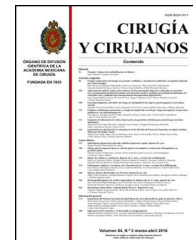




CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



ARTÍCULO ORIGINAL

Validación y aplicación clínica de MammaPrint® en pacientes con cáncer de mama



Ernesto Roberto Sánchez-Forbach^{a,*}, Ubaldo Carpitenteyro-Espín^b,
Jorge Alberto Alemán-Áviles^c y Carlos Sánchez-Basurto^a

^a Servicio de Cirugía Oncológica, Mastológica Lomas, Centro de Estudios Mastológicos, S.A. de C.V., Ciudad de México, México

^b Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Mastológica Lomas, Centro de Estudios Mastológicos, S.A. de C.V., Ciudad de México, México

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Mastológica Lomas, Centro de Estudios Mastológicos, S.A. de C.V., Ciudad de México, México

Recibido el 9 de febrero de 2016; aceptado el 17 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 13 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Genómico;
Recurrencia;
Quimioterapia

Resumen

Antecedentes: En los últimos años, los avances en biología molecular han puesto en marcha innovaciones en el diagnóstico y la terapéutica del cáncer de mama. El advenimiento de la genómica ha revolucionado nuestra comprensión en esta patología. MammaPrint® fue desarrollado como una herramienta de diagnóstico para predecir el riesgo de recurrencia de cáncer de mama mediante la expresión de 70 genes. La era de la genómica ha cambiado el paradigma clínico-patológico de selección de paciente para quimioterapia citotóxica adyuvante.

Material y métodos: El estudio incluyó a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapa clínica I-II que se hayan sometido al estudio genómico MammaPrint®.

Resultados: El uso de MammaPrint® fue un factor decisivo para la recomendación de tratamiento adyuvante con quimioterapia, en pacientes con riesgo elevado para recaída. En nuestro grupo de pacientes con bajo riesgo no han presentado recidiva.

Discusión: La determinación de las características genéticas y sus alteraciones en el cáncer de mama es de fundamental importancia para una mejor identificación del riesgo, así como una mejor selección de los tratamientos.

Conclusión: MammaPrint® es un estudio eficaz para determinar riesgo/recurrencia de cáncer de mama en etapa temprana.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Av. Paseo de la Reforma 155 1.º piso, Col. Lomas de Chapultepec, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11000, Ciudad de México, México. Teléfono: (55) 2623-0130, (55) 2623-0285/86.

Correo electrónico: eforgach@gmail.com (E.R. Sánchez-Forbach).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.019>

0009-7411/© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Breast cancer;
Genomic;
Recurrence;
Chemotherapy

Validation and clinical application of MammaPrint® in patients with breast cancer**Abstract**

Background: In recent years, advances in molecular biology have resulted in innovations in breast cancer diagnostics and therapeutics. The development of genomics has revolutionized our understanding of this disease. MammaPrint® was developed as a diagnostic tool to predict risk of breast cancer recurrence using the expression of 70 genes altering the clinicopathologic paradigm of selection of patients for adjuvant cytotoxic chemotherapy.

Materials and methods: A study of stage I-II breast cancer patients on whom the MammaPrint® genomic assay was performed.

Results: The use of the MammaPrint® assay was a decisive factor for the recommendation of adjuvant treatment with chemotherapy and/or hormone therapy in patients with high risk for relapse. In our group, the patients with low-risk have not presented local or systemic recurrences

Discussion: The determination of the genetic characteristics and its alterations in breast cancer, is fundamentally important for a better identification of risk, as well as a better selection of cancer therapy.

Conclusion: MammaPrint® is an effective study to determine risk of recurrence of in early stage breast cancer.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

El cáncer de mama representa un desafío para la salud pública debido al incremento de casos en el mundo. De acuerdo con el informe de la Organización Mundial de la Salud, la incidencia de esta neoplasia maligna podría aumentar hasta en un 50% para el 2020, año en el que habría 15 millones de nuevos casos a nivel mundial y alcanzaría cerca de 20,000 en México¹.

