



¿Quimioterapia en el cáncer de mama precoz? (a propósito del estudio MINDACT)

José Antonio López-Ruiz^a, José Schneider-Fontán^b, Ricardo Fernández-Rodríguez^c

(a) Radiodiagnóstico. Grupo Preteimagen. Bilbao.

(b) Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Río Hortega. Facultad de Medicina. Valladolid

(c) Servicio de Oncología Médica. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao

Recibido el 4 de agosto de 2016; aceptado el 23 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama.
Cáncer de mama
precoz.
Determinación del
genotipo.
MammaPrint.
Variables biológicas.
Quimioterapia.

Resumen:

Objetivos: Revisión de los criterios actualmente empleados para la decisión de prescribir/no prescribir quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz.

Métodos: Se han analizado los resultados del estudio MINDACT y se ha realizado una revisión bibliográfica con respecto a la información más idónea que debiera conocer el facultativo especialista, antes de la decisión de prescribir/no prescribir quimioterapia adyuvante.

Resultados: La decisión de prescribir quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz, basada en el uso de la plataforma MammaPrint®, reduce entre un 14% y un 46% (según el grupo analizado) el número de pacientes que necesitarían quimioterapia en base a criterios clínicos comunes contenidos en la aplicación "Adjuvant!Online". MammaPrint® es considerada, por diversos autores, la plataforma de expresión génica con mejor relación coste/efectividad. Entre los pequeños tumores detectados en cribado, existen un 32% con el perfil de alto riesgo, con un 47% en el caso de los cánceres de intervalo. No se han observado diferencias de valor estadístico significativo, en el perfil inmunohistoquímico y molecular, entre los tumores precoces diagnosticados en las tareas de cribado y los tumores de mayor tamaño que se manifiestan clínicamente. La presencia de células malignas circulantes y en médula ósea es independiente del tamaño tumoral (T) y de la afectación ganglionar (N).

Conclusiones: El uso de plataformas de expresión génica contribuye a reducir el número de pacientes que reciben quimioterapia adyuvante y también a identificar a las pacientes que la requieren. Entre tales plataformas, MammaPrint® es considerada la más eficaz y eficiente.

© 2016 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer.
Early-stage breast cancer.
Genotype determination.
MammaPrint.
Biological variables.
Chemotherapy.

Chemotherapy in the early-stage breast cancer? (regarding MINDACT trial)

Abstract:

Purpose: To review the currently used criteria for deciding to prescribe or not to prescribe adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer.

Methods: There have been analyzed the results of the MINDACT trial and a bibliographical review has been performed in order to better define the information that the physician must handle, before taking the decision to prescribe or not to prescribe adjuvant chemotherapy.

Results: The decision of prescribing adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer, based on the use of the MammaPrint® platform, reduces between 14 % and 46 % (according to the analyzed group) the number of patients who would need chemotherapy on the basis of clinical common criteria contained in the "Adjuvant! Online" application. MammaPrint® is considered to be, in the opinion of some authors, the platform of gene expression with a better cost / efficiency ratio. Among screen-detected small tumors, 32 % present a profile of high risk, which rises to 47 % in case of the interval cancers. No statistically significant have been observed in the immunohistochemical and molecular profiles between the small tumors diagnosed as a result of screening and clinically detected tumors. The presence of malignant cells either in the blood stream or the bone marrow is independent from the tumor size (T) and the lymph-node status (N).

Conclusions: The use of gene expression platforms helps to reduce the number of patients who receive adjuvant chemotherapy and to identify the patients who need it, too. Among such platforms, MammaPrint is considered the most effective and efficient.

© 2016 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Bular minbizia.
Bular minbizi goiztiarra.
Genotipoaren zehaztapena.
MammaPrint.
Aldagai biologikoak.
Kimioterapia.

Kimioterapia bularrezko minbizi goiztiarran? (MINDACT ikerketarekin harreman-duta)

Laburpena:

Sarrera: Bular minbizi goiztiarra duten gaixoen artean kimioterapia laguntzailea erabiltzea/ez erabiltzea gomendatzen dituzten irizpideen berrikusketa.

Materiala eta metodoak: MINDACT ikerketaren emaitzak aztertu dira eta espezialistek kimioterapia laguntzailea erabiltzea/ez erabiltzea erabaki aurretik ezagutu beharreko informaziorik egokienaren berrikuste bibliografikoa egin da.

Emaitzak: Bularreko minbizi goiztiarra duten gaixoetan kimioterapia laguntzailea erabiltzearen erabakia, MammaPrint plataforman oinarrituta, 14% eta 46% artean (aztertutako taldearen arabera) murrizten da, "AdjuvantOnline" aplikazioak barneratzen dituen irizpide klinikoetan oinarritutako erabakiarekin alderatuta.

