

Trabajo de Fin de Grado: Grado en Medicina

# **INFLUENCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DEL CÁNCER DE MAMA**



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

Julia Rodríguez González

TUTOR: Álvaro María Sanz Rubiales

CURSO 2020/2021

## ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	6
MATERIALES Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA	19
ANEXOS	22
PÓSTER	27

## RESUMEN

**Introducción:** En estadios tempranos de cáncer de mama, se discute el posible beneficio de añadir quimioterapia al tratamiento hormonal complementario. En 2015 se incluyó en la cartera de servicios el estudio genético para ayudar a orientar el tratamiento complementario.

**Objetivos:** Describir el perfil de los tumores con estudio genético realizado y conocer el su resultado, la influencia en el tratamiento y la supervivencia de las pacientes.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de mama hormonosensible atendidas en el HURH entre 2015 y 2020 a las que se realizó estudio genético. Se recogen datos histológicos e inmunohistoquímicos junto con los del estudio genético.

**Resultados:** Se analizan los datos de 62 tumores en 60 mujeres (mediana: 51 años; RIC: 45 a 60 años). En el estudio genético se encontraron 29 (47%) tumores de riesgo bajo, 21 (34%) de riesgo intermedio y 12 (19%) de riesgo alto. El resultado del estudio modificó el tratamiento en 9/31 de bajo riesgo y en 1/21 de riesgo intermedio hacia hormonoterapia y en 7/21 de riesgo intermedio y en 1/12 de alto riesgo hacia quimioterapia con hormonoterapia. Con una mediana de seguimiento de 21 meses (rango: 14-41) no se han registrado recidivas; una paciente falleció por causas externas.

**Conclusión:** En nuestra experiencia, el estudio genético en el cáncer de mama inicial hormonosensible puede llevar a modificar el tratamiento previsto en uno de cada tres pacientes, sin recurrencias en los primeros años.

**Palabras clave:** cáncer de mama en estadios tempranos, estudio genético, tratamiento complementario.

## **ABSTRACT**

**Introduction :** In early stages of breast tumours, the possible benefit of adding chemotherapy to adjuvant hormonal treatment is discussed. In 2015, the genetic study was included as a standard option in our system to guide treatment decision.

**Objectives:** To describe the profile of the tumours undergoing genetic study and to know the result of this study, the influence on the treatment, and the survival of these patients.

**Material and methods:** Retrospective study of patients with hormone-sensitive breast cancer treated at the HURH who underwent genetic study of breast cancer between 2015 and 2020. We reviewed data on size, lymph node involvement and immunohistochemistry, and the result of genetic study of the tumour.

**Results:** Data from 62 tumours in 60 women (median age: 51 years; interquartile range 45 to 60 years) are analysed. The genetic study found 29 (47%) low-risk, 21 (34%) intermediate-risk, and 12 (19%) high-risk tumours. The result of the genetic study modified treatment in 9/31 of low and in 1/21 of intermediate risk who were treated only with hormone therapy, and in 7/21 of intermediate and 1/12 high risk who receive chemotherapy with hormone therapy. With a median follow-up of 21 months (range: 14-41), no relapses have been recorded; one patient died because of external causes.

**Conclusion:** In our experience, genetic study in early breast cancer can lead to modify the treatment in one out of every three patients, without recurrence in the first years.

**Keywords:** early breast cancer, genetic study, adjuvant therapy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más prevalente entre las mujeres españolas. La incidencia estimada en 2020 fue de unos 33 000 nuevos casos<sup>1</sup>. Aunque es la neoplasia con mayor mortalidad en mujeres en España, su tasa de supervivencia se sitúa en torno al 78-86%<sup>2</sup>, en parte debido a que la implementación de las pruebas de cribado ha permitido su detección en estadios más tempranos<sup>3</sup>.

El tratamiento local de elección en los tumores en estadios tempranos es la resección quirúrgica del tumor primario, preferiblemente con cirugía conservadora, así como de la extensión tumoral ganglionar tras realizar, si es preciso, biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)<sup>4,5</sup>. Existe indicación de radioterapia adyuvante tras tumorectomía y también tras mastectomía si se encuentran factores de riesgo<sup>6</sup>. Tras la intervención y en función de las características del tumor se plantea tratamiento complementario sistémico con el fin de reducir el riesgo de recidiva y aumentar la probabilidad de supervivencia<sup>7,8</sup>.

Tradicionalmente, el tratamiento complementario sistémico del cáncer de mama se ha adoptado de acuerdo con las características fenotípicas del tumor, como el estadio -tamaño y la afectación ganglionar-, el grado y el perfil inmunohistoquímico, que incluye la expresión de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), HER2 o Ki67<sup>9-11</sup>. En presencia de receptores hormonales, especialmente de RE, se ha demostrado beneficio del tratamiento hormonal complementario<sup>12,13</sup>. La quimioterapia se valora en tumores con factores de riesgo como un mayor tamaño, presencia de afectación ganglionar, una neoplasia de alto grado y ausencia de expresión de receptores hormonales y/o sobreexpresión de HER2<sup>14,15</sup>. El inmunohistoquímico guarda relación con el subtipo genético. Los tumores con perfil luminal A se suelen ser tumores de grado intermedio o bajo y Ki67 bajo, con presencia abundante de RE y RP y sin sobreexpresión de HER2. El perfil luminal B presenta sensibilidad hormonal, pero con menor intensidad y con datos -grado y/o Ki67- que sugieren mayor agresividad<sup>17,19</sup>. Los tumores con sobreexpresión de HER2 sin sensibilidad hormonal forman un subgrupo específico de mismo nombre. Y, por último, los que son triple negativo (ausencia de receptores hormonales y sin sobreexpresión de HER2) se engloban en el perfil genético *basal-like*.

En los últimos años se ha descrito que la quimioterapia complementaria presenta un beneficio terapéutico incierto en estadios tempranos de algunos tumores con presencia de RE<sup>(21,22)</sup>. El consenso de *St Gallen* más reciente (2019)<sup>(20)</sup> recomienda hormonoterapia única en tumores RE+ menores a 1 cm sin ganglios afectados. Los tumores T1-T3 NO

y TxN1 son susceptibles de la realización de análisis genético que aporte nueva información pronóstica. En tumores luminal A con ganglios negativos o con un máximo de 3 nódulos afectos se sugiere evitar la quimioterapia en pacientes postmenopáusicas.