Los perfiles de expresión de genes son una tecnología relativamente nueva que identifica la actividad de los mismos para ser usada como firma molecular para predecir el pronóstico y servir de guía al tratamiento². En el comercio se dispone de 3 pruebas genómicas principales para usar en el cáncer de mama en etapa temprana: Oncotype DX, MammaPrint® y PAM50³.

Las 3 pruebas proporcionan una evaluación del riesgo total de recurrencia del cáncer de mama, aunque tienen diferencias importantes entre sí. En un sentido, estas 3 pruebas genómicas son biomarcadores de pronóstico, en virtud de que brindan un riesgo estimado de recurrencia e información de pronóstico independiente de la obtenida con los factores clínicos y patológicos estándar^{4,5}.

Los términos «pronóstico» y «predictivo» con frecuencia se usan de manera indistinta; sin embargo, tienen diferencias importantes. En general, un biomarcador predictivo identifica a las pacientes que se pudieran beneficiar de una intervención específica. Un biomarcador pronóstico brinda información sobre el desenlace probable de la enfermedad independiente del tratamiento^{6,7}.

El MammaPrint®, a diferencia del Oncotype DX, que solo evalúa 21 genes y puede reportar un resultado incierto, es un perfil de expresión de 70 genes que en un principio se desarrolló a partir de arreglos en todo el genoma

de muestras de pacientes con de cáncer de mama^{7,8}. Es un marcador de pronóstico independiente de los factores clínicos y patológicos convencionales, como tamaño del tumor, estatus de los receptores hormonales y estatus de factor de crecimiento epidermal 2 (HER2). Esta prueba se sometió al escrutinio y la validación por la Food and Drug Administration y fue autorizada en el año 2007, siendo la única prueba genómica para cáncer de mama aprobada a la fecha por esta organización^{9,10}. Cabe resaltar que el Oncotype DX fue desarrollado sobre muestras de archivo, mientras que el MammaPrint® se hizo sobre tejido tumoral fresco, por lo que pudiera implicar un beneficio en la elaboración de esta prueba¹¹.

Las funciones biológicas de los 70 genes de la firma de MammaPrint® se relacionan con los pasos esenciales necesarios para la progresión del tumor y las metástasis. Refleja las características malignas adquiridas de una célula cancerosa junto con el proceso de crecimiento del tumor y las actividades biológicas de las migración e implantación sistémica^{12,13}. Una de las características más importantes del estudio es que se diseñó sobre la base de los niveles totales de expresión de los genes para dividir a las pacientes en grupos de riesgo bajo y alto, lo que corresponde a tasas de supervivencia a 10 años libre de metástasis a distancia mayor a 90% o menor a 90%, respectivamente^{13,14}.

Con los análisis de expresión de los genes pueden desarrollarse otros perfiles y leerse en el tejido sometido para la clasificación original. Por ejemplo, el tejido sometido para los análisis en MammaPrint® también puede usarse para determinar otros perfiles, como Blueprint®, el cual establece subtipos moleculares a través de ARN mensajero (ARNm) de 80 genes, clasificándolos en 4 distintos subtipos (basal, luminal A, luminal B y HER2), proporcionando información sobre sensibilidad a quimioterapia y TargetPrint®,

que es un estudio de microarreglos de expresión genética que provee una valoración cuantitativa de los niveles de receptores estrogénicos, receptores de progesterona y factor de crecimiento epidermal 2 (HER2) en el ARNm. TargetPrint® proporciona un resultado numérico en una escala continua entre -1.0 y +1.0, dando un resultado definitivo: positivo o negativo^{15,16}. Combinar MammaPrint® con Blueprint® y TargetPrint® permite estadificar a las pacientes en los siguientes subgrupos: tipo luminal de bajo riesgo por MammaPrint® (similar al luminal A), tipo luminal de alto riesgo por MammaPrint® (similar a luminal B), tipo factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) y tipo basal^{17,18}.

