



# Recurrencia y características clínico patológicas en los grupos de riesgo establecidos por Oncotype Dx, original y TAILORx, en cáncer de mama temprano

## *Recurrence and clinical-pathologic characteristics in the risk groups stated by Oncotype Dx, original and TAILORx, in early stage breast cancer*

Geovani Amador García,\* Raúl Alejandro Andrade Moreno,\* José Fabián Martínez Herrera,\*†  
Raquel Gerson Cwilich,\*§ Juan Alberto Serrano Olvera\*

**Citar como:** Amador GG, Andrade MRA, Martínez HJF, Gerson CR, Serrano OJA. Recurrencia y características clínico patológicas en los grupos de riesgo establecidos por Oncotype Dx, original y TAILORx, en cáncer de mama temprano. An Med ABC. 2021; 66 (4): 263-272. <https://dx.doi.org/10.35366/102926>

### RESUMEN

**Introducción:** Oncotype Dx® predice el riesgo de recurrencia y asiste la prescripción de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y ganglios negativos o hasta tres positivos. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de recurrencia y las características clínico-patológicas en los grupos de riesgo establecidos por Oncotype Dx®, según la puntuación de recurrencia tradicional y TAILORx. **Material y métodos:** Se incluyeron mujeres > 18 años con cáncer de mama temprano (estadio clínico I-IIB), RH+/HER2 neg y ganglios negativos o 1-3 positivos. Se analizaron las características clínico-patológicas, recurrencia y supervivencia libre de recurrencia en los grupos con riesgo bajo, intermedio y alto. **Resultados:** Clasificación original: riesgo bajo 72 casos (52.94%), riesgo intermedio 49 (36.03%) y riesgo alto 15 (11.03%). Clasificación TAILORx: 28 pacientes (20.59%), 86 (63.24%) y 22 (16.18%) tuvieron riesgo bajo, intermedio y alto. Se observó recurrencia en 13/88 casos (14.8%); la supervivencia libre de recurrencia fue 91.3, 84.8 y 55.6% para

### ABSTRACT

**Introduction:** Oncotype Dx® predicts the risk of recurrence and supports the prescription of adjuvant chemotherapy in early breast cancer with hormone receptor positive, HER2 negative, and node negative or up to three positive. **Objective:** To determine the frequency of recurrence and the clinicopathological characteristics in the risk groups established by Oncotype Dx®, according to the traditional recurrence score and TAILORx. **Material and methods:** Women > 18 years of age with early breast cancer (stage I-IIB), Hormone receptor +/- HER2 neg, and negative or 1-3 positive nodes were included. Clinicopathological characteristics, recurrence, and recurrence-free survival were analyzed in the low, intermediate and high risk groups. **Results:** Original classification: low risk 72 cases (52.94%), intermediate risk 49 (36.03%) and high risk 15 (11.03%). TAILORx classification: 28 patients (20.59%), 86 (63.24%) and 22 (16.18%) had low risk, intermediate and high risk. Recurrence was observed in 13/88 cases (14.8%); the recurrence free survival was 91.3, 84.8 and 55.6% for the

\* Oncología Médica, Centro Médico ABC; Ciudad de México.

† Latin American Network for Cancer Research (LAN-CANCER), Lima, Perú.

§ Directora del Centro de Cáncer, Centro Médico ABC; Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Juan Alberto Serrano Olvera

E-mail: [serranoolvera@gmail.com](mailto:serranoolvera@gmail.com)

Recibido: 26/05/2021. Aceptado: 12/11/2021.



los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto en las categorías originales y 100, 86.2 y 66.7% en esos grupos según TAILORx.

**Conclusiones:** La puntuación TAILORx distingue con mayor precisión al grupo de alto riesgo de recurrencia (16.8%), en cáncer de mama temprano, receptores hormonales positivos, HER2 negativo que requiere quimioterapia adyuvante, el cual se caracteriza por menor expresión de receptores de estrógenos y supervivencia libre de recurrencia.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, Oncotype Dx, riesgo de recurrencia, tratamiento adyuvante.

**Nivel de evidencia:** II

*low, intermediate and high risk original groups and 100, 86.2 and 66.7% in those groups according to TAILORx's score. **Conclusions:** The TAILORx score is more accurate in distinguishing the group with a high risk of recurrence (16.8%), in early breast cancer, positive hormone receptors, negative HER2 requiring adjuvant chemotherapy, which is characterized by lower estrogen receptor expression and recurrence-free survival.*

**Keywords:** Breast cancer, Oncotype Dx, risk of recurrence, adjuvant therapy.

**Level of evidence:** II

#### Abreviaturas:

CM = Cáncer de mama.  
RH = Receptores hormonales.  
EC = Estadio clínico.  
SLR = Supervivencia libre de recurrencia.  
RB = Riesgo bajo.  
RI = Riesgo intermedio.  
RA = Riesgo alto.  
RE = Receptores de estrógeno.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la primera causa de cáncer en las mujeres y en la población general, de acuerdo con GLOBOCAN 2.2 millones de nuevos casos fueron esperados en 2020<sup>1</sup> (11.7%), lo que significa que aproximadamente uno de cada 10 casos nuevos con cáncer es un CM; además, esta enfermedad es la primera causa de muerte oncológica en mujeres, la cual representa 15% de la totalidad de las defunciones.<sup>2,3</sup>

Se denomina etapa temprana a la presencia de tumores de mama en estadio clínico IA hasta IIB, incluye tumores T1 a T3 (< 20 mm hasta > 50 mm), ganglios axilares N0-N1 (sin ganglios afectados o metástasis móviles a ganglios axilares ipsilaterales en los niveles I y II); en el caso de la estadificación patológica pN0-pN1 (sin ganglios linfáticos regionales o micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y/o macrometástasis por ganglio centinela en los ganglios mamarios internos clínicamente negativos) y sin evidencia de enfermedad a distancia (M0).<sup>4</sup>

