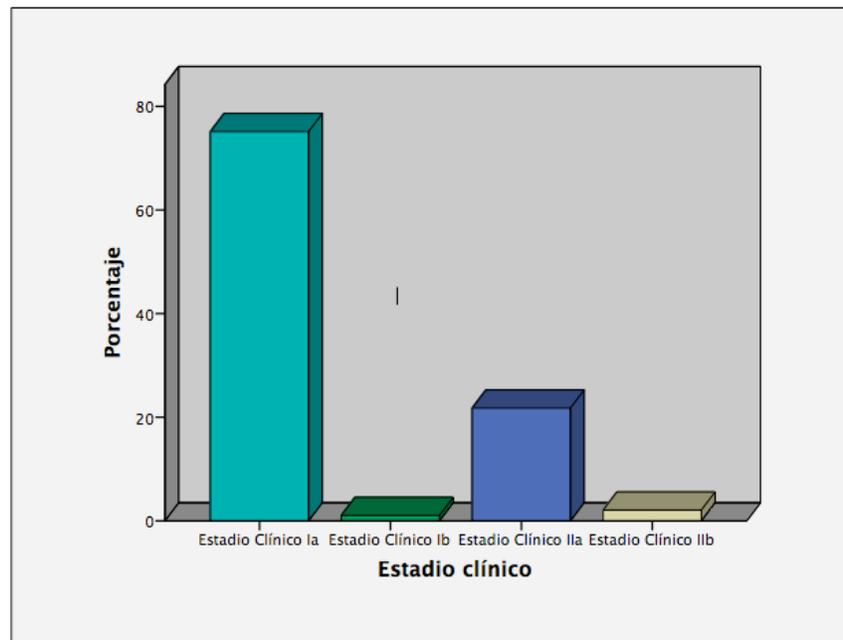


El estadio clínico de las pacientes según los criterios de la AJCC en su séptima edición también fue establecido, el 75,1% de las pacientes se encontraban en estadio clínico IA, 1 % en IB, 21.8% en IIA y 4 % IIB. (Tabla ) (Gráfica)

**Tabla 9. Estadio clínico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Estadio Clínico Ia	145	75,1	75,1	75,1
Estadio Clínico Ib	2	1,0	1,0	76,2
Estadio Clínico Iia	42	21,8	21,8	97,9
Estadio Clínico Iib	4	2,1	2,1	100,0
Total	193	100,0	100,0	

**Gráfica 3. Estadio clínico**

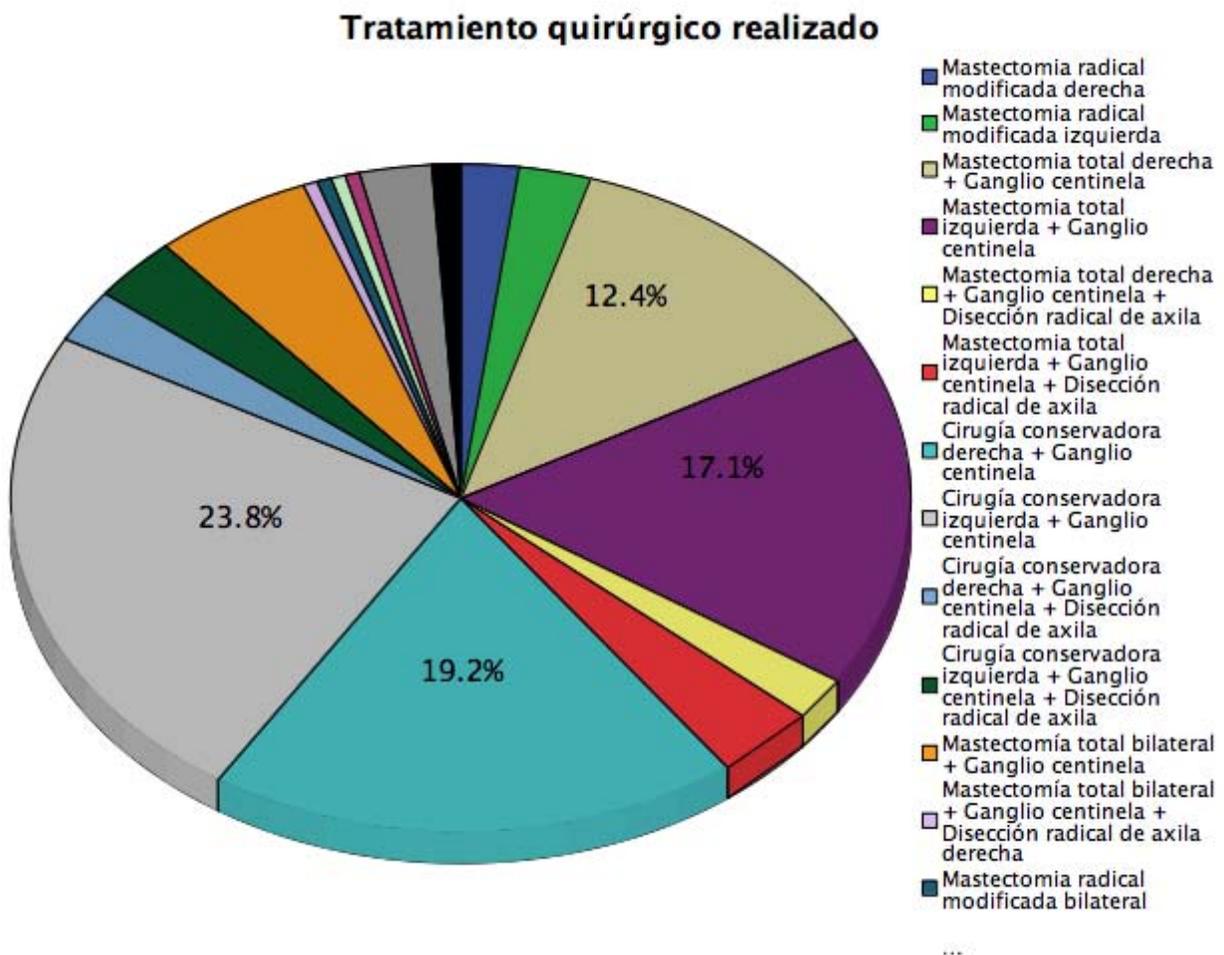


El lado mas frecuentemente afectado fue el izquierdo en un 58% de los casos, el derecho representó 41,5% de los casos. (Gráfica )