MammaPrint, hainbat autorentzat, kostu/eraginkortasun erlazio hoberena duen adierazpen genetikoko plataforma da. Baheketan ikusitako tumore txikiaren artean, 32%ak arrisku handiko profila dauka, 47%a handitzen dena tarte-minbizien kasuan. Baheketan aurkitutako tumore goiztiarren eta klinikoki adierazten diren tumore handiagoen arteko profil immunohistokimiko eta molekularren artean ez da desberdintasun estatistiko esanguratsurik aurkitu. Hezur-muinean edota zirkulazioan zelula gaiztoen egotea tumorearen tamainarekiko (T) eta gongoil afektazioarekiko (N) askea da.

Ondorioak: Adierazpen genetikoko plataformen erabilerak kimioterapia laguntzailea jasaten duten gaixoen kopurua murriztera laguntzen du, kimioterapia hori behar duten gaixoak ezagutzera laguntzeaz gain. Plataforma horien artean, MammaPrint eraginkorren zatia eta efizienteentzat hartzen da.

© 2016 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Responsabilidades éticas

El presente trabajo se ha elaborado a petición de la Redacción de la Gaceta Médica de Bilbao (Academia de Ciencias Médicas de Bilbao), con motivo de la celebración (30

de junio de 2016) de la "V Mesa Redonda" de la Sociedad Vasca de Patología Mamaria – Ugatz Patologiaren Euskal Elkartea.

Los contenidos del trabajo se basan en el contenido de

las ponencias presentadas en tal evento, así como de los diferentes aspectos abordados en el debate.

El trabajo remitido es original e inédito, no habiéndose publicado ni remitido a otra revista, aunque parte de su contenido, correspondiente a los resultados del estudio MINDACT, han sido difundidos ya internacionalmente por sus autores, durante el mes de abril de 2016.

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad polifacética, que muestra gran heterogeneidad inter e intratumoral¹⁻⁴, y que constituye el proceso neoplásico maligno más habitual entre las mujeres mayores de 30 años de edad⁵. Aunque su incidencia sigue incrementándose, la tasa de mortalidad viene reduciéndose durante los últimos años⁵ gracias a los avances en los procesos diagnóstico y terapéutico. Precisamente gracias a las actividades de detección precoz (cribado, "screening"), la mayoría de casos de cáncer de mama corresponden a tumores "precoces" (de pequeño tamaño, sin afectación ganglionar). Sin embargo, se estima que una de cada tres pacientes con estadios precoces padecerá enfermedad metastásica². No debemos olvidar que la mortalidad por cáncer de mama se asocia, principalmente, a la presencia de enfermedad diseminada

metastásica⁶, y que ésta puede estar presente hasta en el 60-70% de pacientes en el momento del diagnóstico del tumor primario⁶, puesto que la presencia de células tumorales circulantes se ha encontrado en pacientes con estadios precoces⁷. Por otro lado, se estima que un tercio de pacientes con biopsia de ganglio centinela "negativa" desarrollarán posteriormente enfermedad metastásica⁶.

Una de las herramientas disponibles para el tratamiento inicial de tumores "precoces" es la quimioterapia, que sólo debiera prescribirse cuando existe una elevada probabilidad de afectación sistémica metastásica, puesto que se trata de un arma terapéutica citotóxica que conlleva un elevado coste sanitario, en términos de costes directos, indirectos e intangibles^{1,8,9}. Por ello cobra capital importancia el reciente conocimiento de que un buen porcentaje de pacientes reciben dicha terapia sin obtener ningún beneficio, exponiéndose a los efectos adversos de la misma, y generando un gasto innecesario para los sistemas sanitarios^{8,10,11}.

En la situación opuesta se encuentran las pacientes con pequeños tumores sin afectación ganglionar, en las que se presupone un comportamiento biológico tumoral poco agresivo (suposición basada en los clásicos criterios clínicos), a las que no se prescribe quimioterapia, y que

Tabla I.
Estudio MINDACT: características de los grupos de pacientes

	LOW RISK (no chem)	OVERTREATMENT GROUP ¹	UNDERTREATMENT GROUP	HIGH RISK (chemo)
	C=↓ MP=↓  n = 2,745 (41%)	C=↑ MP=↓ CPFs HIGH MammaPrint LOW n = 1,550 (23%)	C=↓ MP=↑ CPFs LOW MammaPrint HIGH n = 592 (9%)	C=↑ MP=↑  n = 1,805 (27%)
Age (median)	55	55	55	53
ER+	99.9%	97.4%	90.4%	60.2%
IHC Subtype	98% Luminal • HER2+ : 4%	91% Luminal • HER2+ : 8% • Triple Neg : 1%	79% Luminal • HER2+ : 12% • Triple Neg : 9%	50% Luminal • HER2+ : 19% • Triple Neg : 31%
Grade	Grade 1 or 2 98%	Grade 2 or 3 94%	Grade 1 or 2 85%	Grade 3 76%
Node Positive	6%	48%	2%	26%
Tumor Size >2cm	4%	58%	2%	48%
Treatment	Assigned: No Chemotherapy Compliance=99% Endocrine Therapy=79%	Randomized: No Chemotherapy Compliance=89% Chemotherapy Compliance=85% Endocrine Therapy=94% Trastuzumab=5%	Randomized: No Chemotherapy Compliance=80% Chemotherapy Compliance=88% Endocrine Compliance=82% Trastuzumab=7%	Assigned: Chemotherapy Compliance=96% Endocrine Therapy=59% Trastuzumab=15%