En los tumores con receptores hormonales (RH) positivos y HER2 negativo, el tratamiento adyuvante es la terapia hormonal con antiestrogénicos durante cinco a 10 años, basada en tamoxifeno (en mujeres pre- y postmenopáusicas) o inhibidores de la aromatasa (en mujeres postmenopáusicas), lo cual reduce el riesgo de recurrencia a 10 años en 50% (RR 0.53 en

los primeros cuatro años y RR 0.68 durante los años 5-9) mientras la mortalidad por CM disminuye casi un tercio durante los primeros 15 años con la terapia adyuvante (RR 0.71).<sup>5,6</sup>

La adición de terapia sistémica basada en antraciclinas y/o taxanos a la terapia hormonal ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia en 30% en pacientes con CM temprano, con traducción en un beneficio absoluto de 5%; sin embargo, 85% de las pacientes se encuentran libres de recurrencia a 10 años sólo con terapia endocrina adyuvante, entonces un porcentaje elevado de esta población podría estar sobretratada innecesariamente, agregándose toxicidad aguda y crónica en órganos vitales (cardiológica, hematológica, neurológica, gastrointestinal, entre otras); por lo anterior, es esencial distinguir aquellas mujeres que se pueden beneficiar o no de la quimioterapia adyuvante.<sup>7,8</sup>

Para reducir el sobretratamiento, es necesario determinar el estado de varios factores de alto riesgo de recurrencia, entre ellos los anatómicos (tamaño tumoral, estado ganglionar) y los biológicos (histología, tasa de proliferación, invasión linfovascular y perineural, receptores hormonales, HER2).<sup>9,10</sup> En los últimos 15 años, se han desarrollado pruebas genéticas que muestran su precisión para predecir la recurrencia del CM, entre ellas se encuentran la prueba de 21 genes (Oncotype Dx®), microarreglos de 70 genes (MamaPrint), 50 genes (PAM 50) o 12 genes (EndoPredict) y el Breast Cancer Index (BCI), entre otras.<sup>11-16</sup>

Oncotype Dx® es una prueba multigénica desarrollada y validada para el cálculo del riesgo de recurrencia a través del análisis de 21 genes mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en tejido tumoral.<sup>17</sup> A partir de 250 genes candidatos publicados en bases genómicas, obtenidos de 447 pacientes participantes en tres ensayos clínicos diferentes, se seleccionaron 21 genes asociados

con proliferación celular (Ki67, STK 15, Survivin, CCNB1 y MYBL2), invasión (MMP11 y CTSL2), expresión de receptores de estrógenos (ER, PGR, BCL2, SCUBE2) y de la vía de HER2 (GRB7 y HER2), así como GSTM1 (glutación transferasa), CD68 y BAG1, los cuales se compararon con cinco genes de referencia (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC); posteriormente, se calculó un algoritmo que arrojó una puntuación de recurrencia (SR) que oscila entre 0 y 100 puntos, derivado de la expresión de estos genes.<sup>17</sup>

Con base en el SR, las pacientes se clasifican en riesgo bajo (RB < 18 puntos) de recurrencia, intermedio (RI > 18 y < 31 puntos) y alto (RA > 31 puntos). En los estudios de validación, la supervivencia libre de recurrencia (SLR) a 10 años fue de 93.2% en RB, 85.7% con RI y 69.5% con RA. El beneficio de la quimioterapia adyuvante fue mayor en el grupo con RA, mientras que ese beneficio no se observó en el grupo RB. El papel de la quimioterapia adyuvante no fue claro en el grupo RI.<sup>18,19</sup>

El estudio TAILORx (*The Trial Assigning Individualized Options for Treatment*) tuvo como objetivo primario demostrar la no inferioridad de la terapia endocrina comparada con la quimioendocrino terapia adyuvante en el grupo con riesgo intermedio, en ese trabajo se consideró un cambio en los rangos de los grupos de riesgo para minimizar el potencial de subtratamiento en los grupos de riesgo intermedio y alto. Al considerar que el riesgo de recurrencia es menor a 5% con tamoxifeno sólo en el grupo RB y que el beneficio de la quimioterapia adyuvante comienza a observarse a partir de los 11 puntos, los autores del estudio delimitaron los grupos RB (10 puntos o menos), RI (11-25 puntos) y RA (> 26 puntos).<sup>20</sup> La SLR a nueve años del grupo RB y terapia endocrina fue 84.0%, RI 83.3% con terapia endocrina y 84.3% con quimioterapia (HR 1.08, p = 0.26) y RA 75.7%, cumpliéndose el objetivo de no inferioridad de la terapia endocrina en comparación a quimioterapia en el grupo RI; sin embargo, se evidenció cierto beneficio en casos con edad menor a 50 años y SR 16 a 25 puntos.<sup>20</sup>

El objetivo de este trabajo fue determinar las tasas de recurrencia y las características clínico patológicas en los grupos de riesgo establecidos con Oncotype Dx® (descripción original y TAILORx) en mujeres con CM temprano, RH positivos, HER2 negativo, tratadas en un centro médico privado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retroprospectivo, observacional del primero de enero 2008 al 31 de diciembre 2018. Se incluye-

ron mujeres con CM confirmado histopatológicamente, etapa temprana (EC 1I-IIB), mayores de 18 años, con RE y/o RP positivos (1-100% determinado por inmunohistoquímica de acuerdo al Colegio Americano de Patología) y HER2 negativo por inmunohistoquímica (0-1+) o relación HER2/CEP17 < 2.0 confirmado por hibridación *in situ* en casos con resultado 2+; ganglios axilares negativos o hasta tres positivos a metástasis, a quienes se solicitó la prueba genética de 21 genes (Oncotype Dx®). Se excluyeron casos con subtipo triple negativo, tumores > 5 cm, carcinoma *in situ*, estadio IIA y IIB bajo quimioterapia neoadyuvante.