El tipo de biopsia mas utilizada para el diagnóstico fue la excisional con 60,6% de los casos, seguida por Trucut 58%, BAAF 13%.

Se registraron una combinación de 25 procedimientos quirúrgicos. Los dos procedimientos mas realizados fueron la cirugía conservadora (lumpectomía) junto a la resección selectiva del ganglio centinela en mama izquierda (23.8%) y derecha (19.2%). Otros procedimientos realizados incluyen mastectomía total, mastectomía radical y mastectomías preservadoras de complejo areola-pezones. (Gráfica 4)

**Gráfica 4. Tratamiento quirúrgico**

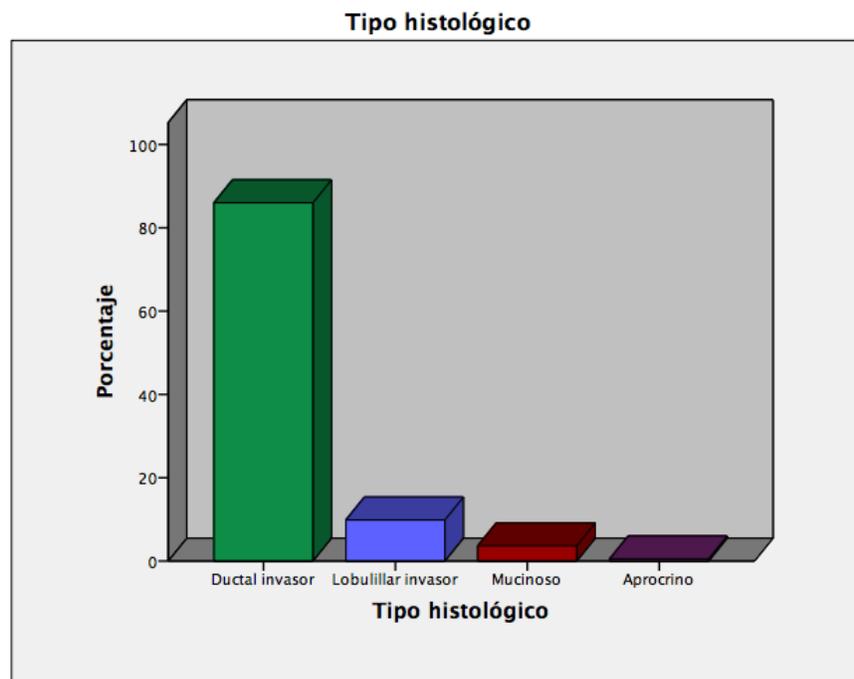


Los diversos tipos histológicos que presentaron las pacientes en el estudio incluyeron carcinoma ductal invasor (NOS) en un 86%, carcinoma lobulillar invasor en un 9.8%, carcinoma mucinoso puro en un 3.6%, y carcinoma apocrino en un 0.5%.

**Tabla 10. Tipo histológico**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ductal invasor	166	86,0	86,0	86,0
	Lobulillar invasor	19	9,8	9,8	95,9
	Mucinoso	7	3,6	3,6	99,5
	Aprocrino	1	,5	,5	100,0
	Total	193	100,0	100,0	

**Gráfica 5. Tipo histológico**



Los puntajes de riesgo obtenidos por la firma genómica tuvieron una calificación media de 21.28 con una desviación estándar (SD) +-12.76), la ecuación de Magee-1 una media de 20.55 SD+- 6.42, ecuación de Magee-2 23.39 SD+- 7.33.

Se calcularon los valores medios, mínimos y máximos de los puntajes de riesgo obtenido por medio de la firma genómica y las ecuaciones de Magee.

**Tabla 11. Estadísticos descriptivos**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Puntaje de Riesgo Oncotype DX	193	0	66	21,26	12,767
Puntaje Ecuación Magee 1	193	8,786955	42,542060	20,39805512	6,557999175
Puntaje Ecuación Magee 2	193	9,049723	44,075800	23,28383550	7,380640959
Puntaje Ecuación Magee 3	193	9,93639	43,92256	20,6488482	6,68987921
N válido (por lista)	193				

A continuación se observan las tablas estadísticas por grupo de riesgo para cada modelo predictivo.