Low risk: G-low/C-low. Overtreatment: G-low/C-high. Undertreatment: G-high/C-low. High risk: G-high/C-high

C = evaluación clínica con Adjuvant!Online. MP = evaluación con MammaPrint®. ER+ = Receptores estrógenos +. IHC = clasificación inmunohistoquímica y tipo molecular

Tabla II.
Pacientes libres de enfermedad metastásica tras un período de 5 años

Grupo	N	Porcentaje
G-low/C-low	2.745	97,6%
G-high/C-high	1.806	90,6%
G-low/C-high (con/sin quimioterapia)	1.550	95,1%
G-low/C-high (sin quimioterapia)	644	94,7%
G-high/C-low	592	*

N: número de pacientes. *Resultados sin valor estadístico actual: se requiere un mayor período de observación (véase texto). G-low: bajo riesgo con MammaPrint®. C-low: bajo riesgo con Adjuvant!Online. G-high: alto riesgo con MammaPrint®. C-high: alto riesgo con Adjuvant!Online

posteriormente desarrollarán metástasis en un 15-30% de casos^{6,12}.

Si un buen número de pacientes afectadas de cáncer de mama reciben innecesariamente quimioterapia y, por otro lado, algunas pacientes que desarrollan posteriormente enfermedad metastásica no la recibieron inicialmente, cabe deducir que los protocolos habitualmente utilizados para la estimación del riesgo de enfermedad metastásica en el caso de tumores “precoces” no son los más adecuados y que deben encontrarse otras herramientas más eficaces y fiables.

Lo ideal sería disponer de biomarcadores específicos acerca de la presencia de células malignas circulantes en la sangre, o bien una identificación precisa y directa de las mismas⁷, a pesar de que su mera presencia no supone necesariamente el desarrollo de enfermedad metastásica⁶. En este sentido, se encuentran en fase de desarrollo diversos e interesantes estudios¹³, aunque no se dispone, aún, de resultados concluyentes. Por ello y hasta la fecha, sólo puede estimarse el “riesgo” de diseminación tumoral sistémica, para lo cual se han creado las denominadas “plataformas de expresión génica” (PEG), ideadas precisamente para ayudar a diferenciar, de forma más precisa, eficaz y eficiente^{1,2,14,15}, a las pacientes que realmente necesitan, o no, quimioterapia, aunque su uso, por diversas razones, se encuentra restringido aún¹⁶⁻¹⁸.

Existen diversas plataformas de expresión génica comercializadas, proliferando datos bibliográficos, en general positivos (y a veces interesados), acerca de cada una de ellas. Sin embargo, no abundan los estudios prospectivos de seguimiento prolongado que evalúen su eficacia y eficiencia, como el ensayo “MINDACT”¹⁰, citado en este artículo. A raíz de los resultados de dicho estudio, tal vez resulte necesario revisar los habituales protocolos en los que se fundamenta la decisión de prescribir, o no, la quimioterapia en pacientes con tumores precoces.

Métodos

MINDACT¹⁰ es un estudio clínico prospectivo de Fase III, llevado a cabo entre 2007 y 2011, con la colaboración de 111 Centros de nueve países europeos, que incluyeron a 6.693 mujeres sometidas a cirugía por cáncer de mama en estadios iniciales o tempranos, sin afectación ganglionar o hasta 3 ganglios afectados, con un seguimiento medio de 5 años. Está promovido y patrocinado por la “European Organization of Research and Treatment of Cancer” (EORTC).

Todas las participantes fueron clasificadas como “bajo” o “alto” riesgo de recurrencia/enfermedad metastásica con arreglo a dos métodos: a través del análisis centralizado del tejido tumoral mediante MammaPrint® (Agendia, Amsterdam) y a través de “Adjuvant! Online”, herramienta que calcula el riesgo en base a criterios clínicos y biológicos habituales. A efectos metodológicos y de resultados, la determinación génica se identificó con la letra “G”, mientras que la clínica se identificó con la letra “C”.

Las participantes fueron divididas en 4 grupos: 2.745 fueron clasificadas en el grupo “bajo riesgo” según los dos métodos (G-low/C-low); 1.806 fueron clasificadas en el grupo “alto riesgo” según los dos métodos (G-high/C-high); 592 se clasificaron como “alto riesgo” según MammaPrint® y “bajo riesgo” según “Adjuvant! Online” (G-high/C-low), y 1.550 se clasificaron como “bajo riesgo” según MammaPrint® y “alto riesgo” según “Adjuvant! Online” (G-low/C-high).