Para cada caso se registraron las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, estadio clínico al diagnóstico, lateralidad, histología, grado de diferenciación, número de ganglios afectados, tipo de cirugía realizada, expresión de RE, RP, HER2 y Ki-67, presencia o ausencia de invasión linfovascular o perineural, puntuación de recurrencia. Los grupos de riesgo de recurrencia se definieron de acuerdo a la puntuación de recurrencia y a los puntos de corte originales de OncotypeDx®: RB < 18 puntos, RI 19-30 y RA > 31; categorías con TAILORx: RB ≤ 10 puntos, RI 11-25 puntos y RA > 26 puntos. La enfermedad recurrente se definió como la evidencia radiológica, clínica, bioquímica o histopatológica de actividad neoplásica a nivel local, regional o a distancia durante el seguimiento de las pacientes.

Para el cálculo de la muestra, se aplicó el método de diferencia de proporciones, esperando una diferencia teórica de 23% en las tasas de recurrencia entre los grupos de bajo y alto riesgo de recurrencia, con un error alfa de 5% a dos colas y un poder estadístico de 80%, el tamaño de la muestra calculado fue 100 pacientes. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables categóricas. La estadística inferencial incluyó la prueba de ANOVA de un factor para muestras independientes de tipo cuantitativo para la comparación entre grupos. Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de  $\chi^2$  o prueba de Fisher con menos de cinco casos. Las variables ordinales se compararon por medio de la prueba de Kruskal-Wallis. El análisis multivariado incluyó la construcción de modelos utilizando variables con significancia estadística (p < 0.05) para la determinación de causalidad. Se realizó análisis de SLR de acuerdo a las dos clasificaciones por el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el paquete bioestadístico SPSS v 25.0 IBM. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación.

## RESULTADOS

Se identificaron 136 casos con CM temprano y determinación del riesgo de recurrencia mediante Oncotype Dx. La edad promedio al diagnóstico fue 55.04 años, rango 30-83; mientras que la variedad histológica más frecuente fue el carcinoma ductal (86.0%). La cirugía realizada con mayor frecuencia fue la mastectomía radical modificada en 60 casos (45.5%) seguido de la cirugía conservadora de mama en otros 52 (39.4%). Predominaron las categorías del tumor T1c y T2, 54.4 y 19.1%. El grupo con ganglios axilares positivos representó 18.4%; además, 93 pacientes (68.4%) tenían estadio clínico IA, cinco casos (3.7%) IB, 36 en etapa IIA (26.5%) y dos pacientes más (1.5%) tuvieron etapa IIB.

Todos los casos evaluados mostraron expresión positiva de RE (media de expresión 76.02%) pero sólo 120 (88.2%) tuvieron RP positivos (media 57.8%), 105 casos (82.0%) arrojaron expresión positiva > 50% de RE, mientras que 63.4% tuvo RP positivo > 50%. HER2 fue negativo en 99.3% de los casos analizados, el resultado no fue concluyente por inmunohistoquímica (2+) en un caso y no se encontró registro de su análisis mediante FISH.

El grado histológico bien diferenciado se informó en 39 casos (28.7%), moderadamente diferenciado 83 (61.0%) y poco diferenciado 14 (10.3%). La proliferación celular fue elevada (> 14%) en 55 casos (40.4%) y la media de expresión fue 15.9%, rango 1-85%.

El SR según los criterios originales<sup>18</sup> permitió distinguir 72 pacientes (52.94%) en el grupo RB, 49 (36.03%) con RI y 15 (11.03%) en el grupo RA. La expresión positiva de RE < 50% fue observada con mayor frecuencia en el grupo RA (60, 82 y 87%, respectivamente,  $p = 0.022$ ). Un comportamiento similar se notó en cuanto a la prevalencia de expresión positiva de RP < 50%, RB 33.3%, RI 63.4%, RA 75.4%,  $p < 0.001$ . También el grado histológico fue mayor (grados II y III) en aquellas del grupo RA. Ki67 > 14% se detectó en 80% con RA, 37.5% con RB y 32.7% con RI,  $p = 0.004$ ; además, la invasión vasculolinfática fue mayor en el grupo con alto riesgo (RB25%, RI 28.6% y RA 60%),  $p = 0.026$  (Tabla 1).

De acuerdo a categoría de grupos TAILORx,<sup>20</sup> 28 pacientes (20.59%) se clasificaron con RB, 86 (63.24%) RI y 22 casos (16.18%) en RA. De la clasificación original, 44 pacientes (61.1%) de riesgo bajo fueron reclasificadas como riesgo intermedio y siete de riesgo intermedio (14.3%) pasaron al RA,  $p < 0.0001$  en RB y  $p < 0.0001$  en RA. La edad promedio fue menor en el grupo RA (60.6, 53.67 y 53.1 años,

respectivamente),  $p = 0.013$ . En el grupo con RA se observó mayor proporción de casos con RE ( $p = 0.004$ ) y RP positivos < 50% ( $p < 0.001$ ); mayor grado histológico,  $p = 0.008$ ; elevada proliferación celular,  $p = 0.001$  e invasión vasculolinfática,  $p = 0.046$ .

