

Comentario CTO.

Clinical & Translational Oncology

Prognostic and predictive factors and genetics analysis on early breast cancer

M. Martín et al. *Clin Transl Oncol* (2009) 11;634-642.

Factores Pronósticos Clínicos y Patológicos

Un factor pronóstico debe ayudar a determinar el riesgo de recaída de una paciente y así determinar si necesita o no tratamiento sistémico tras la cirugía. Para que sea útil, debe ser significativo e independiente, debe ser factible, poderse reproducir y estar disponible.

Los factores pronósticos más importantes hasta ahora podían depender del tumor y de la paciente:

- **Tamaño tumoral:** es un importante factor pronóstico. Algunos estudios, han encontrado tasas de supervivencia global mayores del 95% en pacientes con tumores menores de 2 cm y ganglios negativos.

Para intentar estandarizar al máximo el tamaño tumoral, el Colegio Americano de Patólogos, el Colegio Real de patólogos y la Comisión Europea recomiendan la medición microscópica que debe incluir totalmente el tumor y el componente infiltrante.

- **Afectación ganglionar axilar:** es el factor pronóstico más importante. De hecho, la supervivencia disminuye de un 75% a 10 años en pacientes con axila libre a un 20-30% si hay afectación ganglionar. También es bien conocido que el pronóstico empeora según aumenta el número de ganglios afectados.

Actualmente el debate se centra en el significado de las micrometástasis y de la presencia de células tumorales aisladas. Un problema es la diversidad de conceptos que incluyen estos dos términos en los distintos estudios (metástasis menores de 2mm, metástasis identificadas por técnicas de inmunohistoquímica pero no por hematoxilina-eosina o presencia de células tumorales aisladas).

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer, y a pesar de los avances en el diagnóstico precoz, un tercio de las pacientes presentan en algún momento de la evolución de la enfermedad metástasis, con una mediana de supervivencia de 2 años.

La gran heterogeneidad de este tumor hace difícil predecir de forma fiable si las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz necesitarían o no quimioterapia adyuvante utilizando los factores pronósticos convencionales. En este artículo se describen los principales factores pronósticos clásicos y de nueva aparición que condicionan el plantear tratamiento adyuvante.

En los últimos años, se están desarrollando nuevos factores pronósticos moleculares, basados en agrupar tumores según su perfil de expresión genética.

Aproximadamente un tercio de las pacientes con cáncer de mama estadio precoz recibirían tratamiento a pesar de tener un pronóstico excelente, según la nueva clasificación, mientras que otro tercio, con buen pronóstico según la clasificación clásica, no tendrían tan buen pronóstico si nos basamos en los perfiles genéticos.

El estudio MIRROR, un estudio de cohortes retrospectivo, mostró que la presencia de micrometástasis y/o células tumorales aisladas era un factor pronóstico negativo para la supervivencia libre de progresión en pacientes que no habían recibido quimioterapia adyuvante. Estos resultados deberían confirmarse con estudios prospectivos bien diseñados.

- **Grado histológico:** continúa siendo un factor pronóstico importante, sobre todo si asocia con otros. El gran inconveniente, es la escasa concordancia entre los patólogos. A pesar de todo se recomienda su evaluación rutinaria.

Un problema adicional es el elevado número de casos clasificados como grado 2 (30-60%) que ofrece escasa información a la hora de tomar decisiones, ya que implica un riesgo intermedio de recaída.

- **Invasión linfovascular:** la invasión vascular peritumoral es un factor pronóstico adverso en pacientes con ganglios negativos. En pacientes con menos de tres ganglios afectados su presencia tiene un valor pronóstico dudoso pero debe reportarse siempre.
- **Receptores hormonales:** son un importante factor pronóstico y además el factor predictivo por excelencia. Los niveles de ambos receptores están inversamente relacionados con la proliferación tumoral.

El problema estriba en los métodos para determinar los receptores hormonales. La mayoría de los hospitales usan técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), que tienen cierto grado de subjetividad.

Muchas veces esta técnica es insuficiente, sobre todo considerando las implicaciones que tiene el grado de positividad de los receptores tumorales a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante.

Es necesario progresar en el estudio de los receptores hormonales mejorando y estandarizando las técnicas de IHQ para optimizar este factor pronóstico y predictivo.