En conjunto, 3.356 pacientes fueron clasificadas como “alto” riesgo, en base a los criterios clínicos habituales (C-high), y 2.398 como “alto riesgo”, en base a la determinación MammaPrint® (G-high).

A las pacientes “G-low/C-low” no se les asignó tratamiento adyuvante con quimioterapia, y a las clasificadas como “G-high/C-high” se les asignó quimioterapia adyuvante. Las clasificadas como “G-high/C-low”, o “G-low/C-

high” fueron asignadas aleatoriamente en dos grupos, para recibir quimioterapia o no, de tal modo que recibieron quimioterapia el 50% y 51% de pacientes, respectivamente.

El objetivo principal o primario del estudio era demostrar que las pacientes “G-low/C-high” podrían evitar la quimioterapia, de forma segura.

Resultados

La media de edad de las pacientes participantes fue de 55 años. Un 80% no presentaba afectación ganglionar. El perfil específico de cada grupo de pacientes puede observarse en la Tabla I. El grupo que presentó un mayor porcentaje de afectación ganglionar (48%), correspondió a “G-low/C-high”, y el de menor afectación (2%) al “G-high/C-low”.

La recomendación de quimioterapia se fundamentó en la evaluación Adjuvant! Online en el 50% de pacientes, y en el 36% se basó en los resultados obtenidos con MammaPrint®, lo que supone una reducción absoluta del 14% en la prescripción de quimioterapia si se estimara el nivel de riesgo mediante MammaPrint® en lugar de “Adjuvant! Online”.

De entre las 3.356 pacientes clasificadas “C-high”, los resultados obtenidos con MammaPrint® (1.550 pacientes con G-low) permitirían reducir la prescripción de quimioterapia un 46%.

La supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años, en el grupo de pacientes en el que existía discordancia (G-low/C-high), superó el 94%, indistintamente de si recibieron, o no, quimioterapia (Tabla II). En cuanto al grupo de pacientes con discordancia, G-high/C-low, se consideró que habían muy pocos pacientes en cada subgrupo, por lo que, dado el diseño del estudio, el poder estadístico era escaso, recomendándose esperar evolución.

En conjunto, a los resultados del estudio MINDACT se le adjudica un nivel de evidencia/ grado de recomendación “IA” (6,36).

Discusión

Con arreglo a la clásica teoría “halstediana”²⁰ de diseminación del cáncer de mama, a partir de un cierto tamaño tumoral aumenta la probabilidad de que las células malignas se diseminen al territorio ganglionar locorregional, primero, y al resto del cuerpo, después. En esta teoría (aún comúnmente aceptada), se basan las implicaciones pronósticas del sistema “TNM”²¹, en el que se fundamenta, principalmente, la decisión clínica de prescribir, o no, quimioterapia. En general, uno de los criterios más aceptados y clásicos para la prescripción/no prescripción de quimioterapia es la existencia/no existencia de afectación ganglionar, contemplado en las Guías de St. Gallen o en algunas aplicaciones informáticas, como “Adjuvant! Online”, para facilitar la toma de decisiones.

No obstante y desde hace algunos años, varios autores²²⁻²⁴ vienen advirtiéndolo que el sistema TNM no basta para tomar una decisión correcta, y que es necesario recurrir a determinadas variables biológicas. También se ha publicado⁴ que existen algunas diferencias genómicas entre el tumor primario y la afectación tumoral ganglio-

nar locorregional y sistémica, lo cual indica una posible heterogeneidad “intratumoral”, en una misma paciente.

Las determinaciones inmunohistoquímicas (IHQ), y su consecuente clasificación molecular, parecen añadir una información más veraz con respecto al comportamiento biológico tumoral²⁴, aunque se ha observado variabilidad en sus resultados pronósticos, dada la heterogeneidad tumoral³ y la metodología seguida en su determinación^{3,25,26}. Lo ideal sería disponer de biomarcadores que identificaran, directa o indirectamente, la presencia de células malignas circulantes, si bien no se dispone aún de resultados concluyentes al respecto.

Al parecer, ninguno de los sistemas utilizados hasta la fecha, para estimar el riesgo de afectación metastásica, ha logrado explicar el verdadero “carácter” biológico del cáncer de mama ni su potencial comportamiento sistémico. Porque frente a la clásica teoría “halstediana”, cada vez cobra más credibilidad la denominada “teoría sistémica”, que también podríamos denominar de “predeterminismo biológico”, en la que ya desde la primera célula tumoral primaria se contempla la posibilidad de diseminación sistémica^{4,27}, sin necesidad de pasos intermedios. A pesar de ello, los clásicos parámetros clínicos siguen teniendo gran influencia en la toma de decisiones.