En relación con las categorías originales de riesgo, la quimioterapia adyuvante se prescribió a 2/72 casos del grupo RB (2.8%), 5/49 (10.2%) con RI y a 5/15 (33.3%) con RA,  $p = 0.001$ . Por otra parte, con los criterios TAILORx, se registró prescripción de quimioterapia adyuvante en 1/28 (3.6%) con RB, 4/86 (4.7%) con RI y en 7/22 pacientes (31.8%) con RA,  $p < 0.0001$ . Los esquemas de quimioterapia empleados fueron diversos, siendo los más frecuentes docetaxel/ciclofosfamida en cinco casos (41.7%), doxorubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel en cuatro (33.3%), un caso (8.3%) para cada uno de los siguientes: CMF, paclitaxel monodroga o tomografía axial computada (TAC). La terapia endocrina más empleada fue tamoxifeno, en las mujeres premenopáusicas así como un inhibidor de la aromatasa entre la postmenopáusicas.

La mediana del tiempo de seguimiento fue 11.6 años, (rango 9.1 m-12.4 años), durante este periodo 48 casos (35.3%) se perdieron del seguimiento; de las restantes 88 mujeres, se detectó recurrencia en 13 (14.8%) de ellas. La mediana de SLR fue 131.59 meses, (rango 9.1-149.13 meses). En los grupos de riesgo descritos por Paik<sup>18</sup> la recurrencia se documentó en cuatro casos (8.7%) con RB, cinco (15.2%) con RI y cuatro (44.4%) con RA,  $p = 0.022$ , mientras con TAILORx no se documentó recurrencia con RB, pero RI y RA se registró en ocho (13.8%) y cinco (33.3%) respectivamente,  $p = 0.034$  (Tabla 2). En relación al número de sitios de recurrencia y localización de la recurrencia, no se observó diferencia (Tabla 3).

En los grupos de riesgo originales, la tasa de SLR a 11.6 años fue RB 91.3%, RI 84.8% y RA 55.6% (Log Rank 0.017); la mediana de SLR fue 138.1, 126.1 y 96.4 meses, respectivamente (Figura 1). Por otra parte, en los grupos de riesgo TAILORx, la tasa de SLR fue RB 100%, RI 86.2 y 66.7% con RA (Log Rank 0.025), la mediana de SLR fue 132.2 y 100.6 meses RI y RA (Figura 2). El análisis multivariado de Cox evidenció que la expresión de RE < 50% (HR 5.191, IC95% 1.345-19.886), RP < 50% (HR 1.508, IC95% 0.426-5.436) e invasión linfovascular (HR 1.191, IC95% 0.702-0.124) fueron factores asociados al desarrollo de recurrencia sistémica; sin embargo, la única variable que retuvo diferencia estadística fue la expresión de RE < 50%,  $p = 0.016$  (Tabla 4).

Tabla 1: Características generales.