**Tabal 12. Grupos de Riesgo Oncotype DX**

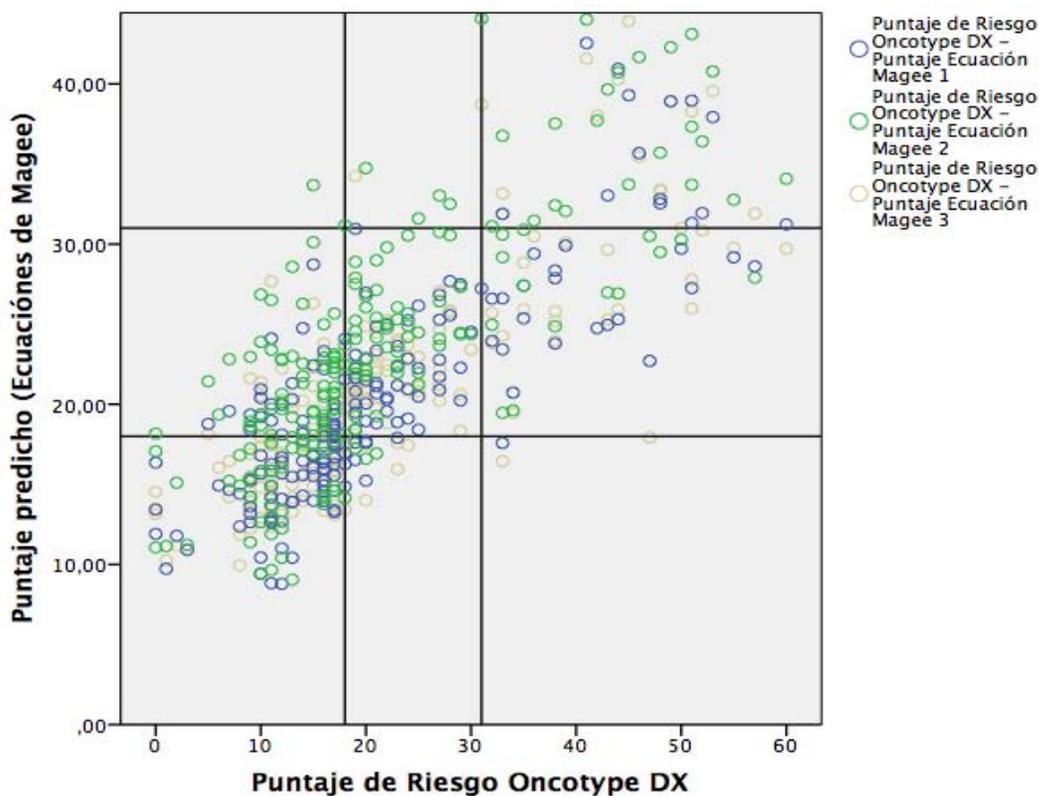
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Bajo riesgo	100	51,8	51,8	51,8
riesgo intermedio	56	29,0	29,0	80,8
alto riesgo	37	19,2	19,2	100,0
Total	193	100,0	100,0	

**Tabla 13. Grupos de riesgo según Magee 1**

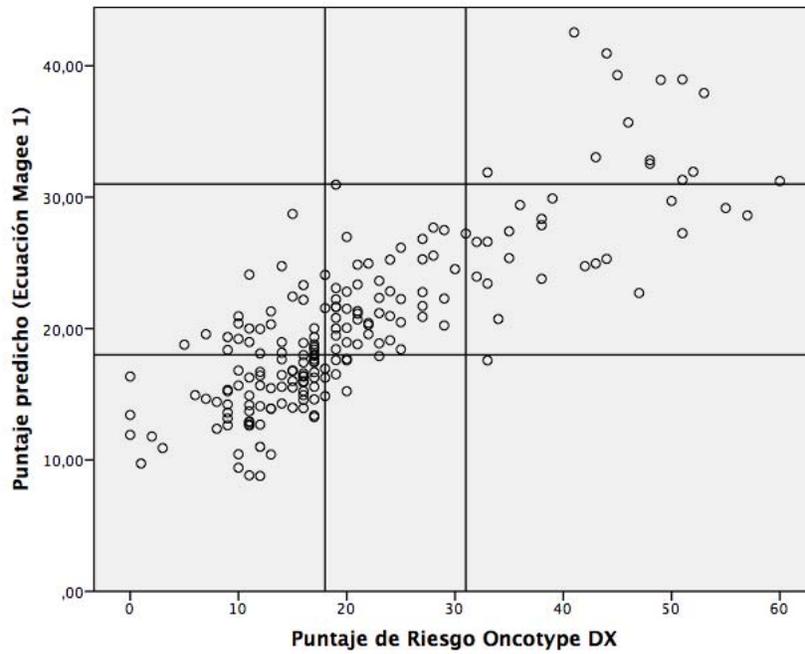
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Bajo riesgo	80	41,5	41,5	41,5
Riesgo intermedio	98	50,8	50,8	92,2
Alto riesgo	15	7,8	7,8	100,0
Total	193	100,0	100,0	

Se realizaron diagramas de dispersión de los puntajes de riesgo de la firma genómica comparados con los puntajes de cada ecuación de Magee verificando su correlación lineal. Siendo variables continuas pareadas de distribución normal (Shapiro-Wilk >0.5) se decidió calcular la correlación de Pearson para cada una de ellas. (Figura 3,4,5 y 6)