Como se ha expuesto previamente, la utilidad de los programas de cribado radiológico, y su importante aportación a la reducción de las tasas de mortalidad por cáncer de mama, se basa en el sistema TNM²¹ y en el supuesto favorable comportamiento pronóstico de los tumores pequeños (T1) sin afectación ganglionar (N0). Sin embargo, existen algunos datos discordantes con tales supuestos.

Se han comparado²⁸ diversas características tumorales entre los tumores detectados en “screening” (más pequeños y con menor probabilidad de afectación ganglionar y sistémica) y los diagnosticados por manifestarse clínicamente (más grandes y con mayor probabilidad de afectación ganglionar y sistémica). Pues bien, salvo las esperadas diferencias significativas en cuanto al tamaño tumoral (menos significativas en lo que respecta a la afectación ganglionar), al parecer no existen diferencias de significado estadístico en cuanto al perfil inmunohistoquímico y molecular entre ambos grupos. Por lo tanto, si no existen diferencias significativas entre la IHQ entre ambos grupos de tumores, y si dicha información se considera crucial para tomar la decisión de prescribir, o no, quimioterapia, ¿por qué ésta no suele prescribirse habitualmente en las pacientes con tumores T1, N0?

Algunos de los resultados preliminares obtenidos en el estudio MINDACT, publicados hace unos dos años²⁹, resultan bastante interesantes. CA Drukker et al. analizan, mediante MammaPrint®, el perfil genómico de los tumores detectados en “screening” entre 1.165 pacientes y encuentran un 32% de tumores de alto riesgo, con un 47% en el caso de los cánceres de intervalo, resultados que pudieran sorprender a algunos pero que constituyen un motivo más para no sobrevalorar el significado pronóstico del sistema TNM, y poner en tela de juicio el supuesto carácter “poco agresivo” de los cánceres de intervalo.

Finalmente cabe citar el trabajo³⁰ de T Fehm et al. en el que se analiza la influencia de diversas características

tumorales en la diseminación tumoral sistémica. Pues bien, ni el tamaño tumoral ni la existencia de afectación ganglionar (sea cual sea la magnitud de la misma) parecen influir en la presencia de células tumorales en la médula ósea de las pacientes.

Por lo tanto no todos los tumores detectados en "screening" presentan un comportamiento biológico de riesgo "bajo", ni desde el punto de vista inmunohistoquímico ni genético, y probablemente requieran más atención de la que reciben actualmente.

Diversas investigaciones y trabajos parecen explicar mejor el comportamiento biológico tumoral mediante la teoría "sistémica", seguramente vinculada a otros factores a los que aún no se les concede demasiada importancia. Entre tales factores cabe citar el papel de las células madre tumorales y la expresión génica tumoral.

Las células madre tumorales pueden acompañar a las células tumorales dominantes, añadiendo un comportamiento más agresivo al tumor y justificando la resistencia a las terapias habituales³¹. La clave es poder identificarlas y atacarlas selectivamente (o junto al resto de células tumorales dominantes), mediante terapias aún en estudio³².

La expresión génica tumoral mediante micromatrices ("microarrays") puede estudiarse, desde hace algunos años, mediante diversas PEG comercializadas, tanto a partir de especímenes quirúrgicos como a partir de muestras de biopsia percutánea diagnóstica, conservadas en bloques de parafina³³. Pues bien, desde hace algunos años, comienza a reconocerse que aplicar la información proporcionada por tales plataformas permite seleccionar mejor a la paciente que requiere, o no, quimioterapia.

Algunos sistemas de salud españoles, como el Servicio Vasco de Salud-Osakidetza (tabla III), vienen facilitado su uso clínico en determinadas pacientes con cáncer infiltrante de mama, con objeto de evitar la quimioterapia. Sin embargo, su uso se encuentra restringido y protocolizado sólo para algunos casos³⁴. Por otro lado, la plataforma predominante en la mayoría de los servicios públicos españoles de salud (OncotypeDX®, plataforma de 21 genes) no parece la más eficiente o resolutoria, a juicio de algunos autores^{11,35,36}. Aun así, el uso de dicha plataforma permite modificar la decisión de prescribir, o no, quimioterapia en algunos casos³⁴.

A diferencia de otras plataformas utilizadas en la actualidad, los posibles resultados proporcionados por MammaPrint® (plataforma de 70 genes) son sólo dos, "alto" o "bajo" riesgo de enfermedad metastásica o recurrencia, facilitando mejor la toma de decisiones, aunque en ocasiones tales resultados no resulten coincidentes con los criterios clínicos y/o con alguno de los tres posibles resultados de otras plataformas ("bajo", "intermedio", "alto"). De hecho, los resultados de MammaPrint® reclasifican (en "alto" o "bajo" riesgo) un buen porcentaje de casos catalogados como riesgo "intermedio" por otras plataformas.