	Total	Original			p	TAILORx			p
		Bajo n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)		Bajo n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)	
Pacientes	136	72 (52.9)	49 (36.03)	15 (11.03)		28 (20.59)	86 (63.24)	22 (16.18)	
Edad (media)	55.04	55.52	55.26	51.93	0.854	<b>60.68</b>	53.67	53.18	<b>0.013</b>
Histología									
Ductal invasor	117 (86.0)	64 (88.9)	38 (77.6)	15 (100)		24 (85.7)	73 (84.9)	20 (90.9)	
Lobulillar invasor	11 (8.1)	4 (5.6)	7 (14.3)	0 (0)	0.115	1 (3.6)	8 (9.3)	2 (9.1)	0.729
Mucinoso	5 (3.7)	2 (2.8)	3 (6.1)	0 (0)		1 (3.6)	4 (4.7)	0 (0.0)	
Mixto	3 (2.2)	2 (2.8)	1 (2.0)	0 (0)		2 (7.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	
Cirugía									
MRM	60 (45.5)	35 (51.5)	19 (38.8)	6 (40.0)		12 (46.2)	38 (45.2)	10 (45.5)	
MS	7 (5.3)	2 (2.9)	5 (10.2)	0 (0.0)	0.778	1 (3.8)	6 (7.1)	0 (0.0)	0.883
MCCAP	13 (9.8)	6 (8.8)	3 (6.1)	4 (26.7)		2 (7.7)	7 (8.3)	4 (18.2)	
CC	52 (39.4)	25 (36.8)	22 (44.9)	5 (33.3)		11 (42.3)	33 (39.3)	8 (36.4)	
Tamaño tumoral									
T1mi	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
T1a	4 (2.9)	3 (4.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.858	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)	0.815
T1b	31 (22.8)	16 (22.2)	10 (20.4)	5 (33.3)		6 (21.4)	19 (22.1)	6 (27.3)	
T1c	74 (54.4)	39 (54.2)	29 (59.2)	6 (40.0)		16 (57.1)	48 (55.8)	10 (45.5)	
T2	26 (19.1)	13 (18.1)	9 (18.4)	4 (26.7)		5 (17.9)	15 (17.4)	6 (27.3)	
Ganglios									
pN0	111 (81.6)	64 (88.9)	35 (71.4)	12 (80.0)	0.052	25 (89.3)	70 (81.4)	16 (72.7)	0.443
pN1	25 (18.4)	8 (11.1)	14 (28.6)	3 (20.0)		3 (10.7)	16 (18.6)	6 (27.3)	
Etapla clínica									
IA	93 (68.4)	56 (77.8)	28 (57.1)	9 (60.0)	0.139	21 (75.0)	60 (69.8)	12 (54.5)	0.202
IB	5 (3.7)	1 (1.4)	4 (8.2)	0 (0.0)		0 (0.0)	5 (5.8)	0 (0.0)	
IIA	36 (26.5)	14 (19.4)	16 (32.7)	6 (40.0)		7 (25.0)	19 (22.1)	10 (45.5)	
IIB	2 (1.5)	1 (1.4)	1 (2.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	
RE									
Positivo	136 (100.0)	72 (100.0)	49 (100.0)	15 (100.0)	–	28 (100.0)	86 (100.0)	22 (100.0)	–
Negativo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
RP									
Positivo	120 (88.2)	70 (97.2)	42 (85.7)	8 (53.3)	–	27 (96.4)	81 (94.2)	12 (54.5)	–
Negativo	16 (11.8)	2 (2.8)	7 (14.3)	7 (46.7)		1 (3.6)	5 (5.8)	10 (45.5)	
RE % media	76.02	75.94	75.79	76.02	0.483	76.85	75.94	76.02	0.650
RP % media	57.8	59.3	58.56	59.71	0.339	59.0	59.34	59.71	0.371
RE > 50%	105 (82.0)	60 (87.0)	36 (81.8)	9 (60.0)	<b>0.022</b>	27 (100.0)	65 (80.2)	13 (65.0)	<b>0.004</b>
RP > 50%	83 (63.4)	52 (75.4)	26 (55.3)	5 (33.3)	<b>&lt; 0.001</b>	24 (88.9)	51 (61.4)	8 (38.1)	<b>&lt; 0.001</b>
Her2 (-)	135 (99.3)	72 (100.0)	49 (100.0)	14 (93.3)		28 (100.0)	86 (100.0)	21 (95.5)	
Grado Dif.									
G1	39 (28.7)	27 (37.5)	11 (22.4)	1 (6.7)	0.010	9 (32.1)	29 (33.7)	1 (4.5)	<b>0.008</b>
G2	83 (61.0)	41 (56.9)	31 (63.3)	11 (73.3)		17 (60.7)	50 (58.1)	16 (72.7)	
G3	14 (10.3)	4 (5.6)	7 (14.3)	3 (20.0)		2 (7.1)	7 (8.1)	5 (22.7)	
Ki67 media	15.90	12.86	15.04	33.35	0.079	13.34	12.56	32.24	0.088
Ki67 > 14%	55 (40.4)	27 (37.5)	16 (32.7)	12 (80.0)	<b>0.004</b>	10 (35.7)	28 (32.6)	17 (77.3)	<b>0.001</b>
ILV+	41 (30.1)	18 (25.0)	14 (28.6)	9 (60.0)	<b>0.026</b>	5 (17.9)	25 (29.1)	11 (50.0)	<b>0.046</b>
IPN+	29 (21.3)	15 (20.8)	9 (18.4)	5 (33.3)	0.460	22 (78.6)	69 (80.2)	16 (72.7)	0.745

MRM = mastectomía radical modificada, MS = mastectomía simple, MCCAP = mastectomía conservadora de complejo areola pezón, CC = cirugía conservadora, RE = receptores de estrógenos, RP = receptores de progesterona, ILV = invasión linfovascular, IPN = invasión perineural.

## DISCUSIÓN

En México, se han publicado dos trabajos sobre este tema en particular. Gerson y colaboradores<sup>21</sup> reportaron similar prevalencia de los grupos de riesgo al utilizar los puntos de corte originales (63.9, 22.2 y 13.9%); el otro reporte mexicano usó los puntos de corte descritos por Paik<sup>18</sup> y encontró menor proporción de casos con RB (48%), mayor proporción de casos con RI (31%) y RA (21%) entre 96 casos de una Institución Pública;<sup>22</sup> posiblemente, esas diferencias estén asociadas al mayor tamaño tumoral (38% con tumores de 2-4 cm y 7% con tamaño > 4 cm) y mayor proporción de casos con ganglios axilares positivos (34% con uno a tres positivos).

Aquí, las características clínico-patológicas asociadas al grupo RA fueron, en ambos sistemas de categorización, la expresión < 50% de RE y RP, elevado Ki67 y presencia de invasión linfovascular, aunque sólo RE < 50% retuvo diferencia estadística en el análisis multivariado. Paik y colaboradores<sup>18</sup> informaron mayor tasa de recurrencia a distancia en pacientes menores de 50 años (21.1 vs 12.3%), tumor mayor a 2 cm (17.5 vs 13.3%) y tumores poco diferenciados. Por otra parte, Sparano y su equipo<sup>20</sup>

describieron que en el grupo con la puntuación de recurrencia > 26 puntos (grupo RA) había mayor proporción de casos con expresión negativa de RE (3%), de progesterona (30%) y grado histológico alto (50%). Dichas características han sido consistentemente reportadas por varios autores (Gerson, Bargaño, Huang);<sup>21-23</sup> recientemente, Sparano y su grupo<sup>24</sup> señalaron que la estratificación clínica basada en el tamaño tumoral y grado histológico provee información pronóstica adicional al perfil de riesgo de 21 genes, principalmente en mujeres premenopáusicas. Por lo anterior, Zhang y colaboradores<sup>25</sup> desarrollaron un modelo predictor del riesgo de recurrencia, basado en cuatro variables: Ki67 > 27.5%, expresión de RP < 55% o > a 55% pero con riesgo clínico elevado (tamaño tumoral > 3 cm y/o alto grado histológico), el desempeño del modelo fue contrastado con los criterios de originales de Oncotype Dx y TAILORx; en la fase de validación del modelo se estimó sensibilidad 50%, especificidad 95.8%, valor predictivo positivo 72% y predictivo negativo 89.9%.