- **Edad de la paciente:** las mujeres jóvenes tienen peor pronóstico que las de más edad. En comparación con las pacientes con edades comprendidas entre 44-49 años, las del rango 40-44 tienen un aumento del riesgo de mortalidad del 1.12, para las de edad comprendida entre 35-39 años el riesgo aumenta 1.4 y para aquellas por debajo de los 35 años el riesgo aumenta 2.18.

- **Sobreexpresión de HER2:** aparece en un 15-25% de los casos y se asocia con un comportamiento más agresivo del tumor y una menor supervivencia. Es un factor predictivo de respuesta fundamental. El objeto de discusión es el método usado para su determinación ya que se estima que aproximadamente un 20% de los estudios de HER2 son incorrectos. En una revisión esponsorizada por ASCO y el Colegio de Patólogos Americano, se analiza el problema y se recomiendan ciertas medidas para el correcto estudio del HER2 tanto con técnicas de IHQ como de FISH.

- **Otros factores pronósticos:** un índice de proliferación tumoral alto, se asocia a un peor pronóstico. La invasión vascular y linfática también da información pronóstica. De los marcadores relacionados con la angiogénesis, VEGF tiene valor pronóstico en sí mismo.

Análisis del Perfil Genético

Con los factores clínico-patológicos clásicos, 3 de cada 4 pacientes pueden ser clasificadas como estadio II y en la práctica clínica, la mayoría recibirán quimioterapia adyuvante, sin clara evidencia de la necesidad de la misma.

El estudio de la biología molecular del cáncer de mama con técnicas de microarrays, ha iniciado un cambio en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Dos grupos, uno en USA (Perou et al) y otro en Holanda (van't Veer et al) han establecido una nueva clasificación del cáncer de mama basada en el perfil genético individual de cada tumor.

Hasta ahora, se han comercializado 2 tests de perfil genéticos, Oncotype DX™ (desarrollado por el grupo americano) y MammaPrint™ (desarrollado por el grupo holandés).

Oncotype DX™ ha sido diseñado usando genes previamente conocidos como implicados en el pronóstico del cáncer de mama. Están agrupados 16 genes con implicaciones pronósticas individuales establecidas en estudios previos.

Ha sido validado en 4 estudios, sin embargo en ninguno se comparaba en la misma población el pronóstico como tasa de recurrencia predicha por el perfil genético y los factores pronósticos convencionales.

MammaPrint™ se ha desarrollado a partir del estudio ciego del genoma de tumores de pacientes, algunas largas supervivientes frente a otras con similares características tumorales pero una peor evolución de la enfermedad. Los genes asociados a las pacientes, eran la mayoría desconocidos, de forma que al final se obtuvo una plataforma basada en el estudio de la expresión de 70 genes.

Los estudios posteriores de validación han confirmado la capacidad de discriminación pronóstica hasta tal punto que la FDA ha aprobado MammaPrint™ para su uso clínico.

Otra diferencia entre ambos sistemas es que MammaPrint™ sólo distingue entre tumores de buen y mal pronóstico mientras que Oncotype DX™ lo hace entre tumores de pronóstico bueno, intermedio y malo.

El grupo que desarrolló MammaPrint™ validó sus resultados gracias al largo seguimiento de las pacientes cuyos genes estudió.

Actualmente, se están llevando a cabo dos estudios prospectivos randomizados para conseguir la introducción definitiva de la tecnología de las firmas genéticas en la práctica clínica (MINDACT y TAILORX).

Conclusiones

Los factores pronósticos clínico-patológicos convencionales no son suficientes en muchos casos para establecer un pronóstico exacto de las pacientes, y esto implica el sobretratamiento en muchas ocasiones. La nueva clasificación molecular basada en el análisis del perfil genético de los tumores, puede ayudar a discriminar aún más entre pacientes de buen y mal pronóstico para ayudar a la toma de decisiones sobre tratamiento sistémico o no tras la cirugía.

MammaPrint™ se ha mostrado como el mejor test genético aunque todavía debe confirmar sus resultados en estudios prospectivos. Actualmente las mujeres candidatas a la aplicación de estos tests son pacientes con estadios precoces, ganglios negativos, receptores hormonales positivos y HER2 negativo.