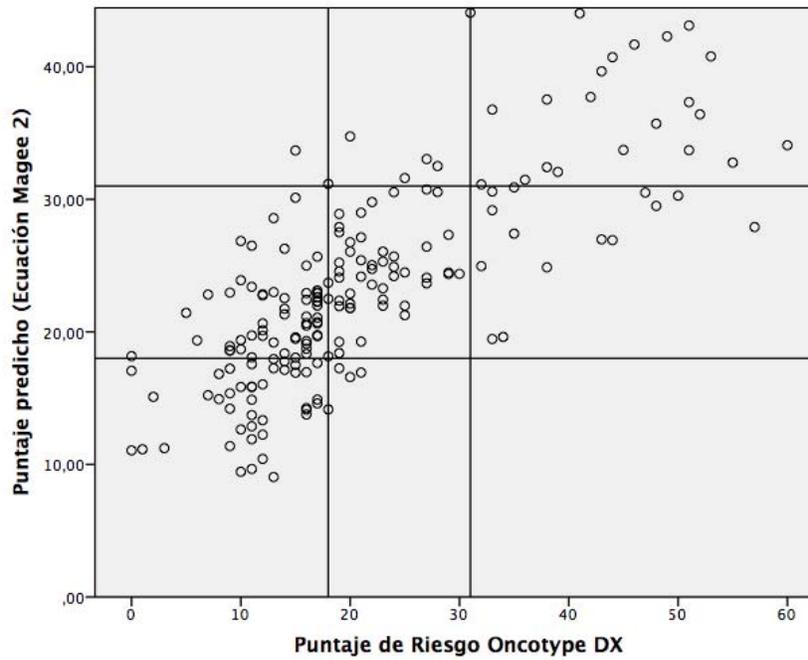
**Figura 2. Diagrama de dispersión Oncotype DX® y Ecuaciones de Magee**



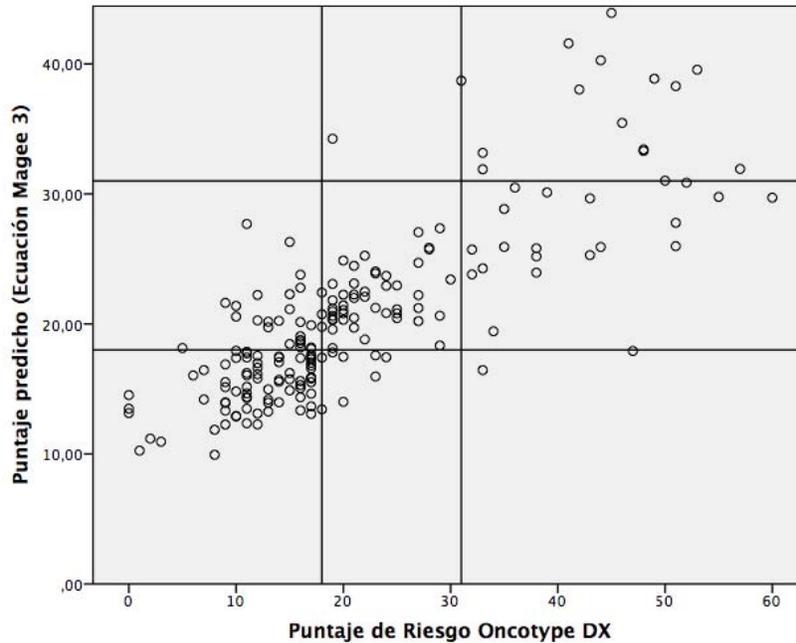
**Figura 3. Diagrama de dispersión Oncotype DX® y Ecuación de Magee 1**



**Figura 4. Diagrama de dispersión Oncotype DX® y Ecuación de Magee 2**



**Figura 5. Diagrama de dispersión Oncotype DX® y Ecuación de Magee 3**



**Tabla 14. Correlaciones**

		Puntaje de Riesgo Oncotype DX	Puntaje predicho (Ecuación Magee 1)
Puntaje de Riesgo Oncotype DX	Correlación de Pearson	1	,822**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	193	193
Puntaje predicho (Ecuación Magee 1)	Correlación de Pearson	,822**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	193	193

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

**Tabla 15. Correlaciones**

		Puntaje de Riesgo Oncotype DX	Puntaje Ecuación Magee 2
Puntaje de Riesgo Oncotype DX	Correlación de Pearson	1	,764**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	193	193
Puntaje Ecuación Magee 2	Correlación de Pearson	,764**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	193	193

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

**Tabla 16. Correlaciones**

		Puntaje de Riesgo Oncotype DX	Puntaje Ecuación Magee 3
Puntaje de Riesgo Oncotype DX	Correlación de Pearson	1	,803**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	193	193
Puntaje Ecuación Magee 3	Correlación de Pearson	,803**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	193	193

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Posteriormente se clasificaron por grupos de riesgo los puntajes de riesgo obtenidos en la firma genómica, en las ecuaciones de Magee, y en el índice IHC4.

Los puntos de corte establecidos en el primer grupo fueron los propuestos por la firma genómica (<18 bajo riesgo, 18-30 riesgo intermedio, 31 o > alto riesgo), y para el índice ICH4 los propuestos por el autor del mismo (-<29.99 bajo riesgo, -29.99 a 29.99 riesgo intermedio, >29.99 alto riesgo).

Posteriormente se verificó el grado de concordancia para clasificar a los pacientes en un determinado grupo entre la firma genómica y cada uno de los modelos pronósticos, por medio de la prueba de Kappa de Cohen para variables ordinales independientes.

**Grupos de riesgo según Magee 1\*Grupos de Riesgo Oncotype DX tabulación cruzada**

			Grupos de Riesgo Oncotype DX			
			Bajo riesgo	riesgo intermedio	alto riesgo	
Grupos de riesgo según Magee 1	Bajo riesgo	Recuento	72	7	1	80
		% dentro de Grupos de riesgo según Magee 1	90,0%	8,8%	1,3%	100,0%
	Riesgo intermedio	Recuento	28	49	21	98
		% dentro de Grupos de riesgo según Magee 1	28,6%	50,0%	21,4%	100,0%
	Alto riesgo	Recuento	0	0	15	15
		% dentro de Grupos de riesgo según Magee 1	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	100	56	37	193
		% dentro de Grupos de riesgo según Magee 1	51,8%	29,0%	19,2%	100,0%

**Tabla 17. Medidas simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,526	,049	10,249	,000
N de casos válidos		193			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