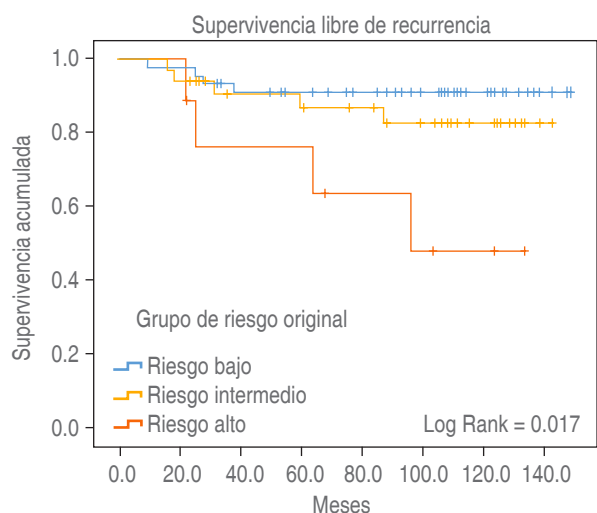
En este reporte, la quimioterapia adyuvante fue prescrita en 12/136 casos (8.8%), según la categoría original y TAILORx, RB (2.8 vs 3.6%), RI (10.2 vs 4.7%) y RA (33.3 vs 31.8%). La relevancia de la categorización de los grupos de riesgo, la confiabilidad de su papel pronóstico y mejor comprensión del uso de Oncotype Dx han permitido, a través de los años, reducir la prescripción de quimioterapia en los grupos con bajo o intermedio riesgo de recurrencia. En el primer reporte nacional, se informó que 25% de los casos analizados fue tratado con quimioterapia adyuvante, aunque 58% fue considerado para dicha modalidad terapéutica previo al resultado de Oncotype Dx.<sup>21</sup> El otro estudio nacional indicó que la recomendación de quimioterapia disminuyó de 48 a 34% en los 96 casos analizados y de 59 a 32% en casos con ganglios axilares positivos, debido al resultado del estudio genómico.<sup>22</sup>

**Tabla 2:** Riesgo de recurrencia por grupo.

Presencia de recurrencia	Grupo de riesgo original		
	Bajo n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)
Sí	4 (8.7)	5 (15.2)	4 (44.4)
No	42 (91.3)	28 (84.8)	5 (55.6)
	Grupo de riesgo TAILORx		
	Bajo n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)
Sí	0 (0.0)	8 (13.8)	5 (33.3)
No	15 (100.0)	50 (86.2)	10 (66.7)

**Tabla 3:** Número y sitios de recurrencia por grupo de riesgo.

		Grupos de riesgo original			p	Grupos de riesgo TAILORx			p
		Bajo n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)		Bajo n (%)	Intermedio n %	Alto n %	
Número sitios de recurrencia	1	2 (50.0)	3 (60.0)	4 (100)	0.263	0 (0.0)	5 (62.5)	4 (80.0)	0.442
	2-3	2 (50.0)	2 (40.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	3 (37.5)	1 (20.0)	
Sitios de recurrencia	Sitios de bajo riesgo	2 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	0.940	0 (0.0)	4 (50.0)	3 (60.0)	0.725
	Visceral	2 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)		0 (0.0)	4 (50.0)	2 (40.0)	



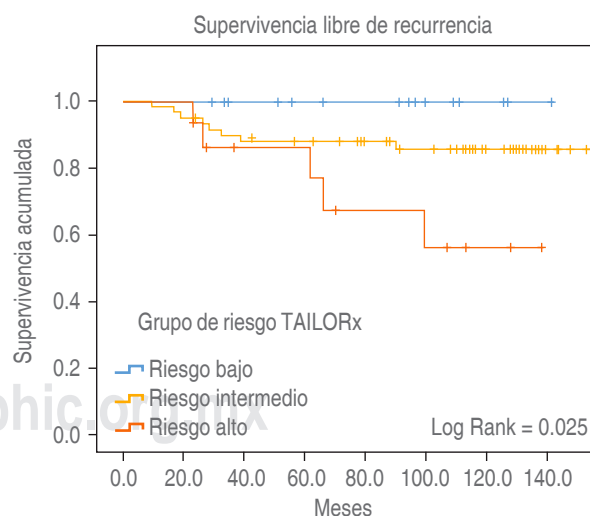
Grupo de riesgo	Media SLR (m)	IC 95%
Bajo	138.1	127.8-148.4
Intermedio	126.1	112.4-139.9
Alto	92.8	61.6-124.1

**Figura 1:** Supervivencia libre de recurrencia en los grupos de riesgo original.

En nuestro trabajo, los esquemas de quimioterapia basados en taxanos sin antraciclinas (TC) o compuestos por antraciclinas seguidos de un taxano (AC-P) fueron los más frecuentes. Estas combinaciones de fármacos han sido empleadas desde hace varios años; en la actualidad, no hay consenso sobre cuál esquema sea el mejor en la adyuvancia del CM temprano. En el ensayo TAILORx la combinación de docetaxel y ciclofosfamida, así como los esquemas que contienen antraciclinas fueron los que se indicaron con mayor frecuencia.<sup>20</sup> Un estudio retrospectivo en CM, etapa I-III, con RH positivos y HER2 negativo a quienes se realizó Oncotype Dx analizó la prescripción de quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas o libre de ellas en función de los grupos de riesgo, edad, etapa clínica, grado tumoral y estado de los receptores de progesterona; entre 6,741 casos con puntuación de riesgo, los autores informaron que el uso de antraciclinas aumentó conforme el riesgo de recurrencia era mayor, RB 1.6%, RI 8.2% y RA 33.6%; también, este tipo de agentes antitumorales fue utilizado con mayor frecuencia en menores de 65 años (40 vs 6.4%) y ganglios axilares positivos (26.2 vs 6.6%). Los autores señalaron que la prescripción de las antraciclinas fue más frecuente aún en pacientes con RB o RI con ganglios positivos; sin embargo, el estado ganglionar axilar no parece haber sido un factor de selección del tratamiento en el grupo con RA.<sup>26</sup>