Se dispone de plataformas informáticas validadas, como los programas *PREDICT* y *adjuvant. online*, que ayudan a perfilar el pronóstico y el beneficio de los tratamientos complementarios en el cáncer de mama. La herramienta *PREDICT* ([predict.nhs.uk](http://predict.nhs.uk)) aporta una estimación de la supervivencia al cabo de ciertos periodos (habitualmente 5 y 10 años) en función de las características histológicas del tumor.<sup>23</sup> Estas plataformas se pueden utilizar en ausencia de un análisis genético e independientemente de él.

Se han desarrollado análisis genéticos de carácter pronóstico y predictivo que estudian la presencia de numerosos genes asociados con el pronóstico y que ayudan a cuantificar el riesgo de recurrencia tumoral<sup>18,24</sup> y a predecir el beneficio de asociar un tratamiento con quimioterapia. Estos estudios, entendidos inicialmente como una herramienta pronóstica, se emplean en la práctica clínica como un factor predictivo que ayuda a estimar el impacto y el beneficio de los tratamientos en cada tumor y, de acuerdo con este dato, proponer un tratamiento complementario adaptado: hormonoterapia única en riesgo bajo y quimioterapia y hormonoterapia en las de alto riesgo. El primero de estas plataformas de estudio genético fue Oncotype® (2004), que analiza la expresión génica de 21 genes.<sup>21</sup> Inicialmente se recomendó no administrar quimioterapia en tumores con una puntuación en cuanto a riesgo de recurrencia  $\leq 10$ , ya que se obtenían los mismos resultados con la administración de hormonoterapia única en estos casos.<sup>25</sup> En 2018, se publicaron los resultados del ensayo TAILORx, que determinaba que la hormonoterapia no era inferior a la quimioterapia en el tratamiento de tumores con riesgo de recurrencia de entre 11 y 25, aunque pudiera haber cierto beneficio de la quimioterapia en pacientes menores de 50 años con puntuaciones entre 16 y 25.<sup>27</sup>

El análisis de expresión genética mediante el sistema de segunda generación Prosigna-PAM50® estudia 50 genes para definir subtipo tumoral, el riesgo de recurrencia a distancia a los 10 años y la probabilidad de recidiva o *risk of re/apse (ROR)*, un valor entre 0 y 100 que se calcula en función del perfil genético, el tamaño y el subtipo intrínseco.<sup>28,29</sup> Su algoritmo incluye datos de la expresión génica y también del perfil clínico del tumor como tamaño o afectación ganglionar.<sup>29</sup> Si el riesgo se clasifica como bajo, se considera que la administración de quimioterapia es poco ventajosa por la desproporción entre efectos secundarios y beneficio probable.<sup>20</sup> Aunque algunos estudios apuntan a que este análisis sólo es eficaz en postmenopáusicas<sup>30</sup>, hay datos que avalan su

validez en pacientes más jóvenes, con mejor valor pronóstico que el estudio inmunohistoquímico'31-32).

En nuestro medio, en 2015 se implementó un protocolo que permite analizar de manera sistemática el perfil genético de los cánceres de mama localizados y de pronóstico favorable que cumplieran unos requisitos. Se trata de enfermas con carcinoma infiltrante de mama de tamaño ,:::3,0 cm, sin afectación ganglionar macroscópica, con presencia de RE, sin sobreexpresión de HER-2; G1 o G2 y con Ki67 ,:::30%. Debían cumplir, además, uno o dos de estos cuatro criterios de riesgo: G2, ki67 entre 14% y 30%, RP- o RP débil (,:::20%) y RE débil o moderado (1+ o 2+ o ,:::50%). El estudio del perfil genético se dirige a ayudar a definir el tratamiento complementario adecuado, en concreto, la inclusión o no de quimioterapia.

## **OBJETIVOS**

Objetivo primario:

- Describir el perfil de las pacientes con cáncer de mama del HURH a las que se ha realizado un estudio genético.

Objetivos secundarios:

- Conocer el resultado de los estudios genéticos realizados.
- Conocer si este resultado ha modificado la propuesta terapéutica inicial que se había planteado en cada paciente.
- Conocer la supervivencia de los pacientes con tumores a los que se les ha realizado estudio genético.

## **METODOLOGÍA**

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de los cánceres de mama en pacientes atendidas en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de los que se ha solicitado un estudio de expresión genética Prosigna-PAMSO entre los años 2015 y 2020. Para ello, se ha accedido al registro de las solicitudes de este estudio realizadas en ese periodo. Se han sido recogidos en una hoja de recogida (ver *Anexos*) las siguientes variables: sexo, edad, presencia de mutaciones BRCA, embarazo coincidente, fecha de diagnóstico, tipo histológico, tamaño del tumor, afectación ganglionar, estudio del ganglio centinela, grado tumoral, presencia e intensidad de RE y RP, presencia de infiltración vascular, angiolinfática y perineural, subtipo tumoral según estudio genético, ROR en el estudio genético, tratamiento propuesto antes del estudio genético indicado en el formulario de solicitud, tratamiento administrado, fecha de última revisión, presencia de recidiva local, a distancia y/o segundos tumores, fallecimiento y fecha de fallecimiento. Los tumores mamarios simultáneos o secuenciales en una misma paciente han sido valorados de forma independiente.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Área de Salud de Valladolid Oeste (ver *Anexos*).

De las variables categóricas se describen los porcentajes. De las continuas se presentan la mediana y el rango intercuartílico (RIC) en las no paramétricas o la media con la desviación típica (DE) en las paramétricas. Los datos han sido recogidos y procesados mediante el programa Excel, a excepción de las gráficas de supervivencia, desarrolladas mediante el software SSPS.

## RESULTADOS

De las 70 solicitudes del registro, se realizó estudio genético de 62 tumores en 60 pacientes (dos de las pacientes presentaban tumores concomitantes). De los ocho tumores no analizados, cuatro no cumplían criterios (dos por N1a, uno por ki67>30% y uno por G3 y ki67>30%), de uno no había muestra suficiente, dos pacientes rechazaron someterse al estudio y de uno no constan resultados.

### Datos epidemiológicos

En la *Tabla 1* se muestran las características de las pacientes a las que se les practicó estudio genético de sus tumores. En el momento del diagnóstico, una de las pacientes era gestante. En dos pacientes, hermanas entre sí, se realizó estudio del gen CDH1 por presentar historia familiar de malignidad asociada a la mutación de este gen.

Tabla 1. Características de las pacientes.