Aunque no se cuenta con una prueba estándar y ninguna de las tecnologías se ha aceptado de manera uniforme, muchos clínicos han adoptado las pruebas de genes múltiples porque son un instrumento efectivo para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana¹⁹.

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia, entendida esta como la incidencia de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, con alto riesgo clínico pero con bajo riesgo genómico de recurrencia, que no recibieron quimioterapia, con una mejor sobrevida libre de metástasis, en comparación con las que recibieron quimioterapia (46% de mujeres con cáncer de mama que tienen alto riesgo clínico podrían no requerir quimioterapia²⁰) y la utilidad clínica de la prueba genómica MammaPrint® como pronóstico del cáncer de mama frente a los índices convencionales de carácter clínico-patológico en nuestra población.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, longitudinal, analítico, descriptivo y prospectivo. La recolección de datos se realizó del archivo clínico del Centro de Estudios Mastológicos S.A. de C.V. (Mastológica Lomas), en el periodo de agosto del 2011 a noviembre del 2015. El universo de la muestra fueron todas las pacientes con diagnósticos de cáncer de mama en estadio temprano (I y II) sometidas a la prueba genómica MammaPrint®.

En el estudio fueron incluidas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en etapa clínica I-II que se hayan sometido al estudio genómico MammaPrint®. No se incluyó a los pacientes cuyo resultado se encuentre pendiente al momento de la investigación.

Las variables dependientes de este estudio fueron: el estadio clínico del cáncer de mama, la solvencia económica para realización del estudio, el tipo histológico del cáncer de mama, los marcadores por inmunohistoquímica, la presencia de ganglios afectados y el tamaño del tumor. Las variables independientes fueron la edad y la ocupación.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS versión 15.0 para MAC (SPSS; Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

El periodo de recolección de datos comprendió a pacientes las cuales se realizaron el estudio desde agosto del año 2011 hasta noviembre del 2015, al que se le dará seguimiento por 10 años, con intervalos de revisión cada 5 años

(periodo mínimo para valoración de supervivencia libre de enfermedad).

Se localizaron y cotejaron 27 expedientes, con 28 casos (uno de manera bilateral); se descartó únicamente a una paciente por el número de ganglios que presentaba (6); los demás presentaban los requisitos mencionados en las variables, es decir, diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano (I o II), tamaño tumoral menor a 5 cm y sin afectación ganglionar por clínica.

Las edades correspondieron de 38 a 78 años de edad, con una mediana de 52 años. En lo referente al tipo histológico, se encontraron 3 variantes: ductal infiltrante, lobulillar infiltrante y mixto (lobulillar 70%, ductal 30%) (tabla 1).

Se encontraron 4 subtipos biológicos luminal A, luminal B, basal y HER2, siendo el luminal A el más común (tabla 2).

Se identificaron discrepancias en resultados de marcadores de HER2 obtenidos por inmunohistoquímica en comparación con los obtenidos por MammaPrint® en 8 expedientes; en estos casos debemos tener en cuenta que el estudio MammaPrint® incluye un estudio llamado TargetPrint® donde es evaluado el HER2/neu a nivel de ARN y al ser negativo se consideró que estas pacientes eran negativas (probablemente, por un error de lectura de la inmunohistoquímica contra la realización de una técnica ineficiente del mismo), por lo que se decidió no dar tratamiento con trastuzumab ni hacer estudios complementarios (tabla 3).

Se identificaron 10 casos (37%) considerados de alto riesgo, de subtipo luminal, basal y HER2, siendo el más común el tipo basal (tabla 4).

Cabe mencionar que el subtipo biológico obtenido por la combinación de MammaPrint®/Blueprint® fue un factor indispensable para la instauración de tratamiento adyuvante con quimioterapia, el cual se implementó independientemente de su tipo biológico y sobre la base de las recomendaciones proporcionadas por el estudio genómico evaluando el riesgo de recurrencia con y sin tratamiento adyuvante. Hasta ahora, del total de pacientes comprendidas en el estudio no se han encontrado datos de recidiva por un intervalo de 5 años y esto ha sido igual para pacientes con bajo y alto riesgo.

