

Score IHC 4 + C y riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama

Gabriela Danna,* Andrea Levin,** Vanessa Lías,* Raúl Schwam,** Alba Gómez***

RESUMEN

Introducción

Las plataformas genéticas estiman el riesgo de recurrencia (RR) en cáncer de mama. La más utilizada es Oncotype DX.

Una herramienta de bajo costo es IHC 4 + C que proporciona información pronóstica sobre el RR a distancia similar a Oncotype DX®.

Objetivo

Evaluar riesgo de recurrencia local y a distancia según IHC 4 + C.

Material y método

La población accesible estuvo constituida por 61 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, a las que se le aplicó el score y se evaluó RR.

Resultados

El 64% de las pacientes tuvieron bajo RR. 7 pacientes (12%) presentaron recidiva.

De las pacientes del grupo que recibió quimioterapia (Q1), 5 (31%) tenían alto RR según IHC 4 + C.

Del grupo que no recibió quimioterapia (Q2), solo 6 (13%) presentaban alto RR ($p=0,08$).

*Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Sra. de las Mercedes, Tucumán

** Consultorio Privado de Mastología, San Miguel de Tucumán

***Servicio de Anatomía Patológica, PatLab

Correo electrónico de contacto:
gabrieldanna@gmail.com

De las pacientes con bajo riesgo según IHC 4 + c, solo 1 (3%) tuvo recidiva ($p=0,015$).

Conclusiones

En este trabajo se encontró asociación estadísticamente significativa entre RR por IHC 4 + c y tasa de recurrencia.

El IHC 4 + c podría ayudar en la toma de decisiones en aquellas pacientes en las cuales no está claro si se beneficiarán con el uso de la quimioterapia.

Palabras claves

IHC 4 + c. Riesgo de recurrencia. Endocrinoterapia.

SUMMARY

Introduction

Genetic platforms estimate the risk of recurrence (RR) in breast cancer. The most used is Oncotype DX. A low-cost tool is IHC 4 + c that provides prognostic information about RR remotely similar to Oncotype DX®.

Objective

To evaluate the risk of local and distant recurrence according to IHC 4 + c.

Materials and method

The accessible population consisted of 61 clinical histories of patients with breast cancer with positive hormone receptors, to whom the score was applied and RR was evaluated.

Results

64% of the patients had low RR. 7 (12%) had recurrence.

The group who receiving chemotherapy (Q1), 5 (31%) had high RR according to IHC 4 + c.

The group that did not receive chemotherapy (Q2), only 6 (13%) had high RR $p = 0.08$.

The patients with low risk according to IHC 4 + c, only 1 (3%) had recurrence ($p = 0.015$).

Conclusions

This study found a statistically significant association between RR by IHC 4 + c and recurrence rate.

The IHC 4 + c could help in decision-making in those patients in whom it is not clear if they will benefit from the use of chemotherapy

Key words

IHC 4 + c. Risk of recurrence. Endocrine therapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más común en mujeres en todo el mundo y es la principal causa de muerte por cáncer en la población femenina.¹ En el año 2012 su incidencia a nivel mundial fue de 25/100.000 habitantes y la mortalidad de 14/100.000 habitantes. En Argentina hay 19.386 nuevos casos por año, con 5.690 muertes anuales en hombres y mujeres por esta causa. La tasa de incidencia es de 71,2/100.000 habitantes y la tasa de mortalidad es de 17,7/100.000 habitantes. Se estima que 1 de cada 8 mujeres de 80 años padecerá este cáncer.² En la región del NOA, representa el de mayor frecuencia como causa de muerte por cáncer entre las mujeres (14,9/100.000 habitantes).²

El cáncer de mama representa un grupo heterogéneo de enfermedades y el perfil molecular permitió estratificarlo en categorías de riesgo para optimizar las opciones terapéuticas y mejorar los resultados clínicos.³ Actualmente, se emplean cuatro biomarcadores: Receptores de Estrógeno (RE), Receptores de Progesterona (RP), Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (HER 2) y Ki 67. Sobre la base de los resultados de estos biomarcadores, se realiza la clasificación molecular para categorizar la enfermedad en distintos grupos con implicaciones pronósticas y terapéuticas.⁴ Teniendo en cuenta estas consideraciones, definiremos las categorías moleculares en los siguientes subtipos por inmunohistoquímica: Luminal A, Luminal B, HER 2 y Símil Basal (este último es el más frecuente de los Triple Negativos).⁵

Con el advenimiento de los métodos diagnósticos de *screening*, un gran número de tumores con RE positivos diagnosticados tempranamente son de buen pronóstico. Sin embargo, los marcadores actuales no permiten

predecir con exactitud la probabilidad de recurrencia y se necesitan mejoras para identificar a aquellas mujeres que tienen un riesgo relativamente bajo para evitar de forma segura la quimioterapia adyuvante y sus efectos adversos.⁶

Los factores pronósticos de recurrencia a distancia del cáncer de mama independientemente del tratamiento son las características clínico-patológicas como el tamaño, el grado tumoral y el número de ganglios linfáticos axilares con metástasis.⁷

Los factores predictivos que identifican un beneficio de terapias específicas incluyen la expresión del RE y del RP que individualizan a las pacientes que se benefician de la terapia endocrina adyuvante⁸ y la sobreexpresión del (HER 2)⁹ que identifica a las pacientes que se benefician de la terapia dirigida con HER 2 adyuvante.