La esencia del estudio publicado por Paik<sup>18</sup> fue validar, de manera prospectiva, la capacidad de la prueba de 21 genes para predecir el riesgo de recurrencia en casos con ganglios negativos y RE positivos tratados con tamoxifeno adyuvante, sus resultados rápidamente derivaron en considerar que el grupo RA debía recibir quimio y endocrinoterapia y, ante la carencia de información, la quimioterapia seguida de terapia hormonal era indicada en casos con RI y ganglios positivos.<sup>27</sup> TAILORx<sup>20</sup> fue un ensayo controlado, prospectivo, el cual analizó 10,253 mujeres de 18 a 75 años, con CM, RH positivos, HER2 negativo y ganglios axilares negativos, el cual fue dirigido para evaluar la no inferioridad de la terapia endocrina frente a la quimioterapia adyuvante en casos con RI (puntuación 11-25). Los autores concluyeron que la terapia hormonal adyuvante tiene una eficacia similar a la quimio y terapia endocrina en términos de la supervivencia libre de enfermedad invasiva, recurrencia a distancia, locorregional y supervivencia global, por lo anterior, la quimioterapia adyuvante ha quedado reservada sólo para los casos con RA y mujeres jóvenes.

En el presente trabajo, ni la eficacia aislada para la terapia endocrina ni la proporción de cambio en la recomendación del tipo de terapia adyuvante fueron evaluadas. Gerson y colaboradores<sup>21</sup> reportaron que 69% del grupo RI y 100% con RA recibieron quimio-



Grupo de riesgo	Media SLR (m)	IC 95%
Intermedio	132.2	121.3-143.2
Alto	100.6	77.3-124.0

**Figura 2:** Supervivencia libre de recurrencia en los grupos de riesgo TAILORx.

Tabla 4: Análisis multivariado de Cox para recurrencia sistémica.

Regresión de Cox						
	Beta	Grados de libertad	p	Hazard ratio	IC 95%	
					Inferior	Superior
RE < 50%	1.647	1	0.016	5.191	1.355	19.886
RP < 50%	0.411	1	0.524	1.508	0.426	5.346
Ki-67	-0.152	1	0.817	0.859	0.237	3.110
Grado histológico		2	0.310			
1	-1.476	1	0.138	0.229	0.033	1.607
2	-0.420	1	0.597	0.657	0.138	3.124
Invasión linfovascular	0.175	1	0.802	1.191	0.304	4.664
Invasión perineural	-0.354	1	0.689	0.702	0.124	3.964

IC = Intervalo de confianza, RE = receptores estrogénicos, RP = receptores de progesterona.

terapia y se informó cambio de recomendación terapéutica en 57%; posiblemente, esta diferencia refleja un cambio de la cultura médica a través del aprendizaje y mejor entendimiento del uso de Oncotype Dx. Bargalló y su equipo<sup>22</sup> señalaron que la decisión de tratamiento sistémico se modificó en 32% de los casos debido al resultado de la prueba de 21 genes, el cambio de recomendación terapéutica fue mayor en el grupo con ganglios positivos en comparación con aquéllas sin afectación ganglionar, 41 vs 27%. Albain y su equipo<sup>28</sup> en un estudio de revisión informaron que el resultado de Oncotype Dx fue capaz de modificar la prescripción de la terapia adyuvante entre 18 y 44% de los casos.

En esta población, la enfermedad recurrente se observó en 13/88 (14.8%) casos; para los grupos RB, RI y RA de la categoría original ésta fue detectada en 8.7, 15.2 y 44.4% en comparación con 0, 13.8 y 33.3% de los casos, respectivamente según los puntos de cohorte del TAILORx. Dos o más sitios de recurrencia en el grupo RA fueron más frecuentes con los criterios TAILORx vs originales (20 vs 0%) mientras que el involucro de órganos viscerales fue mayor en el grupo RA, (50 vs 40%). Ninguno de los estudios nacionales, previamente publicados, determinó la frecuencia de recurrencia en los distintos grupos de riesgo (Gerson, Bargalló).<sup>21,22</sup> Comparativamente, Paik<sup>18</sup> estimó la tasa de recurrencia a distancia a 10 años en 6.8, 14.3 y 30.5% en los grupos con bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente; estas cifras fueron similares a las observadas en este trabajo.

El ensayo TAILORx intentó determinar con mayor certeza la tasa de recurrencia en cada grupo de riesgo y la no inferioridad al tratar con terapia endo-

crina o quimioterapia al grupo RI;<sup>20</sup> en ese estudio se consideró la recurrencia como una variable compuesta donde se incluyó la recurrencia local, locorregional, contralateral, a distancia, segundas neoplasias primarias mamarias y la defunción; la frecuencia de eventos fue 11.4% en el grupo con puntuación < 10 (RB), 13.6% con puntuación > 26 (RA), en el grupo con puntuación 11-25 (RI) que fueron tratados sólo con terapia endocrina la prevalencia fue 12.8% y en aquéllos con la misma puntuación tratadas con quimioterapia fue 12.1%; sin embargo, en relación con la recurrencia a distancia, ésta fue detectada en 28/1,619 con RB, 107/3,339 con RI y terapia endocrina, 92/3,312 con RI y quimioendocrinoterapia, 80/1,389 casos con RA.