Tabla 1 Tipos histológicos de cáncer encontrados

Tipo histológico	Número de casos	Porcentaje
Ductal infiltrante	14	51.9
Lobulillar infiltrante	11	40.7
Mixto	2	7.4

Tabla 2 Subtipos biológicos de cáncer encontrados

Subtipo biológico	Número de casos	Porcentaje
Luminal A	16	59.3
Luminal B	4	14.8
Basal	6	22.2
HER2	1	3.7

Tabla 3 Discrepancia de resultados encontrada entre inmunohistoquímica y MammaPrint®

Edad	IHQ	MammaPrint®	Tipo histológico	Blueprint®	Tratamiento
44	E + P + HER2-	E + P + HER2+	Ductal infiltrante	Luminal A	Exemestano
52	E + P + HER2+	E + P + HER2-	Lobulillar infiltrante	Luminal A	Exemestano
62	E + P + HER2+	E + P + HER2-	Ductal infiltrante	Luminal A	No
50	E-P-HER2+	E-P-HER2-	Ductal infiltrante	Basal	Quimioterapia
45	E + P + HER2+	E + P + HER2-	Lobulillar infiltrante	Luminal A	Quimioterapia
52	E + P + HER2+	E + P + HER2-	Ductal infiltrante	Luminal A	Anastrozol
61	E + P-HER2+	E + P + HER2-	Lobulillar infiltrante	Luminal A	Anastrozol
63	E + P-HER2+	E + P-HER2-	Ductal infiltrante	Luminal B	Quimioterapia

Tabla 4 Casos de alto riesgo

Tipo histológico	Subtipo biológico (MammaPrint® /Blueprint®)	Tratamiento
Lobulillar infiltrante	Basal AR	Quimioterapia
Ductal infiltrante	Basal AR	Quimioterapia
Ductal metastásico	Basal AR	Quimioterapia + tamoxifeno
Ductal infiltrante	Basal AR	Quimioterapia
Ductal infiltrante	HER2 AR	Quimioterapia + trastuzumab
Ductal infiltrante	Luminal (B) AR	Quimioterapia + tamoxifeno
Lobulillar infiltrante	Luminal (B) AR	Quimioterapia
Ductal infiltrante	Luminal (B) AR	Quimioterapia + tamoxifeno
Ductal infiltrante	Luminal (B) AR	Quimioterapia
Lobulillar Infiltrante	Basal AR	Quimioterapia

Discusión

A pesar de que el número de casos es relativamente pequeño, representa un estudio realizado en nuestra población lo que es una experiencia enriquecedora, ya que es pionero en nuestro país. Al ser un estudio de costo elevado, y a pesar de que es cubierto por la mayoría de los seguros de gastos médicos mayores, existe una limitante de tipo económico en la que algunas pacientes que son candidatas a realizárselo y recibir los beneficios de sus resultados, no tienen acceso al mismo. En este grupo de mujeres con cáncer de mama temprano, sin recursos para sufragarlo, se siguen utilizando criterios tradicionales para la decisión de recibir o no quimioterapia, muchas de las cuales no tendrían que ser sometidas a esta terapéutica, por lo tanto, se debería de implementar alguna estrategia para su incorporación a los sistemas nacionales de salud.