<b>n=60</b>	<b>Número total (%)</b>
<b>Sexo</b>	
<i>Mujer</i>	60 (100)
<i>Varón</i>	0 (0)
<b>Edad (mediana y RIC)</b>	51 (45 - 60)
5.50	28 (47)
>50	32 (53)
<b>Estudios de cáncer hereditario (BRCA)</b>	
<i>BRCA1</i>	1 (2)
<i>BRCA2</i>	0 (0)
<i>Negativo</i>	3 (5)
<i>En estudio</i>	1 (2)
<i>No estudiado</i>	55 (91)
<b>Otros estudios</b>	
<i>CDH1</i>	2 (3)

## Características del tumor

Las *Tablas 2.1. y 2.2.* recogen los datos sobre el estadio y la histología de los tumores. En tres tumores no se realizó BSGC porque se había programado de inicio linfadenectomía axilar.

Tabla 2.1. Características de los tumores analizados: tamaño, grado, componente intraductal e invasión. (BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela).

<b>n=62</b>	<b>Número total (porcentaje)</b>
<b>Tamaño tumoral (mm)</b> (mediana y RIC)	15 (11-19)
<b>T</b>	
<i>Tis</i>	1 (2)
<i>T1a</i>	2 (3)
<i>T1b</i>	13 (21)
<i>T1c</i>	33 (43)
<i>T2</i>	13 (21)
<b>Grado</b>	
<i>G1</i>	13 (21)
<i>G2</i>	48 (77)
<i>G3</i>	0 (0)
<i>No consta</i>	1 (2)
<b>Componente intraductal</b>	42 (40)
<b>Invasión</b>	
<i>Vascular</i>	5 (7)
<i>Linfática</i>	2 (3)
<i>Perineural</i>	5 (7)

Tabla 2.2. Características fenotípicas de los tumores: afectación ganglionar y biopsia del ganglio centinela. Tanto en "histología " y "copias (mol)" de la biopsia del ganglio centinela se recogen los datos de los ganglios en los que se realizó dicha prueba (n=59)

<b>n=62</b>	<b>Número total (porcentaje)</b>
<b>Afectación ganglionar</b>	
<i>Presente</i>	14 (23)
<i>Ausente</i>	48 (77)
<b>Ganglios estudiados (mediana y RIC)</b>	2 (1 - 2)
<b>BSGC</b>	
<i>Negativa</i>	45 (7)
<i>Positiva</i>	14 (23)
<i>No estudiada</i>	3 (4)
<b>Histología BSGC (n=59)</b>	
<i>NO</i>	48 (81)
<i>N1mi</i>	10 (17)
<i>N1</i>	1 (2)
<b>Copias (mol) BSGC (n=59)</b>	
<i>mol-</i>	45 (76)
<i>&lt;250</i>	3 (5)
<i>250-5000</i>	11 (19)
<i>&gt;5000</i>	0 (0)
<b>N</b>	
<i>NO</i>	2 (3)
<i>NO (mol-)</i>	45 (73)
<i>NO (mol+)</i>	3 (5)
<i>N1mi (mol+)</i>	11 (18)
<i>N1a</i>	1 (2)

En la **Tablas 3.1 y 3.2.**, se presentan las características inmunohistoquímicas de los tumores. En relación con los receptores hormonales, se describe el porcentaje tumores positivos a estos receptores; la intensidad, en forma de número de cruces, y el porcentaje de células que presentan esos receptores.

Tabla 3.1. Características inmunohistoquímicas de los tumores: Ki67 y perfil inmunohistoquímico.

<b>n=62</b>	<b>Número total (porcentaje)</b>
<b>Ki67</b> (mediana y RIC)	9 (5 - 16)
<10	31 (50)
10-30	28 (45)
>30	3 (5)
<b>perfil IHQ de tumor</b>	
<i>Luminal A</i>	45 (73)
<i>Luminal B</i>	17 (27)

Tabla 3.2. Características inmunohistoquímicas de los tumores analizados: receptores hormonales. "% de células": porcentaje de células tumorales con positividad al receptor.

<b>n=62</b>	<b>Número total (porcentaje)</b>	<b>n=62</b>	<b>Número total (porcentaje)</b>
<b>Presencia de receptores de estrógeno</b>		<b>Presencia de receptores de progesterona</b>	
<i>Positivo</i>	62 (100)	<i>Positivo</i>	48 (77)
<i>Negativo</i>	0 (0)	<i>Negativo</i>	13 (21)
<b>Intensidad por cruces</b>		<i>No consta</i>	1 (2)
<i>No consta</i>	6 (10)	<b>Intensidad por cruces</b>	
1+	3 (5)	<i>No consta</i>	6 (10)
2+	19 (30)	<i>Ausente</i>	13 (21)
3+	34 (55)	1+	6 (10)
<b>% de células</b> (mediana y RIC)	80 (70 - 90)	2+	17 (27)
<i>No consta</i>	1 (2)	3+	20 (32)
0	0 (0)	<b>% de células</b> (mediana y RIC)	50 (5 - 85)
<10%	1 (2)	<i>No consta</i>	1 (2)
10%-70%	15 (24)	0	13 (21)
>70%	45 (72)	<10%	4 (6)
		10%-70%	20 (32)
		>70%	30 (48)

Hasta el 60% de las cirugías realizadas fueron tumorectomía acompañada de BSGC, seguidas por mastectomía con BSGC. Se llevaron a cabo otras cirugías como tumorectomía con linfadenectomía axilar, mastectomía con linfadenectomía axilar y, en una paciente, anexectomía en el mismo acto quirúrgico que la tumorectomía con BSGC. También se realizaron intervenciones en ambas mamas. En el 11% de las cirugías se evidenció la presencia de borde afecto (R1).

Se administró radioterapia local al 69% de los tumores, que corresponden a todos los tumores resecados por tumorectomía y a cinco extirpados por mastectomía, dos de ellos con presencia de restos tumorales en el lecho quirúrgico.

En la *Tabla 4* se señalan cuántos de los cuatro criterios de riesgo -G2, ki67 entre 14% y 30% , RP- o RP débil (S20%) y RE débil o moderado (1+ o 2+ o ,...:50%)- cumplían los tumores en que se solicitó estudio genético. En algunos tumores que cumplían criterios de exclusión -como presentar 3 o más criterios de riesgo o un criterio considerado de riesgo alto- también se les realizó el estudio genómico.