**Tabla 18. Grupos de riesgo según Magee 2\*Grupos de Riesgo Oncotype DX tabulación cruzada**

			Grupos de Riesgo Oncotype DX			Total
			Bajo riesgo	riesgo intermedio	alto riesgo	
Grupos de riesgo según Magee 2	Bajo riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según Magee 2	42 93,3%	3 6,7%	0 0,0%	45 100,0%
	riesgo intermedio	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según Magee 2	57 47,9%	48 40,3%	14 11,8%	119 100,0%
	Alto riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según Magee 2	1 3,4%	5 17,2%	23 79,3%	29 100,0%
Total		Recuento % dentro de Grupos de riesgo según Magee 2	100 51,8%	56 29,0%	37 19,2%	193 100,0%

**Tabla 19. Medidas simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,383	,048	8,568	,000
N de casos válidos		193			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

**Tabla 20. Grupos de riesgo según Magee 3\*Grupos de Riesgo Oncotype DX tabulación cruzada**

			Grupos de Riesgo Oncotype DX			Total
			Bajo riesgo	riesgo intermedio	alto riesgo	
Grupos de riesgo según Magee 3	Bajo riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según Magee 3	75 90,4%	6 7,2%	2 2,4%	83 100,0%
	Riesgo intermedio	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según Magee 3	25 26,9%	49 52,7%	19 20,4%	93 100,0%
	Alto riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según Magee 3	0 0,0%	1 5,9%	16 94,1%	17 100,0%
Total		Recuento % dentro de Grupos de riesgo según Magee 3	100 51,8%	56 29,0%	37 19,2%	193 100,0%

**Tabla 21. Medidas simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,557	,049	10,754	,000
N de casos válidos		193			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

**Tabla 22. Grupos de riesgo según IHC4\*Grupos de Riesgo Oncotype DX tabulación cruzada**

			Grupos de Riesgo Oncotype DX			Total
			Bajo riesgo	riesgo intermedio	alto riesgo	
Grupos de riesgo según IHC4	Bajo riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según IHC4	80 87,9%	10 11,0%	1 1,1%	91 100,0%
	Riesgo intermedio	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según IHC4	16 28,1%	36 63,2%	5 8,8%	57 100,0%
	Alto riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo según IHC4	4 8,9%	10 22,2%	31 68,9%	45 100,0%
Total		Recuento % dentro de Grupos de riesgo según IHC4	100 51,8%	56 29,0%	37 19,2%	193 100,0%

**Tabla 23. Medidas simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,619	,048	11,898	,000
N de casos válidos		193			

- a. No se supone la hipótesis nula.
- b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Posteriormente se realizó la clasificación por grupos de riesgo de la firma genómica y de las ecuaciones de Magee con respecto a los resultados del estudio TAYLORx ( $\leq 10$  Bajo riesgo, 11-25 riesgo intermedio,  $\geq 26$  alto riesgo).

**Tabla 25. Grupos de riesgo Magee 1 según TAYLORx y PlanB\*Grupos de riesgo Oncotype DX según TAYLORx y PlanB tabulación cruzada**

			Grupos de riesgo Oncotype DX según TAYLORx			
			Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
Grupos de riesgo Magee 1 según TAYLORx	Bajo riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo Magee 1 según TAYLORx	2 50,0%	2 50,0%	0 0,0%	4 100,0%
	Riesgo intermedio	Recuento % dentro de Grupos de riesgo Magee 1 según TAYLORx	25 16,1%	112 72,3%	18 11,6%	155 100,0%
	Alto riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo Magee 1 según TAYLORx	0 0,0%	4 11,8%	30 88,2%	34 100,0%
Total		Recuento % dentro de Grupos de riesgo Magee 1 según TAYLORx	27 14,0%	118 61,1%	48 24,9%	193 100,0%

**Tabla 26. Medidas simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,451	,060	8,602	,000
N de casos válidos		193			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

**Tabla 27. Grupos de riesgo Magee 2 según TAYLORx y PlanB \*Grupos de riesgo Oncotype DX según TAYLORx y PlanB tabulación cruzada**

			Grupos de riesgo Oncotype DX según TAYLORx			
			Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
Grupos de riesgo Magee 2 según TAYLORx	Bajo riesgo	Recuento	1	2	0	3
		% dentro de Grupos de riesgo Magee 2 según TAYLORx	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
	Riesgo intermedio	Recuento	25	98	9	132
		% dentro de Grupos de riesgo Magee 2 según TAYLORx	18,9%	74,2%	6,8%	100,0%
	Alto riesgo	Recuento	1	18	39	58
		% dentro de Grupos de riesgo Magee 2 según TAYLORx	1,7%	31,0%	67,2%	100,0%
Total		Recuento	27	118	48	193
		% dentro de Grupos de riesgo Magee 2 según TAYLORx	14,0%	61,1%	24,9%	100,0%

**Tabla 28. Medidas simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,436	,059	7,709	,000
N de casos válidos		193			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

**Tabla 29. Grupos de riesgo Magee 3 según TAYLORx y PlanB \*Grupos de riesgo Oncotype DX según TAYLORx y PlanB tabulación cruzada**

			Grupos de riesgo Oncotype DX según TAYLORx			
			Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
Grupos de riesgo Magee 3 según TAYLORx	Bajo riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo Magee 3 según TAYLORx	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
	Riesgo intermedio	Recuento % dentro de Grupos de riesgo Magee 3 según TAYLORx	26 16,0%	115 70,6%	22 13,5%	163 100,0%
	Alto riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo Magee 3 según TAYLORx	0 0,0%	3 10,3%	26 89,7%	29 100,0%
<b>Total</b>		Recuento	27	118	48	193

**Tabla 30.  
MEDIDAS  
SIMETRICAS**

	% dentro de Grupos de riesgo Magee 3 según TAYLORx	14,0%	61,1%	24,9%
--	--	-------	-------	-------

	Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo Kappa	,407	,060	8,169	,000
N de casos válidos	193			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Por último se reclasificaron los grupos de riesgo eliminando el grupo de riesgo intermedio (11-25) clasificando a los pacientes en solo dos grupos: bajo riesgo ( $\leq 25$ ) y alto riesgo ( $\geq 26$ ) y determinando el grado de concordancia para clasificar en estos grupos según la firma genómica y las ecuaciones de Magee.