La determinación de las características genéticas y sus alteraciones en el cáncer de mama son de fundamental importancia para una mejor identificación del riesgo, así como una mejor selección de los tratamientos. Es de particular interés de acuerdo con los criterios tradicionales de buen pronóstico, como son la presencia de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) positivos, ganglios negativos y el tamaño del tumor, estas pacientes no hubiesen recibido beneficio con un tratamiento de quimioterapia. No obstante, si el resultado del MammaPrint® los clasifica dentro del grupo de alto riesgo deberán recibir quimioterapia por la posibilidad de recurrencia (el esquema de quimioterapia se diseña individualmente de acuerdo con el estudio del

panel mamario obtenido por la inmunohistoquímica al tejido tumoral, que incluye receptores de estrógenos, receptores de progesterona, HER2neu, Ki-67, p53), siendo este el principal beneficio en la utilización de esta firma genómica. Los pacientes con bajo riesgo presentan receptores de estrógenos y/o progesterona positivos, y recibirán terapia hormonal (tamoxifeno en mujeres premenopáusicas o inhibidores de aromataza en las posmenopáusicas).

Tomando en cuenta que se trata de un estudio prospectivo, el cual requiere mayor tiempo de seguimiento para madurar las conclusiones finales, se demuestra la utilidad del estudio genómico para la detección de los subtipos de alto riesgo y la subsecuente instauración de tratamiento adyuvante personalizado, así como el cálculo de recurrencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano. Hasta el momento, no se han presentado casos de recurrencia en las pacientes estudiadas.

Conclusión

MammaPrint® es un estudio eficaz para evaluar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en etapa temprana, así como para proporcionar información esencial del tipo y subtipo específico de cada caso. Por lo tanto, se considera una herramienta de vital importancia para la toma de decisión de administración de quimioterapia adyuvante a un paciente en concreto, evitar tratamientos innecesarios, mejorar la calidad de vida y ahorrar costos, o en caso contrario, en pacientes con datos de alto riesgo, brindar los beneficios de la terapia antineoplásica para reducir la probabilidad de

fracaso a mediano y largo plazo. Todo esto es parte de lo que hoy en día se considera la medicina personalizada, lo cual significa un impacto directo en la reducción de la tasa de mortalidad de esta enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sapino A, Roepman P, Linn SC, Snel MH, Delahaye LJ, van den Akker J, et al. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn*. 2013;16:190–7.
2. 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;415:530–6.
3. Van De Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1999–2009.
4. Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: A decision-analytic model. *Cancer*. 2012;118:5163–70.
5. Albain KS, Paik S, Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast*. 2009;18 Suppl 3:S141–5.
6. Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol*. 2013;24:647–54.
7. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1183–92.
8. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, van de Vijver MJ, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol*. 2010;21:717–22.
9. Reiner A, Neumeister B, Spona J, Reiner G, Schemper M, Jakesz R. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. *Cancer Res*. 1990;50:7057–61.
10. Retel VP, Joore MA, Drukker CA, Bueno-De-Mesquita JM, Knauer M, van Tinteren H, et al. Prospective cost-effectiveness analysis of genomic profiling in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49:3773–9.
11. Retel VP, Joore MA, Knauer M, Linn SC, Hauptmann M, Harten WH. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46:1382–91.
12. Rouzier R, Pronzato P, Chéreau E, Carlson J, Hunt B, Valentine WJ. Multigene assays and molecular markers in breast cancer: Systematic review of health economic. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:621–37.
13. Winner BS, Sgroi DC, Ryan PD, Bruinsma TJ, Glas AM, Male A, et al. Analysis of the mamma print breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2988–93.
14. Ravdin PM. A computer program to assist in making breast cancer adjuvant therapy decisions. *Seminars in Oncology*. 1996;23 1 Suppl 2:43–50.
15. Ademuyiwa FO, Olopade OI. Racial differences in genetic factors associated with breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22:47–53.
16. Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, van't Veer LJ, van Dam FS, Karsenberg K, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: A prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol*. 2007;8:1079–87.
17. Drukker CA, Bueno-De-Mesquita JM, Retel 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.
18. Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol*. 2009;16:204–15.
19. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, et al. Microarray-based determination of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 receptor status in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7003–11.
20. Gevensleben H, Göhring UJ, Büttner R, Heukamp LC, Kunz G, Dimpfl T, et al. Comparison of MammaPrint and TargetPrint results with clinical parameters in German patients with early stage breast cancer. *Int J Mol Med*. 2010;26:837–43.