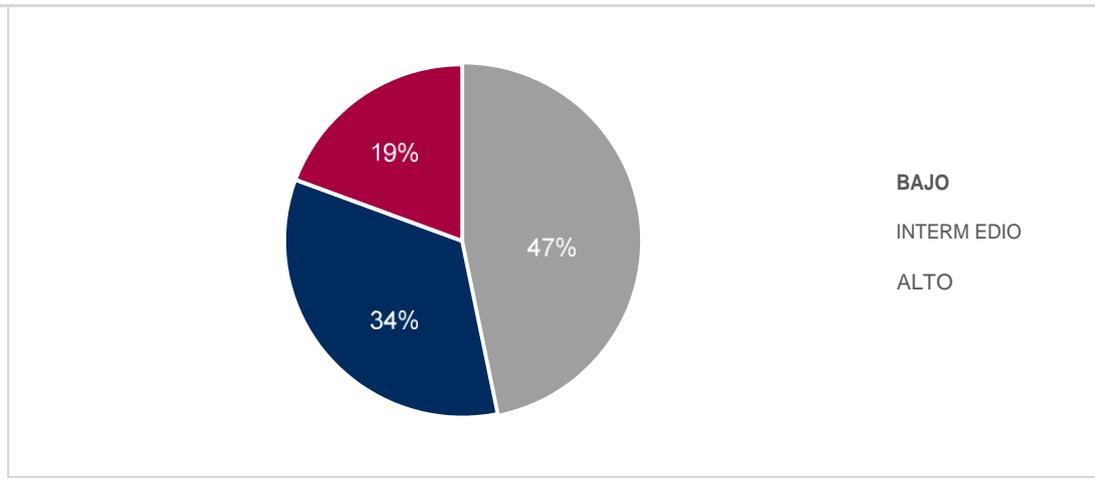
Tabla 4. Número de criterios de riesgo para la solicitud del análisis genético. Se consideran como "criterios excluyentes" la presencia de características de alto riesgo como Ki67 >30%, G3, RE- o 3 o más criterios de riesgo en el tumor.

n=62	Riesgo bajo (n=29)	Riesgo intermedio (n=21)	Riesgo alto (n=12)	Total (n=62)
<b>Número de criterios de riesgo</b>				
	16	9	4	29
1	(55)	(43)	(33)	(47)
	13	12	4	29
2	(45)	(57)	(33)	(47)
	0	0	4	4
3	(0)	(0)	(33)	(6)
<b>Presencia de criterios excluyentes</b>				
	1	1	5	7
Sí	(3)	(5)	(24)	(11)
	26	20	8	55
No	(97)	(95)	(76)	(89)

### Análisis genómico de marcadores pronósticos

En todos los casos se empleó el análisis genómico Prosigna-PAM S0® . Todos los tumores fueron clasificados como de perfil luminal, por su expresión de receptores hormonales y ausencia de sobreexpresión de HER2. En la *Gráfica 1*, se resalta el resultado de la categoría de riesgo de los estudios genómicos.

Gráfica 1. Porcentaje de las categorías del riesgo obtenidas mediante el estudio genético Prosigna-PAM50.



En la *Tabla 5.*, se exponen los datos del estudio genómico de los tumores que fueron incluidos en él.

Tabla 5. Estudio genómico de marcadores pronósticos.

<b>n=62</b>	<b>Número total (porcentaje)</b>
<b>ROR (%)</b> (mediana y RIC)	39,5 (23-51)
∞;40	34 (55)
40-60	19 (31)
>60	9 (14)
<b>Riesgo(%) de recidiva a distancia a 10 años</b> (mediana y RIC)	8 (4 - 12)
:5,6	27 (44)
6-15	23 (37)
>15	12 (19)
<b>Categoría de riesgo</b>	
<i>Bajo</i>	29 (47)
<i>Intermedio</i>	21 (34)
<i>Alto</i>	12 (19)

## Tratamiento complementario

En el análisis del tratamiento adyuvante ( *Tabla 6* ) se estudiaron la terapia propuesta antes del estudio genético (si estaba recogida en la solicitud), la terapia propuesta después del estudio genético y el tratamiento definitivo realizado.

Tabla 6. Análisis del tratamiento según los diferentes momentos de evaluación terapéutica y la categoría de riesgo de los tumores. "HT": hormonoterapia, "QT y HT": quimioterapia y hormonoterapia.

	Riesgo bajo (n=29)	Riesgo intermedio (n=21)	Riesgo alto (n=12)	Total (n=62)
<b>Propuesto antes del estudio</b>				
<i>No consta</i>	2 (7)	4 (19)	4 (33)	10 (16)
<i>HT</i>	18 (62)	13 (62)	3 (25)	34 (55)
<i>QTyHT</i>	9 (31)	4 (19)	5 (42)	18 (29)
<b>Propuesto después del estudio</b>				
<i>HT</i>	29 (100)	10 (48)	2 (17)	41 (66)
<i>QTyHT</i>	0 (0)	11 (52)	10 (83)	21 (34)
<b>Definitivo</b>				
<i>HT</i>	28 (97)	13 (62)	4 (33)	45 (73)
<i>QTyHT</i>	1 (3)	8 (38)	8 (66)	17 (27)

Se evaluaron los cambios en la decisión terapéutica entre los diferentes momentos según la categoría de riesgo obtenida en el estudio ( *Tabla 7* ).

Tabla 7. Variabilidad en la intención de tratamiento. Se recoge en el total el número de tumores que sufrieron cambios entre diferentes momentos.

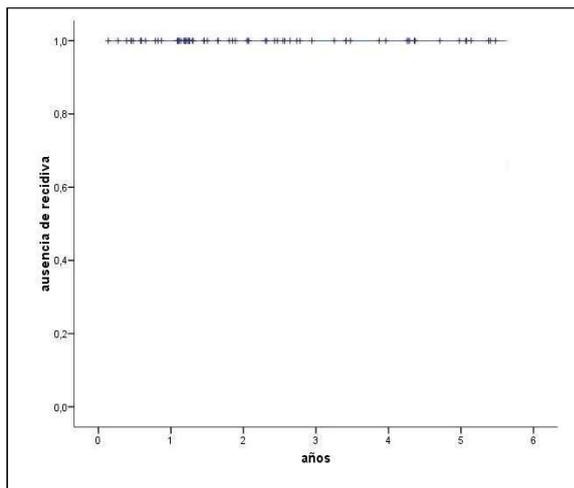
	Riesgo bajo (n=29)	Riesgo intermedio (n=21)	Riesgo alto (n=12)	Total (n=62)
<b>Cambios tras resultado del estudio</b>				
<i>No consta</i>	2 (7)	4 (19)	4 (33)	10 (16)
<i>HT--&gt; HT</i>	18 (62)	6 (29)	2 (17)	26 <b>(42)</b>
<i>QTy HT--&gt; QTy HT</i>	0 (0)	3 (14)	5 (42)	8 (13)
<i>HT--&gt; QTy HT</i>	0 (0)	7 (33)	1 (8)	8 (13)
<i>QTy HT--&gt; HT</i>	9 (31)	1 (5)	0 (0)	10 (16)
<b>TOTAL: cambios realizados (De HT a QT+HT y de QT+HT a HT)</b>	9 (31)	8 (38)	1 (8)	18 (29)
<b>Cambios entre las intenciones tras obtener el estudio genético y el tratamiento definitivo</b>				
<i>HT--&gt; HT</i>	28 (97)	10 (48)	2 (17)	40 (65)
<i>QTy HT--&gt; QTy HT</i>	0 (0)	8 (38)	8 (66)	16 (26)
<i>HT--&gt; QTy HT</i>	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
<i>QTy HT--&gt; HT</i>	0 (0)	3 (14)	2 (17)	5 (8)
<b>TOTAL: cambios realizados (De HT a QT+HT y de QT+HT a HT)</b>	1 (3)	3 (14)	2 (17)	6 (10)