En la población de nuestro centro, la tasa y mediana de SLR a 11.6 años fue menor en el grupo RA, tanto con los puntos de corte tradicionales y TAILORx. El ensayo TAILORx<sup>20</sup> fue enfocado en determinar la no inferioridad de la terapia endocrina adyuvante en los grupos con riesgo bajo e intermedio, lo cual se tradujo en similares tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva, recurrencia a distancia o locorregional, así como supervivencia global a cinco y nueve años. Los resultados del ensayo corroboraron la hipótesis de trabajo, los grupos con riesgo bajo o intermedio tratados con terapia endocrina o quimioendocrinoterapia cursaron con similares expectativas en los rubros evaluados; sin embargo, el grupo con riesgo elevado tuvo peores expectativas de control locorregional y a distancia así como en supervivencia global.

Hasta el momento, el presente trabajo es el que ha analizado los grupos de riesgo de Oncotype Dx en el

mayor número de casos con CM temprano en México; además, es el único estudio nacional que ha realizado la comparación de variables clínico patológicas y recurrencia tumoral en función de los puntos de corte propuestos originalmente por Paik y colaboradores<sup>18</sup> y aquéllos empleados en el estudio TAILORx<sup>20</sup>. No obstante, los resultados de la presente investigación deben ser interpretados con cautela, ya que existen algunas condiciones metodológicas que limitan su validez externa, entre ellas el carácter observacional y retrospectivo, el tamaño pequeño de la muestra, así como la pérdida de seguimiento del 35.3% de los casos. Además, este trabajo no fue capaz de explorar el efecto de la quimioterapia adyuvante en el grupo RI-TAILORx y tampoco pretendió evaluar la proporción de cambio en las recomendaciones del tratamiento adyuvante.

## CONCLUSIONES

La puntuación de riesgo de recurrencia determinado mediante Oncotype Dx identifica tres grupos del cáncer de mama temprano, receptores hormonales positivos, HER2 negativo y ganglios axilares negativos o hasta tres positivos, los más frecuentes son el de riesgo bajo o intermedio. Los puntos de corte TAILORx detectan con mayor precisión los grupos que no requieren quimioterapia adyuvante. El grupo de alto riesgo es caracterizado por menor edad y menor expresión positiva de receptores estrogénicos. La recurrencia de la enfermedad y la supervivencia libre de recurrencia a largo plazo son mayores en los grupos con riesgo bajo o intermedio en comparación al de riesgo alto. Para este grupo de mujeres con cáncer de mama temprano es indispensable contar con esta herramienta genómica con el objetivo de seleccionar correctamente quiénes pueden prescindir o no de la quimioterapia adyuvante.

## REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71 (3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc, 2019. [Consulted 26 February 2021] Available in: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
3. Walks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019; 321 (3): 288-300.
4. Kim EJ, Park HS, Kim JY, Kim SI, Cho YU, Park BW. Assessment of the Prognostic Staging System of American Joint Committee on Cancer 8th Edition for Breast Cancer: Comparisons with the Conventional Anatomic Staging System. *J Breast Cancer*. 2020; 23 (1): 59-68.
5. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378: 771-784.
6. Clarke M, Collins R, Davies C, Godwin J, Gran R, Peto R. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 1998; 351 (9114): 1451-1467.
7. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan H C, Clarke M et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379: 432-444.
8. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-Gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (5): 721-728.
9. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004; 9 (6): 606-616.
10. Rakha EA, Reis-Fihlo 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.
11. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415: 530-36.
12. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (8): 717-729.
13. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Viskery T et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1160-1167.
14. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 2783-2790.
15. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (18): 6012-6020.
16. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (4): 545-553.
17. Sparano J, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 721-728.
18. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2817-2826.
19. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobaghy GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with

- node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (1): 55-65.
20. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379 (2): 111-121.
  21. Gerson R, Alban LF, Villalobos A, Serrano JA. Características clinicopatológicas, pronóstico e influencia en el tratamiento adyuvante en los grupos de riesgo de recurrencia determinados por el perfil de expresión de 21 genes, Oncotype Dx, en cáncer de mama temprano. *Gac Med Mex.* 2012; 148 (2): 117-124.
  22. Bargallo JE, Lara F, Shaw-Dulin R, Pérez-Sánchez V, Villarreal-Garza C, Maldonado-Martínez H et al. A study of the impact of the 21-gene breast cancer assay on use of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer in a Mexican public hospital. *J Surg Oncol.* 2015; 111: 203-207.
  23. Huang JL, Kizy S, Marmor S, Altman A, Blaes A, Beckwith H et al. Tumor grade and progesterone receptor status predict 21-gene recurrence score in early stage invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172 (3): 671-677.
  24. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2395-2405.
  25. Zhang Y, Zhou Y, Mao F, Yao R, Sun Q. Ki67 index, progesterone receptor expression, histologic grade and tumor size in predicting breast carcinoma recurrence risk: a consecutive cohort study. *Cance Comm (Lond).* 2020; 40 (4): 181-193.
  26. Henderson J, Adams P, Barber K. Factors determining anthracycline use in hormone receptor positive, early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2019; 19: e475-e480.
  27. Jasem J, Fisher C, Amini A, Shagisultanova E, Ravinovich R, Borges V et al. The 21-gene recurrence score assay for node-positive, early-stage breast cancer and impact of RxPONDER trial on chemotherapy decision-making: have clinicians already decided? *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15 (4): 494-503.
  28. Albain KS, Paik S, Van't Verr L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast.* 2009; (Suppl 3): S141-S145.