El estudio RASTER³⁷, primero, y la puesta en marcha del estudio MINDACT después (con resultados descritos con un nivel de evidencia IA¹⁹), ha supuesto un hito importante para evaluar la eficacia de la plataforma MammaPrint®. Los resultados de tal estudio¹⁰, hechos públicos

Tabla III.
Criterios del Servicio Vasco de Salud-Osakidetza para la realización de la plataforma de expresión génica Oncotype DX®

Cáncer de mama precoz RH positivos, Her-2 negativo, pN0/pN1mic

pT1b con al menos dos factores de riesgo (G2-3, Ki 67 $\geq$ 14% y/o infiltración linfovascular

pT1c, excepto G1 y Ki 67 < 14%

pT2, excepto G3

RH = Receptores Hormonales. Her-2 = Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano. pN0 = Sin afectación ganglionar locorregional. pN1mic = Micrometástasis ganglionar ($>0,2$ mm y/o > 200 células, pero no $> 2,0$ mm. pT1b = Tumor mayor de 5 mm, pero no mayor de 10 mm. G1, G2, G3 = Grados histológicos 1, 2, 3. Ki 67 = Proteína que indica el grado de división/multiplicación celular. pT1c = Tumor mayor de 10 mm, pero no mayor de 20 mm. pT2 = Tumor mayor de 20 mm, pero no mayor de 50 milímetros.

Tomados de: Novas Vidal P. Impacto del test OncotypeDX® en la decisión del tratamiento adyuvante en cáncer de mama precoz. En: X Simposio internacional GEICAM. Córdoba, 25-27 de marzo, 2015.

el pasado mes de abril de 2016, parecen ser bastante concluyentes al resaltar la aportación de MammaPrint® a la hora de evitar la quimioterapia innecesaria en un buen número de pacientes (hasta el 46%, según el grupo a estudio), frente a los criterios clínicos contemplados en la aplicación "Adjuvant! Online".

Por otro lado, desde hace tiempo se sabe^{6,12} que un 15-30% de pacientes sin afectación ganglionar inicial (N0), a las que no se prescribió quimioterapia por criterios clínicos, desarrollan metástasis posteriormente. A pesar de tales resultados, aún no existe consenso para solicitar la expresión génica en este tipo de tumores precoces que, tal vez, requieran quimioterapia adyuvante de inicio, puesto que al menos un 32% de ellos presenta un riesgo alto²⁹.

Uno de los aspectos que puede condicionar el uso de las PEG es su coste, especialmente en el entorno de la sanidad privada en el que habitualmente es la paciente (o su familia) quien debe abonar el importe correspondiente. Precisamente su coste pueda explicar, en parte, el uso restringido de las PEG en el contexto de la sanidad pública.

También en este importante aspecto, relacionado con el balance coste/efectividad, existen referencias bibliográficas y estudios comparativos, tanto entre las PEG y los criterios clínicos habituales como entre diversas PEG entre sí. Algunos estudios³⁸ no encuentran coste-efectivo el uso de plataformas con respecto a los comunes criterios clínicos, mientras que otros sí encuentran su uso coste-efectivo^{14,39}. Uno de ellos⁴⁰ compara los costes directos del

tratamiento quimioterápico “habitual” frente a los de la terapia atendiendo a los resultados de MammaPrint®, que evitaron la quimioterapia en el 58,1% de casos, con un ahorro económico directo de un 38%, aproximadamente. En cuanto al estudio comparativo entre plataformas, varios resultados resaltan que el uso de MammaPrint® presenta un balance coste/efectividad más favorable^{35,36}. Así pues, tal vez los responsables económicos de los sistemas sanitarios deban plantearse el gasto que supondría un uso más extendido de las PEG frente al gasto que supone la quimioterapia innecesaria.

En todo caso, y a pesar de los resultados obtenidos hasta la fecha, la paciente (y/o su entorno familiar, si procede), debe ser informada de que tales herramientas no son perfectas, y de que existen algunas probabilidades de desarrollar enfermedad metastásica, en los casos de bajo riesgo no sometidos a quimioterapia, a cambio de evitar los efectos secundarios de la misma. Es decir, la paciente debe ser partícipe de la decisión, tras comprender el significado pronóstico de los tumores de bajo riesgo, lo cual no siempre resulta fácil de explicar y entender^{41,42}.

Así pues, la decisión facultativa de prescribir, o no, quimioterapia en los tumores habitualmente detectados en “screening” (T1, N0) debería depender de la información suministrada por otras herramientas diferentes al sistema TNM, tales como el perfil inmunohistoquímico y, en especial, las PEG, entre las cuales MammaPrint® es una de las que ha demostrado su eficacia y eficiencia en estudios prospectivos.