### Seguimiento y supervivencia

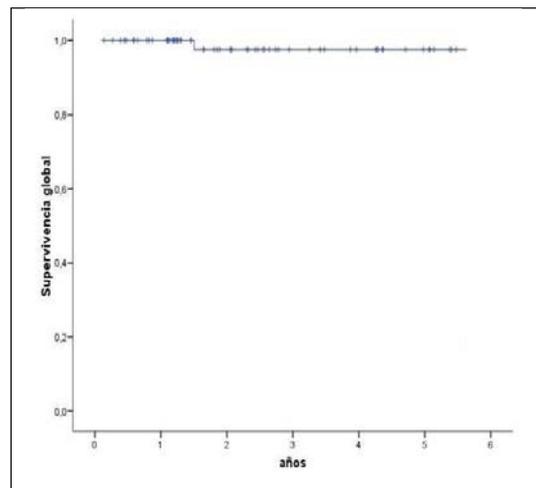
La mediana de seguimiento de las pacientes vivas fue de 21 meses (rango: 14-41 meses), con un seguimiento máximo de 5 años y seis meses.

No se constataron recidivas en este tiempo de seguimiento, tal y como se muestra en la [Gráfica 2.1](#). En la [Gráfica 2.2](#), se representa la supervivencia total de la muestra. El único fallecimiento registrado corresponde a una paciente que falleció a los 15 meses del diagnóstico por causas ajenas al proceso cancerígeno (ictus hemorrágico).

Gráfica 2.1. Tiempo a recidiva.



Gráfica 2.2. Supervivencia global.



## DISCUSIÓN

La muestra de pacientes que presentamos, en la que se ha realizado estudio genético de su cáncer de mama, no se puede considerar representativa de la población general de pacientes ya que, por ejemplo, en este estudio la proporción de pacientes con edad inferior a 50 años (y probablemente premenopáusicas) es claramente superior al de la población global de enfermas con cáncer de mama. Tal y como ocurre en la población, en la que es inusual la presentación del cáncer de mama en edades inferiores a 35 años<sup>33</sup>, tampoco existen pacientes en esta muestra menores a esa edad. En las pacientes que cumplían criterios se analizó la presencia de mutaciones BRCA. También se había realizado estudio genético previo al diagnóstico de cáncer de mama en dos hermanas afectadas por mutación CDH1, asociada al cáncer gástrico difuso hereditario y también a un mayor riesgo de carcinoma lobulillar<sup>33 34</sup>.

La realización de este análisis genético del cáncer de mama en el ámbito de Sacyl (*ver Anexos*) exige el cumplimiento de cuatro criterios obligatorios:

1. presencia de RE y ausencia de sobreexpresión de HER2,
2. con resección completa,
3. tamaño tumoral no superior a 3,0 cm,
4. y ausencia de afectación axilar macroscópica (pN0 o pN1mi).

A estos deben asociarse uno o dos de los siguientes criterios menores de riesgo:

1. G2,
2. Ki67 intermedio (14-30%),

3. RP negativo o débil (S20%),
4. y expresión débil o moderada(+/>++ o S50%) del RE.

La presencia de invasión vascular, linfática o perineural no se tienen en cuenta. Si aparecen tres o más criterios, se trata de un tumor G3 o bien el Ki67 es >30%, se considera que se trata de un cáncer de riesgo alto independientemente del posible resultado del estudio genético, por lo que no se recomienda su realización.

En la práctica, sin embargo, no siempre se cumplen estos criterios ya que se han estudiado tumores con Ki67 >30% o con más de dos criterios de riesgo, como se observa en la *Tabla 4*. Es posible que estos criterios se hayan flexibilizado en tumores con datos fenotípicos discordantes. En todo caso, todos los tumores en que se realizó el análisis cumplieron al menos un criterio de riesgo y no parece haber correlación entre presentar uno o dos de estos criterios y la categoría de riesgo posterior.

En este estudio, tal y como se muestra en la *Tabla 6*, la mayoría de los tumores de las categorías de riesgo bajo e intermedio fueron propuestos inicialmente para hormonoterapia (62% entre ambos). En la categoría de riesgo alto, el 42% de los tumores fueron inicialmente planteados para tratamiento de quimioterapia junto con hormonoterapia frente al 25% propuestos para únicamente terapia hormonal. Estos porcentajes se modifican con la exclusión de los tumores en los que no consta la propuesta inicial a 70% para hormonoterapia única en tumores de riesgos intermedio y bajo y a 63% para quimioterapia y terapia hormonal en tumores de alto riesgo (*ver Anexos, Tabla 6 suplementaria*).

Una vez conocido el resultado del análisis genómico, todos los tumores de bajo riesgo en los que se propuso la terapia combinada fueron propuestos para hormonoterapia única y este fue el tratamiento administrado en todos los casos, salvo uno, en que la paciente prefirió recibir también quimioterapia a pesar de ser consciente de su escaso o nulo beneficio. Las variaciones tras conocerse el resultado del estudio en la categoría de riesgo alto fueron añadir quimioterapia, aunque paradójicamente en dos casos no se modificó la propuesta inicial de hormonoterapia.

En los casos de riesgo intermedio las guías no establecen un criterio claro, dejando la decisión a los criterios individuales de cada tumor y paciente. En este estudio, las pacientes en que se encontró este perfil se orientaron hacia tratamiento combinado desde la propuesta de hormonoterapia única antes del análisis genómico, aunque en esta categoría de riesgo intermedio hubo finalmente más casos tratados solo con hormonoterapia.