**Tabla 31. Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$  bajo riesgo /  $> 25$  alto riesgo) Magee 1\*Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$  bajo riesgo /  $> 25$  alto riesgo) Oncotype DX tabulación cruzada**

			Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Oncotype DX		
			Bajo riesgo	Alto riesgo	
Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 1	Bajo riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 1	140 90,9%	14 9,1%	154 100,0%
	Alto riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 1	5 12,8%	34 87,2%	39 100,0%
Total		Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 1	145 75,1%	48 24,9%	193 100,0%

**Tabla 32. Medidas Simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,719	,060	10,078	,000
N de casos válidos		193			

a. No se supone la hipótesis nula.

**Tabla 33. Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$  bajo riesgo /  $> 25$  alto riesgo) Magee 2\*Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$  bajo riesgo /  $> 25$  alto riesgo) Oncotype DX tabulación cruzada**

			Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Oncotype DX		Total
			Bajo riesgo	Alto riesgo	
Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 2	Bajo riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 2	120 93,0%	9 7,0%	129 100,0%
	Alto Riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 2	25 39,1%	39 60,9%	64 100,0%
Total		Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 2	145 75,1%	48 24,9%	193 100,0%

**Tabla 34. Medidas simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,576	,064	8,165	,000
N de casos válidos		193			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

**Tabla 35. Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$  bajo riesgo /  $> 25$  alto riesgo) Magee 3\*Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$  bajo riesgo /  $> 25$  alto riesgo) Oncotype DX tabulación cruzada**

			Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Oncotype DX		Total
			Bajo riesgo	Alto riesgo	
Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 3	Bajo riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 3	141 91,6%	13 8,4%	154 100,0%
	Alto riesgo	Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 3	4 10,3%	35 89,7%	39 100,0%
Total		Recuento % dentro de Grupos de riesgo dicotómico ( $\leq 25$ bajo riesgo / $> 25$ alto riesgo) Magee 3	145 75,1%	48 24,9%	193 100,0%

**Tabla 36. Medidas simétricas**

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	,749	,057	10,492	,000
N de casos válidos		193			

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Finalmente para los grupos dicotómicos se calculo la sensibilidad de las ecuaciones de Magee para clasificar a los pacientes como de alto riesgo, su especificidad, y los valores predictivos positivos y negativos.

Para la ecuación de Magee 1 la sensibilidad para detectar a los pacientes del grupo de alto riesgo fue del 71% (IC 95% 58-84%), una especificidad del 97% (IC 95% 94-100%), un Valor Predictivo Positivo del 87% (IC 95% 77-98%) y un Valor Predictivo Negativo del 91% (IC 95% 86-95%).

Para la ecuación de Magee 2 la sensibilidad para detectar a los pacientes del grupo de alto riesgo fue del 81% (IC 95% 70-92%), una especificidad del 83% (IC 95% 77-89%), un Valor Predictivo Positivo del 61% (IC 95% 49-73%) y un Valor Predictivo Negativo del 93% (IC 95% 89-97%).

Para la ecuación de Magee 3 la sensibilidad para detectar a los pacientes del grupo de alto riesgo fue del 73% (IC 95% 60-85%), una especificidad del 97% (IC 95% 95-100%), un Valor Predictivo Positivo del 90% (IC 95% 90-99%) y un Valor Predictivo Negativo del 92% (IC 95% 87-96%)

## DISCUSIÓN

Se realizó un análisis retrospectivo de 193 pacientes, las variables puntaje de riesgo Oncotype y puntajes predichos por las ecuaciones de Magee fueron analizadas por medio de la correlación de Pearson y posteriormente separadas en 3 grupos de riesgo para cada uno de los puntos de corte establecidos por Oncotype DX y también por el estudio TAYLORx para valorar el grado de concordancia. Finalmente el grado de concordancia fue recalculado cuando se eliminaba el grupo de riesgo intermedio para establecer grupos de alto y bajo riesgo, calculando en estos últimos la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para clasificar a los pacientes en el grupo de alto riesgo comparando el test de Oncotype DX® como estándar de oro para cada ecuación de Magee.

La ecuación numero 1 mostró una correlación fuerte ( $r(191) = .822, p < .005$ ), el grado de concordancia para clasificar en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo según los valores de corte establecidos por Oncotype DX® fue bueno ( $\kappa = .626$  95% CI, .340 a .846,  $p < .005$ ), fue moderado en los grupos de riesgo establecidos por TAYLORx ( $\kappa = .451$  95% CI, .334 a .568,  $p < .005$ ), y fue bueno para el grupo dicotómico ( $\kappa = .719$  95% CI, .602 a .836,  $p < .005$ ). La sensibilidad para detectar a los pacientes del grupo de alto riesgo fue del 71% (IC 95% 58-84%), con una especificidad del 97% (IC 95% 94-100%), un Valor Predictivo Positivo del 87% (IC 95% 77-98%) y un Valor Predictivo Negativo del 91% (IC 95% 86-95%).