A la luz de los recientes resultados del estudio MINDACT, los autores estiman que han de revisarse los criterios para prescribir, o no, quimioterapia en los casos de cáncer de mama precoz, lo cual supondría la necesidad de recurrir a las PEG en todos los casos de cáncer infiltrante, incluyendo los clasificados “N0”, sea cual fuere su tamaño y perfil inmunohistoquímico, y actuar en consecuencia, de manera ecuánime. Por otro lado, y mientras no se desarrollen otras herramientas más específicas que identifiquen el riesgo de cada paciente, se requiere el uso de plataformas de eficacia y eficiencia demostradas (como MammaPrint®), que orienten de manera clara la toma de decisiones⁴³.

Conflictos de intereses

El estudio MINDACT se basa en los resultados obtenidos mediante el uso de una determinada plataforma comercial (MammaPrint®) de expresión génica, distribuida en España por la empresa Ferrer (patrocinadora del evento y colaboradora habitual de la Sociedad Vasca de Patología Mamaria). Los resultados del estudio MINDACT, así como diversas publicaciones, invitan a considerar la superioridad de dicha plataforma sobre otras de la competencia.

Sin embargo, los autores no han participado en el estudio MINDACT, se han limitado a presentar los resultados del mismo, habiendo elaborado el presente trabajo a partir de las diversas ponencias y opiniones surgidas durante la celebración de la “V Mesa Redonda de la Sociedad Vasca de Patología Mamaria” (30 de junio de 2016), a petición de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, por lo que estiman no presentan conflicto de intereses.

Bibliografía

- 1 Myers MB. Targeted therapies with companion diagnostics in the management of breast cancer: current perspectives. *Pharm Genomics Pers Med*. 2016;9:7-16.
- 2 García-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, Palomo AG, Gonzalez-Farre X, Margeli M, et al. SEOM clinical guidelines in early breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:939-945.
- 3 Allott EH, Geradts J, Sun X, Cohen SM, Zirpoli GR, Khoury T, et al. Intratumoral heterogeneity as a source of discordance in breast cancer biomarker classification. *Breast Cancer Res*. 2016;18:68. doi:10.1186/s13058-016-0725-1.
- 4 Torres L, Ribeiro FR, Pandis N, Andersen JA, Heim S, Teixeira MR. Intratumor genomic heterogeneity in breast cancer with clonal divergence between primary carcinoma and lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;102:143-55.
- 5 Izarzugaza MI, Martínez R, Audicana C, Larrañaga N, Hernández E, Tobalina MC, et al. El cáncer de mama en el País Vasco. Incidencia, mortalidad, supervivencia y evolución temporal. 2010. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco.
- 6 Hunter KW, Crawford NPS, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Res*. 2008;10 Suppl 1:S2.
- 7 Graves H, Czerniecki BJ. Circulation tumor cells in breast cancer patients: an evolving role in patient prognosis and disease progression. *Patholog Res Int*. 2011;3:2011:621090. doi: 10.4061/2011/621090
- 8 Arrospide A, Soto-Gordoa M, Acaiturri T, López-Vivanco G, Abecia LC y Mar J. Coste del tratamiento del cáncer de mama por estadio clínico en el País Vasco. *Rev Esp Salud Pública*. 2015;89:93-7.
- 9 Hasset MJ, Silver SM, Hughes ME, Blayney DW, Edge SB, Herman JG, et al. Adoption of gene expression profile testing and association with use of chemotherapy among women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2218-26.
- 10 American Association for Cancer Research (AACR). MammaPrint genetic test can reduce use of post-surgery chemotherapy among early-stage breast cancer patients. Citado el 18 de Abril de 2016. Disponible en: http://www.aacr.org/Newsroom/pages/News-Release-Detail.aspx?ItemID=867#V3oDTDew_yL
- 11 Seguí MA, Crespo C, Cortés J, Lluch A, Brosa M, Becerra V, et al. Genomic profile of breast cancer: cost-effectiveness analysis from the Spanish National Healthcare System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14:889-99.
- 12 Shemin KM, Smitha NV, Jojo A, Vijaykumar DK. Molecular classification and prognostication of 300 node-negative breast cancer cases: a tertiary care experience. *South Asian J Cancer*. 2015;4:160-2.
- 13 Forte VA, Barrak DK, Elhodaky M, Tung L, Snow A, Lang JE. The potential for liquid biopsies in the precision medical treatment of breast cancer. *Cancer Biol Med*. 2016;13:19-40.
- 14 Retèl VP, Joore MA, Knauer M, Linn SC, Hauptmann M, Harten WH. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Ajuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer*.