De los tumores estudiados ninguno recidivó en el tiempo de seguimiento y no se produjeron fallecimientos a causa del cáncer -hubo una paciente que falleció en el contexto de una enfermedad vascular ajena al proceso maligno-, lo que parece confirmar que los criterios de selección de pacientes para estudios genéticos definen por sí mismos un subgrupo de pacientes de buen pronóstico, aparte del beneficio añadido del tratamiento complementario. Este es, probablemente, el motivo por el que los resultados de este estudio son tan satisfactorios en términos de supervivencia libre de enfermedad en los primeros años de seguimiento ya que no se han detectado recaídas tampoco en los casos de riesgo alto según el análisis genético, en los que se recomendaba un tratamiento más agresivo con quimioterapia. En todo caso, en este estudio la duración del seguimiento, con mediana de 21 meses (rango: 14-41), es muy limitada, especialmente en tumores en que el riesgo de recidiva se proyecta más allá de los 10 años<sup>3</sup> ↓

## **CONCLUSIÓN**

El cáncer de mama es una enfermedad muy prevalente que cada vez se diagnostica en estadios más tempranos. Se ha observado que la quimioterapia adyuvante puede resultar fútil en algunos tumores hormonosensibles, especialmente en los estadios iniciales, de buen pronóstico. Los estudios genéticos permiten calcular el riesgo de recurrencia tumoral y se pueden emplear como un factor pronóstico y predictivo que ayuda a perfilar la decisión terapéutica.

En este estudio, con el análisis genético se encontraron 29 (47%) tumores de riesgo bajo, 21 (34%) de riesgo intermedio y 12 (19%) de riesgo alto. El estudio genético modificó el tratamiento propuesto inicialmente en una de cada tres pacientes. Hasta la fecha de cierre del estudio no se ha detectado ninguna recidiva, aunque la interpretación de este dato está limitada por la escasa duración del seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. enero de 2019;21(1):18-30.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. En [citado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
3. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast cancer screening and diagnosis: A synopsis of the European breast guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):46.
4. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol*. 2014;47(1):22-32.
5. Apantaku LM. Breast-conserving surgery for breast cancer. *Am Fam Physician*. 2002;66(12):2271-8.
6. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. agosto de 2019;30(8):1194-220
7. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer - UpToDate [Internet]. [citado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H528513711](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H528513711)
8. Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):27-44.
9. Naeem S, Naz S, Riyaz A, Jehangir F, Afzal N. Immunohistochemical analysis of breast cancer subtypes and their correlation with Ki67 index. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2018;30(1):94-6.
10. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JFR, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol*. 2004;203(2):661-71.
11. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*. 2010;4(3):192-208.
12. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220 doi: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Oct;30(10):1674. Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):284.
13. Lamb CA, Vanzulli SI, Lanari C. Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. *Medicina (Mex)*. 2019;79(Spec6/1):540-5.

14. Maughan K, Lutterbie M, Ham P. Treatment of Breast Cancer. *Am Fam Physician*. 2010 Jun 1;81(11):1339-1346.
15. Milioli, H.H., Tishchenko, I., Riveros, C. et al. Basal-like breast cancer: molecular profiles, clinical features and survival outcomes. *BMC Med Genomics* 10, 19 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0250-9>
16. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer - UpToDate [Internet]. [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-non-metastatic-breast-cancer?search=genetic%20testing%20for%20breast%20cancer&topicRef=744&source=see\\_link#H2164504509](https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-non-metastatic-breast-cancer?search=genetic%20testing%20for%20breast%20cancer&topicRef=744&source=see_link#H2164504509)
17. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014 Jul;465(1):1-14.
18. Van de Vijver MJ. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Arch*. 2014 Mar;464(3):283-91.
19. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *J Cancer*. 2016 Jun 23;7(10):1281-94. doi: 10.7150/jca.13141.
20. Litton JK, Burstein HJ, Turner NC. Molecular testing in breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39(39):e1-7.
21. Ontario Health (Quality). Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2020 Mar 6;20(10):1-234.
22. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn HJ, Winer EP, Thurlimann B; Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1541-1557.
23. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, Caldas C, Pharoah PO. PREDICT : a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(1):R1.
24. Colomer R, Aranda-López I, Albanell J, García-Caballero T, Ciruelos E, López-García MÁ, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol*. julio de 2018;20(7):815-26.
25. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2817-26.
26. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2005-14.

27. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21- Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111-121.
28. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, Liu S, Leung S, Geiss G, Snider J, Vickery T, Davies SR, Mardis ER, Gnant M, Sestak I, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS, Parker JS. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics.* 2015 Aug 22;8:54.
29. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z, Quackenbush JF, Stijleman IJ, Palazzo J, Marron JS, Nobel AB, Mardis E, Nielsen TO, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1160-7.
30. Martínez-Férez IM, Viguera Guerra I, Rosario Lozano MP et al. Plataformas genómicas de segunda generación para el pronóstico del cáncer de mama: actualización en la evidencia. Revisión sistemática. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 2018
31. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T, Mardis E, Leung S, Ung K, Pritchard KI, Parker JS, Bernard PS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res.* 2012 Aug 15;18(16):4465-72.
32. Pu M, Messer K, Davies SR, Vickery TL, Pittman E, Parker BA, Ellis MJ, Flatt SW, Marinac CR, Nelson SH, Mardis ER, Pierce JP, Natarajan L. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jan;179(1):197-206.
33. Orphanet: CDH1 [Internet]. [citado 7 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Genes.php?lng=ES&data\\_id=15419&MSSING%20CON-TENT=CDH1&search=Disease\\_Genes\\_Simple&title=CDH1](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=ES&data_id=15419&MSSING%20CON-TENT=CDH1&search=Disease_Genes_Simple&title=CDH1)
34. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl\_5):v103- 10.
35. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, Gianni L, Castiglione M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 20;34(9):927-35.

## ANEXOS

Tabla 6. (suplementaria). Análisis del tratamiento según los diferentes momentos de evaluación terapéutica según la categoría de riesgo de los tumores. Se recoge los tumores que sufrieron cambios entre diferentes momentos en los que constan todos los datos de los tres momentos.

	R. bajo (n=27)	R. intermedio (n=17)	R. alto (n=8)	Total (n=52)
<b>Propuesto antes del estudio</b>				
<i>HT</i>	18 (67)	13 (76)	3 (37)	34 (55)
<i>QTyHT</i>	9 (33)	4 (24)	5 (63)	18 (29)
<b>Propuesto después del estudio</b>				
<i>HT</i>	27 (100)	7 (41)	2 (25)	36 (69)
<i>QTyHT</i>	0 (0)	10 (59)	6 (75)	16 (31)
<b>Definitivo</b>				
<i>HT</i>	26 (96)	10 (59)	2 (25)	38 (73)
<i>QTyHT</i>	1 (4)	7 (41)	6 (75)	14 (27)

Tabla 7. (suplementaria). Variabilidad en la intención de tratamiento. Se recogen los tumores que sufrieron cambios entre diferentes momentos de los que constan todos los datos de los tres momentos.