La ecuación numero 2 muestra una correlación fuerte ( $r(191) = .764, p < .005$ ) el grado de concordancia para clasificar en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo según los valores de corte establecidos por Oncotype DX fue bajo ( $\kappa = .383$  95% CI, .289 a .477,  $p < .005$ ), fue moderado en los grupos de riesgo establecidos por TAYLORx ( $\kappa = .436$  95% CI, .321 a .551,  $p < .005$ ), y fue moderado para el grupo dicotómico ( $\kappa = .576$  95% CI, .451 a .701,  $p < .005$ ). La sensibilidad para detectar a los pacientes del grupo

de alto riesgo fue del 81% (IC 95% 70-92%), una especificidad del 83% (IC 95% 77-89%), un Valor Predictivo Positivo del 61% (IC 95% 49-73%) y un Valor Predictivo Negativo del 93% (IC 95% 89-97%).

La ecuación numero 3 muestra una correlación fuerte ( $r(191) = .803, p < .005$ ) El grado de concordancia para clasificar en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo según los valores de corte establecidos por Oncotype DX fue moderado ( $\kappa = .557$  95% CI, .461 a .606,  $p < .005$ ), fue moderado en los grupos de riesgo establecidos por TAYLORx ( $\kappa = .407$  95% CI, .29 a .524,  $p < .005$ ), y fue bueno para el grupo dicotómico bueno ( $\kappa = .749$  95% CI, .638 a .86,  $p < .005$ ). La sensibilidad para detectar a los pacientes del grupo de alto riesgo fue del 73% (IC 95% 60-85%), una especificidad del 97% (IC 95% 95-100%), un Valor Predictivo Positivo del 90% (IC 95% 90-99%) y un Valor Predictivo Negativo del 92% (IC 95% 87-96%).

El índice IHC4 muestra un grado de concordancia bueno para clasificar en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo entre los valores establecidos por el autor del índice y los grupos de riesgo de Oncotype DX ( $\kappa = .619$  95% CI, .525 -.713  $p < .005$ ).

En base a estos resultados estadísticamente significativos, se pueden rechazar todas las hipótesis nulas de esta investigación por lo que se puede establecer que la ecuación de Magee 1 muestra una fuerte correlación con el puntaje de riesgo obtenido con Oncotype DX con un buen grado de concordancia para clasificar en estos grupos de riesgo y si se toman los puntos de corte establecidos por el estudio TAYLORx especialmente si se elimina el grupo intermedio puede clasificar a los pacientes en el grupo de alto riesgo con una buena concordancia y con una sensibilidad del 71% comparado con el test de Oncotype DX. Al tener un valor predictivo positivo (VPP) del 87% y un valor predictivo negativo (VPN) del 91% , puede utilizarse con seguridad cuando detecta casos de bajo riesgo.

La ecuación de Magee 2 muestra una fuerte correlación con el puntaje de riesgo obtenido con Oncotype DX sin embargo, el grado de concordancia es bajo para

clasificar en grupos de riesgo y si se toman los puntos de corte establecidos por el estudio TAYLORx y dicotómico es moderado. Teniendo un VPP del 63% y un VPN del 93% , falla para identificar los casos de alto riesgo.

La ecuación de Magee 3 muestra una fuerte correlación con el puntaje de riesgo obtenido con Oncotype DX y el grado de concordancia es moderado para clasificar en grupos de riesgo y si se toman los puntos de corte establecidos por el estudio TAYLORx y dicotómico es bueno. Teniendo un VPP del 90% y un VPN del 92%, se convierte en el mejor modelo pronóstico que se correlaciona con el puntaje de riesgo obtenido por Oncotype.

El índice IHC4 presentó un adecuado grado de concordancia para clasificar en grupos de riesgo establecidos por Oncotype DX.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en contraste de hipótesis y análisis estadístico favorecen la clasificación de riesgo propuestas por los modelos pronósticos descritos en la población mexicana. El test de Oncotype es un test validado por medio de estudios retrospectivos, y actualmente el estudio prospectivo TAYLORx ha publicado que las pacientes con un puntaje de riesgo de 0 – 10 presentaban una recurrencia menor del 1% a 5 años. Esto supone un cambio en la práctica clínica habitual al disminuir los puntos de corte. Sin embargo falta determinar la situación de las pacientes en el grupo de riesgo intermedio.

A través de este estudio se observó que los modelos pronósticos matemáticos basados en las variables de patología pueden ser utilizados en ausencia de una firma genómica con un alto valor predictivo negativo y con un nivel de concordancia elevado especialmente en la categorización dicotómica de pacientes según los puntos de corte establecidos por el estudio TAYLORx y PlanB (puntaje > de 25 para alto riesgo). De esta manera se puede concluir que la firma genómica podría obviarse en pacientes que presenten un puntaje menor de 25 en estos modelos pronósticos ya que la concordancia entre ambos sería muy alta. La ecuación de Magee 1, Magee 3, e índice IHC4 pueden ser de utilidad para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo con cierta seguridad pronóstica de que el resultado obtenido estaría altamente correlacionado con el puntaje de riesgo obtenido a través de la firma genómica.