La quimioterapia reduce el riesgo de recurrencia (RR), incluso en las pacientes con ganglios axilares negativos que tienen un menor riesgo de recidiva.¹⁰ El uso generalizado del tratamiento adyuvante sistémico ha contribuido a la disminución de la mortalidad por cáncer de mama en los Estados Unidos y otras naciones industrializadas.¹¹ En 2014, más de 100.000 mujeres en los Estados Unidos recibieron un diagnóstico de cáncer de mama con RE positivos sin metástasis en los ganglios linfáticos axilares.¹² Aproximadamente 85% de estas mujeres estarán libres de recurrencia a los 10 años con terapia adyuvante endocrina sola, y la adición de quimioterapia conduce a un beneficio absoluto en la tasa de sobrevida libre de enfermedad (SLE) de solamente 5%.^{13, 14} Es decir, muchas pacientes con cáncer de mama RE positivos serían tratadas excesivamente con quimioterapia, ya que la mayoría responderían adecuadamente tratadas con endocrinoterapia sola.¹⁵

Las plataformas genómicas proveen información pronóstica obtenida por la evaluación de la expresión del genoma tumoral y estiman el RR de cáncer de mama con receptores hormonales positivos en estadios tempranos. Pueden cambiar la recomendación de tratamiento adyuvante en el 25 al 30% de los casos. Su utilización se ha asociado con una disminución del uso de quimioterapia adyuvante.⁴

El ensayo multigénico más ampliamente utilizado para identificar pacientes con potencial beneficio para el uso de quimioterapia es una plataforma de 21 genes comercializada bajo el nombre de Oncotype DX®. Dichos genes fueron seleccionados a partir de la correlación entre 250 genes en tres ensayos clínicos que agruparon a 447 pacientes.¹⁶ La validación clínica de esta herramienta incluyó los ensayos NSABP B-14 y NSABP B-20, donde se compararon pacientes tratadas con tamoxifeno y con tamoxifeno más CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo). Un score de recurrencia alto se asocia con una peor sobrevida y un beneficio del uso de CMF.¹⁷

Oncotype Dx[®] proporcionó información pronóstica con respecto a la recurrencia a distancia a 10 años, más allá de la obtenida a partir de los factores clínicos clásicos (edad, estado nodal, tamaño del tumor, grado, tratamiento aleatorizado) en 1.231 pacientes con cáncer de mama primario RE positivo que no recibieron quimioterapia en el Arimidex, Tamoxifen, solos o en combinación (ATAC) y que fueron aleatoriamente asignadas a anastrozol o tamoxifeno.¹⁸

El éxito del *score* de recurrencia de Oncotype DX[®] plantea, a su vez, nuevos desafíos de índole económico y logístico.¹⁹ Se debe tener muy especialmente en cuenta que todos estos test genómicos son excesivamente onerosos en nuestro medio, aunque también es una realidad que realizarlos en casos determinados puede llegar a ser costo-efectivo al evitar quimioterapias innecesarias.

Para simplificar la determinación de factores pronósticos y predictivos basados en el análisis de tejidos tumorales además de reducir sus costos, se ha intentado desarrollar herramientas equivalentes basadas en determinaciones inmunohistoquímicas (IHC). Las ventajas de los *scores* inmunohistoquímicos son su economicidad y el hecho de que el análisis se realiza exclusivamente sobre las células tumorales, evitando la contaminación por células estromales no tumorales.²⁰

Una herramienta de bajo costo es el *score* Inmunohistoquímica 4 (IHC 4) que mide los niveles de RE, RP, HER 2 y Ki- 67. Cuzick y col.²¹ desarrollaron un puntaje pronóstico global que combina la puntuación de IHC 4 y el *score* clínico (C), que proporciona información pronóstica sobre el RR a distancia similar a la proporcionada por Oncotype DX[®]. El C se basa en parámetros clínicos tales como tamaño del tumor, grado tumoral, estado de los ganglios linfáticos axilares, edad y tratamiento endócrino. Este modelo pronóstico fue desarrollado a partir de los datos de ATAC²² y validado en otra cohorte (“Grupo de Nottingham”).²¹ Por lo tanto, la puntuación de IHC 4 + C es aplicable a las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivos.

IHC 4 + C es más sencillo y menos oneroso que Oncotype DX[®], ya que puede calcularse a partir de parámetros de la práctica clínica rutinaria. A diferencia de la puntuación IHC 4 + C, Oncotype DX[®] no tiene en cuenta los factores de riesgo clínicos.²³

En la actualidad, en la Argentina, se ha comenzado a implementar la utilización de Oncotype DX[®] en casos seleccionados. Sin embargo, no existe en nuestro país experiencia en la realización del *score* IHC 4 + C.