	R. bajo (n=27)	R. intermedio (n=17)	R. alto (n=8)	Total (n=52)
<b>Cambios tras resultado del estudio</b>				
<i>HT--&gt; HT</i>	18 (67)	6 (35)	2 (25)	26 (50)
<i>QT y HT--&gt; QT y HT</i>	0 (0)	3 (18)	5 (62)	8 (15)
<i>HT--&gt; QTy HT</i>	0 (0)	7 (41)	1 (13)	8 (15)
<i>QTy HT--&gt; HT</i>	9 (33)	1 (6)	0 (0)	10 (20)
<b>TOTAL: cambios realizados</b>	9 (33)	8 (47)	1 (13)	18 (35)
<b>Cambios entre las intenciones tras obtener el estudio genético y el tratamiento definitivo</b>				
<i>HT--&gt; HT</i>	26 (96)	7 (41)	2 (25)	35 (67)
<i>QT y HT--&gt; QT y HT</i>	0 (0)	7 (41)	6 (75)	13 (25)
<i>HT--&gt; QTy HT</i>	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
<i>QTy HT--&gt; HT</i>	0 (0)	3 (18)	0 (0)	3 (6)
<b>TOTAL: cambios realizados</b>	1 (4)	3 (18)	0 (0)	4 (8)



## Hoja de recogida de datos

DATOS DEL PACIENTE			
Nombre y apellidos		NHC	
Sexo		Edad al diagnóstico	
Embarazo coincidente		Fecha de diagnóstico	
Fecha de última revisión		Fecha de fallecimiento	
Fallecimiento (causa)			
HISTOLOGÍA TUMORAL			
Tamaño tumoral (mm)		T	
Afectación ganglionar		Nº ganglios estudiados (positivos/totales)	
Ganglio centinela		BGC (hist.)	
BGC (mol)		N	
Grado		Receptores estrogénicos (RE)	
RE (cruces)		RE(%)	
Receptores de progesterona (RP)		RP (cruces)	
RP (%)		Ki67 (%)	
Invasión linfática		invasión vascular	
Invasión perineural		Componente intraductal	
TRATAMIENTO			
Tipo de cirugía		Resto quirúrgico	
Radioterapia		Adyuvancia propuesta pretest	
Adyuvancia propuesta posttest		Adyuvancia definitiva	
GENÉTICA			
Presencia de BRCA		Tipo de BRCA	
Otras mutaciones		Estudio genómico, (tipo)	
Risk of recurrence (ROR)		% de recurrencia a distancia	
Categoría de riesgo		Subtipo tumoral	
SEGUIMIENTO			
Segundo tumor		Tipo	
Recidiva		Tipo	
¿A distancia posterior a local?			

**FORMULARIO DE SOLICITUD PARA LA REALIZACIÓN DE TEST GENOMICO  
PROSIGNA® PAM (50)**

**Fecha de la Solicitud:**

**IDENTIFICACIÓN DE LA PACIENTE**

NO RELLENAR EL NOMBRE DE LA PACIENTE HASTA NO HABER RECIBIDO LA CONFORMIDAD PARA LA REALIZACIÓN

Apellidos:

Nombre:

\* Código Hospital:

N<sup>o</sup> Historia Clínica:

\* **Seleccionar iniciales correspondientes al hospital peticionario**

Nº CIP:

Fecha de nacimiento:

**DATOS DE LOS FACULTATIVOS DEL HOSPITAL SOLICITANTE:**

**Oncólogo Médico**

Apellidos:

Nombre:

Nº Colegiado:

Teléfono de Contacto:

E- Mail:

**Anatomopatólogo**

Apellidos:

Nombre:

Nº Colegiado:

Teléfono de Contacto:

E- Mail:

**CRITERIOS CLÍNICOS PARA VALORACIÓN DE LA REALIZACIÓN DEL TEST:**

Cáncer de mama operado, con resección completa, con receptor de estrógenos positivo y HER2 negativo que cumpla todos los **critérios generales y al menos un criterio de riesgo y como máximo dos.**

**Se solicita** la realización de test genómico tras conformidad:

Fecha y Firma

Oncólogo Solicitante



**CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE FIRMA GENÓMICA EN CÁNCER DE MAMA**  
NO RELLENAR EL NOMBRE DE LA PACIENTE HASTA NO HABER RECIBIDO LA CONFORMIDAD PARA LA REALIZACIÓN

**IDENTIFICACIÓN DE LA PACIENTE**

Apellidos: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_  
 \* Código Hospital: \_\_\_\_\_ N<sup>o</sup> Historia Clínica: \_\_\_\_\_  
 \* **Seleccionar iniciales correspondientes al hospital peticionario**  
 N<sup>o</sup> CIP: \_\_\_\_\_  
 Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

**A.- CRITERIOS GENERALES**  
(DEBEN CUMPLIRSE TODOS LOS CRITERIOS)

**D** Cirugía completa por Carcinoma Infiltrante de Mama  
**D** Receptor de Estrógenos Positivo y HER2 negativo  
**D** Tamaño Tumoral: pT1 ó pT2 con tamaño < 30 mm  
**D** Afectación Axilar: pN0 ó pN1mi

**B.- CRITERIOS DE RIESGO**  
(DEBEN CUMPLIRSE AL MENOS UN CRITERIO Y UN MÁXIMO DOS)\*

**D** Grado Histológico II \*\*  
**D** Ki67 / MIB1 intermedio (14% a 30%) \*\*\*  
**D** Receptor de Progesterona Negativo/Débil ( < 20% )  
**D** Débil/Moderada expresión de Receptor de Estrógenos [+ / ++ ó 50%]\*\*\*\*

\* La existencia de tres o más criterios se considera de Alto Riesgo y por tanto Criterio de Exclusión para la realización de Test Genómico.

\*\* La presencia de Grado Histológico III es criterio de Alto Riesgo y por tanto Criterio de Exclusión para la realización del Test Genómico.

\*\*\* La presencia de Ki67 alto (>30%) es criterio de Alto Riesgo y por tanto Criterio de Exclusión para la realización de Test Genómico.

\*\*\*\* La presencia de Receptor de Estrógeno Negativo (con independencia del estado del Receptor de Progesterona) se considerará como Alto Riesgo y por tanto Criterio de Exclusión para la realización del Test Genómico.