Al igual que sugirieron los autores de estos modelos pronósticos, la recomendación al observar discordancia completa entre los resultados obtenidos por la firma genómica o por los modelos pronósticos por ejemplo, la clasificación de un paciente de alto riesgo por Oncotype DX y bajo riesgo por la ecuación de Magee debe generar sospecha y se debe realizar una investigación a profundidad de ambos puntajes, para determinar la situación de riesgo para cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Fernández CS, León AG, Herrera TM, Salazar SE, Sánchez DM, Alcalá OR et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría de Salud. Distrito Federal; 2011. 196 p.
3. Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: An historical narrative. Part I. from prehistoric times to Renaissance. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009;18(6):530-44.
4. Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: An historical narrative. Part II. 18th and 19th centuries. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(1):6-29.
5. Ban KA, Godellas C V. Epidemiology of Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2014. p. 409-22.
6. Sánchez DJC, Rocha DEB, Valle DAE, Molina DEM, Chacón DAP. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 2013;
7. Wood LD. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science (80- ).* 2007;318(October):1108-13.
8. Velculescu VE. Defining the blueprint of the cancer genome. *Carcinogenesis.* 2008. p. 1087-91.
9. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9(1):321-45.
10. Lever E, Sheer D. Our changing view of the genomic landscape of cancer. *J Pathol.* 2010;220(September):114-25.
11. Stratton M, Campbell P, Futreal A. The cancer genome. *Nature. Nature Publishing Group;* 2009;458(7239):719-24.
12. Copeland NG, Jenkins NA. Deciphering the genetic landscape of cancer--from genes to pathways. *Trends Genet.* 2009;25(10):455-62.

13. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjoblom T, Leary RJ, et al. The Genomic Landscapes of Human Breast and Colorectal Cancers. *Science* (80- ). 2007;318(5853):1108-13.
14. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992;20:479-89.
15. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology*. 1995;27(3):219-26.
16. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther*. 2010;10(10):955-60.
17. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, Alexander FE, Huggins a, Muir B, et al. Comparative pathology of breast cancer in a randomised trial of screening. *Br J Cancer*. 1991;64(1):108-13.
18. Rajakariar R, Walker R a. Pathological and biological features of mammographically detected invasive breast carcinomas. *Br J Cancer*. 1995;71(1):150-4.
19. Rakha E a, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
20. Viale G, Rotmensz N, Maisonneuve P, Orvieto E, Maiorano E, Galimberti V, et al. Lack of prognostic significance of «classic» lobular breast carcinoma: A matched, single institution series. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(1):211-4.
21. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):55-62.
22. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al., et al. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC: Breast*. Edge SB, Byrd DR, Compt CC, al. 2010;347-76.
23. Brierley J. The evolving TNM cancer staging system: An essential component of cancer care. *Cmaj*. 2006;174(2):155-6.
24. AJCC. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. et al. Edge SB, Byrd DR CC, editor.

- New York, NY: Springer US; 2010. 345-355 p.
25. Compton CC, Byrd DR. AJCC cancer staging atlas. 1st ed. Compton CC, editor. New York, NY: Springer US; 2012.
  26. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
  27. Chu QD, McDonald JC, Li BDL. Adjuvant Therapy for Patients Who Have Node-Positive Breast Cancer. 2006;40:77-98.
  28. McLaughlin SA. Surgical Management of the Breast. Breast Conservation Therapy and Mastectomy. *Surgical Clinics of North America*. 2013. p. 411-28.
  29. Gradishar WJ, Robert CH, Anderson BO, Fred V-C, Balassanian R, Blair SL, et al. NCCN Guidelines Version 1.2015 Breast Cancer Panel Members. *Natl Compr Cancer Netw*. 2015;
  30. Black DM, Mittendorf EA. Landmark Trials Affecting the Surgical Management of Invasive Breast Cancer. *Surg Clin NA*. 2013;93:501-18.
  31. Zarebczan Dull B, Neuman HB. Management of the Axilla. *Surgical Clinics of North America*. 2013. p. 429-44.
  32. McGinity AC, Lautner MA, Jatoi I. Management of the clinically node-negative axilla in primary and locally recurrent breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):463-71.
  33. Henderson IC. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Breast Diseases*. 2013. p. 76-8.
  34. Burstein HJ, Griggs JJ. Adjuvant Hormonal Therapy for Early- Stage Breast Cancer. *Surg Oncol Clin NA*. 2010;19:639-47.
  35. Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM. Adjuvant Systemic Therapies in Breast Cancer. *Surgical Clinics of North America*. 2013. p. 473-91.
  36. National Institutes of Health Consensus Development P. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Institute Monogr*. 2001;(30):5-15.

37. Clarke M, Collins R, Davies C, Godwin J, Gray R, Peto R. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352(9132):930-42.
38. Goldstein L. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *Oncologist*. 2004;675-84.
39. Clark G. Do we really need prognostic factors for breast cancer ? 1994;117-26.
40. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz a B, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
41. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
42. Koscielny ' S, Tubiana2 M, Le2 MG, Valleron ' AJ, Mouriessé2 H, Contesso2 G, et al. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984;49:709-15.
43. kittaneh muaiad, montero alberto J, Glück stefan. Biomarkers in Cancer Molecular Profiling for Breast Cancer: A Comprehensive Review. *Biomarkers CanCer Biomarkers in Cancer*. 2013;5(5):61-70.
44. Paik S. Development and clinical utility of a 21-gene recurrence score prognostic assay in patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Oncologist*. 2007;12(6):631-5.
45. 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.
46. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 19 de noviembre de 2015;373(21):150927220039001.
47. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol*. 10 de julio de 2016;34(20):JCO.2015.63.5383 - .

48. Klein ME, Dabbs DJ, Shuai Y, Brufsky AM, Jankowitz R, Puhalla SL, et al. Prediction of the Oncotype DX recurrence score: use of pathology-generated equations derived by linear regression analysis. *Mod Pathol*. Nature Publishing Group; 2013;26(5):658-64.
49. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4273-8.