- 2010;46:1382-91.
- 15 Drukker CA, Elias SG, Nijenhuis MV, Wesseling J, Bartelink H, Elkhuizen P, et al. Gene expresión profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer res Treat.* 2014;148:599-613.
- 16 Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of womwn with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1108-17.
- 17 Drukker CA, van de Hout HC, Sonke GS, Brain E, Bonnefoi H, Cardoso F, et al. Risk estimations and tretament decisions in early stage breast cancer: agreement among oncologists and the impact of the 70-gene signature. *Eur J Cancer.* 2014;50:1045-54.
- 18 Cress RD, Chen YS, Morris CR, Chew H, Kizer KW. Underutilization of gene expresión profiling for early-stage breast cancer in California. *Cancer Causes Control.* 2016;27:721-7.
- 19 Marzo Castillejo M, Viana Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Guías Clínicas* 2007; 7 Supl 1:6.
- 20 Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9:606-16.
- 21 American Joint Committee on Cancer. Breast cancer staging. 7th Edition. 2009. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/pages/default.aspx>
- 22 Kim H, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Biologic subtype is a more important prognostic factor than nodal involvement in patients with stages I and II breast carcinoma. *Ann Surg Treat Res.* 2016;90:1-9.
- 23 Ribnikar D, Cardoso F. Tailoring chemotherapy in early-stage breast cancer: based on tumor biology or tumor burden? *Am Soc Oncol Educ Book.* 2016;35:e31-8. doi: 10.14694/EDBK_159077.
- 24 Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast.* 2006;15:3-8.
- 25 Epstein AJ, Wong YN, Mitra N, Vachani A, Hin S, Yang L, et al. Adjuvant chemotherapy use and health care costs alter introduction of genomic testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:4259-67.
- 26 Viale G, Slaets L, de Snoo FA, Bogaerts J, Russo L, van't Veer L, et al. Discordant assessment of tumor biomarkers by histopathological and molecular assays in the EORTC randomized controlled 10041/BIG 03-04 MINDACT trial breast cancer : Intratumoral heterogeneity and DCIS or normal tissue components are unlikely to be the cause of discordance. *Breast cancer Res Treat.* 2016;155:463-9.
- 27 Webb T. Microarray Studies Challenger theories of metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:350-1.
- 28 Crispo A, Barba M, D'Áiuto G, De Laurentis M, Grimaldi M, Rinaldo M, et al. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact pn survival: results from a clinical series *BMC Cancer.* 2013;13:15.
- 29 Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJT, Cardoso F, Kerklikowske K, Esserman LJ, et al. Mammographic screening detects low-risk biology breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:103-11.
- 30 Fehm T, Becker S, Pergola-Becker G, Krämer B, Gruber I, Sotlar K, et al. Influence of tumor biological factors on tumor cell dissemination in primary breast cancer. *Anticancer Res.* 2004;24:4211-6.
- 31 Vivanco MdM. Function follows form: Refining mammary stem cells. *Sci Transl Med.* 2010;2: 31ps22. doi:10.1126/scitranslmed.3001215. Review.
- 32 McDermott SP, Wicha MS. Targeting breast cancer stem cells. *Mol Oncol.* 2010;4(5):404-19.
- 33 López Ruiz JA, Zabalza Estévez I, Mieza Arana JA. Cáncer de mama: determinación del perfil genético a partir de la biopsia percutánea ecoguiada diagnóstica. *Radiología.* 2016;58:214-20.
- 34 Novas Vidal P. Impacto del test OncotypeDx® en la decisión del tratamiento adyuvante en cáncer de mama precoz. En: 10.º Simposio internacional GEI-CAM. Córdoba, 25-27 de Marzo, 2015.
- 35 Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expresión profilling for early stage breast cancer: a decision-analytic model. *Cancer.* 2012;118:5163-70.
- 36 Retèl VP, Joore MA, van Harten WH. Head-to-head comparison of the 70-gene signature versus the 21-gene assay: cost-effectiveness and the effect of compliance. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131:627-36.
- 37 Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer.* 2013;133:929-36.
- 38 Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2010; 10(23) 1-57. Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/gep_20101213.pdf
- 39 Chen E, Tong KB, Malin JL. Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer. *Am J Manag Care.* 2010;16:e333-42.
- 40 Rullán AJ, Quiroga García V, Dorca J, Morilla I, Margelí M, Petit A, et al. Use de Mammprint (MMP) genetic signature in early breast cancer patients. Economic análisis of a 129 patient cohort treated in three Spanish hospitals. Libro de ponencias y posters de "San Antonio Breast Cancer Symposium". 2015. Poster P6-11-04.
- 41 MacDonald KV, Bombard Y, Deal K, Trudeau M, Leighl N, Marshall DA. The influence of gene expression profiling on decisional conflict in decision making for early-stage breast cancer chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2016;61:85-93.
- 42 Richman AR, Tzeng JP, Carey LA, Retèl VP, Brewer NT. Knowledge of genomic testing among early-stage breast cancer patients. *Psychooncology.* 2011;20:28-35.
- 43 Prat Aparicio A, Cortés Castán J. Conclusiones. En: "Perfiles de expresión génica en cáncer de mama". Transworld Editors, S.L.. 2015. p. 239-43.