**ANTES DE REALIZARSE EL TEST GENÓMICO Y BASÁNDOSE EN CRITERIOS CLÁSICOS (CLÍNICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS), EL TRATAMIENTO PROPUESTO PARA LA PACIENTE HUBIERA SIDO:**

(CUMPLIMENTAR ESTE APARTADO DE FORMA OBLIGATORIA)

**D** Solo Hormonoterapia Adyuvante  
**D** Quimioterapia y Hormonoterapia Adyuvante

# PÓSTER

## INFLUENCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA



Universidad de Valladolid  
Facultad de Medicina

**Autora: Julia Rodríguez González**

Alumna de 6º de Medicina de la Facultad de Medicina de Valladolid.

**Tutor: Alvaro María Sanz Rubiales**

Profesor asociado del Departamento de Medicina.

Médico adjunto del Servicio de Oncología Médica del HURH.

11111111.

HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

### INTRODUCCIÓN

En estadios tempranos de tumores RH+, la quimioterapia puede tener escaso beneficio terapéutico, en adición a la terapia hormonal. El estudio de expresión génica presenta un carácter pronóstico y predictivo que cuantifica el riesgo de recurrencia tumoral.

### OBJETIVOS

Describir el perfil de las pacientes con cáncer de mama del HURH a las que se ha realizado un estudio genético.  
Conocer el resultado de los estudios genéticos realizados.  
Conocer si este resultado ha modificado la decisión terapéutica realizada en cada paciente.  
Conocer la supervivencia de los tumores analizados.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de cánceres mamarios sometidos a estudio genético seguidos entre 2015 y 2020 en el HURH.  
Recogida de datos a través de registro de tumores solicitantes de estudio, sobre histología e inmunohistoquímica tumoral y resultados del estudio.  
Aprobación por Comité Ético del Área Oeste de Valladolid.

### CONCLUSIONES

La quimioterapia puede ser poco beneficiosa en estadios tempranos de tumores hormonossensibles. El estudio genético en estos tumores permite calcular el riesgo de recurrencia tumoral. En nuestra experiencia, su resultado modificó el tratamiento adyuvante previsto en un inicio en una de cada tres pacientes. No se produjeron recidivas en el tiempo de seguimiento.

### RESULTADOS

Tabla 4. Número de criterios de riesgo para la solicitud del análisis genético. Se consideran como criterios excluyentes\* la presencia de características de alto riesgo como Ki67 >30%, G3, RE- o 3 o más criterios de riesgo en el tumor.

n=62	Riesgo bajo (n=29)	Riesgo intermedio (n=21)	Riesgo alto (n=12)	Total (n=62)
Número de criterios de riesgo	16 (55)	9 (43)	4 (33)	29 (47)
	13 (45)	12 (57)	4 (33)	29 (47)
	0 (0)	0 (0)	4 (33)	4 (6)
Presencia de criterios excluyentes	1 (3)	1 (5)	5 (24)	7 (11)
Si	26 (97)	20 (95)	8 (76)	55 (89)
No				

Gráfica 1. Porcentaje de las categorías del riesgo obtenidas mediante el estudio genético Prosigna-PAM50, sobre el total de tumores que cumplieron criterios para este estudio.

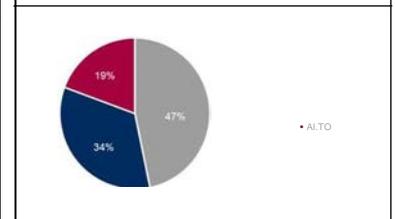
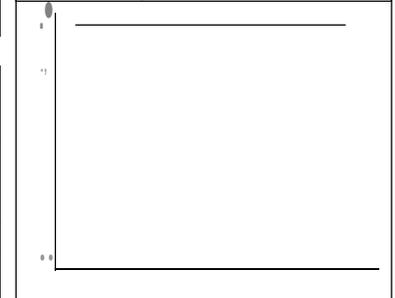


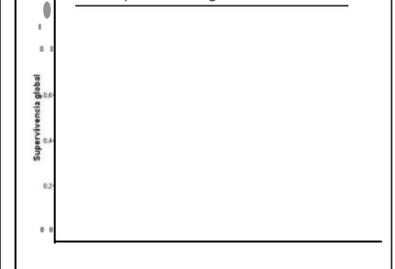
Tabla 7. Variabilidad de la intención de tratamiento. Se recoge en el total el número de tumores que sufrieron cambios entre diferentes momentos.

	Riesgo bajo (n=29)	Riesgo intermedio (n=21)	Riesgo alto (n=12)	Total (n=62)
Cambios tras resultado del estudio				
No consta	2 (7)	4 (19)	4 (33)	10 (16)
HT- HT	18 (62)	6 (29)	2 (17)	26 (42)
QT y HT- QT y HT	0 (0)	3 (14)	4 (33)	7 (11)
HT -> QT y HT	0 (0)	1 (5)	1 (8)	2 (3)
QT y HT- HT	9 (31)	1 (5)	0 (0)	10 (16)
TOTAL: cambios realizados (De HT a QT+HT y de QT+HT a HT)	9 (31)	8 (38)	1 (8)	18 (29)
Cambios en las intenciones tras obtener el estudio genético :I: el tratamiento definitivo				
HT- HT	28 (97)	10 (48)	2 (17)	40 (65)
QT y HT- QT y HT	0 (0)	8 (36)	8 (66)	16 (26)
HT- QT y HT	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
QT y HT- HT	0 (0)	3 (14)	2 (17)	5 (8)
TOTAL: cambios realizados (De HT a QT+HT y de QT+HT a HT)	1 (3)	3 (14)	2 (17)	6 (10)

Gráfica 2.1. Tiempo a recidiva.



Gráfica 2.2. Supervivencia global.



### BIBLIOGRAFIA

- Burstein HJ, Curti H, G, Lohb S, Dubsky P, Ghant M, Poortmans P, Coleoni M, Oenker E, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn HJ, Winer EP, Tourlaimann B; Members of the St Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1541-1557.
- Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, O'Mair N, Schaper B, Ferree S, Liu S, Leung S, Gellss G, Snider J, Vickery T, et al; Mardis ER, Gnani M, Sestak I, Elhs MJ, Perou CM, Bernard PS, Parker JS. De loplment and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. BMC Med Genomics. 2015 Aug 22;8:54.
- Pu M, f,esser K, Oavies SR, Vickery TL, Pittman E, Parker BA, Ellis MJ, Flatt SW, Marinac CR, Nelson SH, Mardis ER, Pierce JP, Natarajan L. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival. Breast Cancer Res Treat. 2020 Jan;179(1):19-7026.