OBJETIVO

1. Evaluar las características de las pacientes en la población accesible en cuanto a: edad, características clínico-patológicas y tratamiento recibido.
2. Evaluar el porcentaje de pacientes de la población accesible con recidiva según el estadio, compromiso ganglionar y si recibió quimioterapia o no.
3. Evaluar y comparar el valor del *score* IHC 4 + c entre dos grupos de pacientes según tratamiento con quimioterapia adyuvante y compromiso ganglionar en la población accesible.
4. Evaluar el riesgo de recurrencia local y a distancia según *score* IHC 4 + c en la población accesible.

MATERIAL Y MÉTODO

El diseño metodológico fue exploratorio, descriptivo, de corte transversal, y comparativo.

La población bajo estudio estuvo compuesta por 190 historias clínicas de pacientes codificadas que asistieron al consultorio privado de un mastólogo del medio de reconocido prestigio en la especialidad, durante el período 2010-2012.

La población accesible estuvo constituida por 61 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos con receptores hormonales positivos, HER 2 negativo y ganglios linfáticos axilares sin compromiso metastásico (ganglios negativos), N₁ (1-3 ganglios linfáticos axilares que contienen macrometástasis –depósito >2 mm–), N₄+ (más de 4 ganglios linfáticos con macrometástasis) y que se habían sometido a una cirugía para extirpar el tumor de mama, con márgenes quirúrgicos libres de tumor, con estudio inmunohistoquímico completo.

Las pacientes con ganglios linfáticos axilares que contenían micrometástasis fueron clasificadas como ganglios negativos. HER 2 negativo se definió como HER 2 0 o 1+ en la tinción con IHC o IHC 2+, e hibridación *in situ* cromogénica o de fluorescencia (CISH o FISH) negativa. Se incluyeron mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

El procesamiento de inmunohistoquímica se realizó por técnica automatizada con Sistema Ventana Benchmark. El sistema de detección fue ultraview (Ventana) y revelado con DAB. Se utilizaron testigos de antigenicidad conocida. Se realizó determinación con anticuerpos monoclonales para receptores de estrógeno (SP1 Ventana), receptores de progesterona (1E2 Ventana), HER 2/neu (4B5 Ventana) y Ki67 (30-9 Ventana), y se cla-

sificó a los tumores de acuerdo con su tipo molecular, en concordancia con los criterios establecidos por la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio de Patólogos Americanos. Para el cálculo de H score, los vidrios de patología fueron revisados nuevamente por una patóloga de reconocido prestigio en nuestro medio, ya que en los informes no se encontraba dicha información.

Se excluyeron a:

- pacientes mayores de 75 años;
- mujeres con estadificación axilar incompleta o sin estadificación axilar;
- mujeres con cáncer de mama bilateral;
- pacientes que recibieron terapia neoadyuvante;
- pacientes con información de inmunohistoquímica incompleta.

Con las 61 pacientes se conformaron dos grupos: el primer grupo (Q1) con 16 pacientes que recibieron quimioterapia; y el segundo (Q2) con 45 pacientes que no recibieron quimioterapia.

VARIABLES

Las variables que se estudiaron fueron las siguientes:

1. *Estado menopáusico*. Se definió como posmenopáusicas a: mujeres de 60 años o más; mujeres de 50 en amenorrea durante 12 meses en ausencia de histerectomía o dispositivo anticonceptivo intrauterino (DIU) o terapia endocrina; mujeres que habían sido sometidas a ooforectomía bilateral; mujeres de 50 a 59 años de edad cuyo estado menopáusico fue indeterminado, o con histerectomía o DIU, o en quienes había evidencia bioquímica (FSH elevada y estradiol suprimido) de la menopausia. Para la confección de score, se les asignará 0 a las pacientes premenopáusicas y 1 a las posmenopáusicas.
2. *Tamaño tumoral*. Medida máxima del componente invasivo del tumor primario en la muestra de anatomía patológica. Se consignaron en mm las medidas antropométricas correspondientes al diámetro mayor (DM) y menor (Dm) del tumor. Se seleccionó DM como indicador del tamaño tumoral. Se consideró: 1 al $DM \leq 10$ mm; 2 al $10 < DM \leq 20$ mm; 3 al $20 < DM \leq 30$ mm.
3. *Grado tumoral*. Es un factor pronóstico del cáncer de mama. Reúne una serie de rasgos histológicos que se correlacionan con el potencial de agresividad de un tumor. El sistema de gradación usado con más

frecuencia es Nottingham Histologic Score (también llamado Scarff-Bloom-Richardson), que combina pleomorfismo nuclear, diferenciación tubular y número de mitosis. De acuerdo con este score, los tumores se clasifican en tres grupos:

Grado 1: Tumor bien diferenciado. Si suma 3 a 5.

Grado 2: Tumor moderadamente diferenciado. Si suma 6 o 7.

Grado 3: Tumor pobremente diferenciado. Si suma 8 o 9. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Grado tumoral según sistema de gradación Nottingham Histologic Score

Criterios	Puntaje	Puntaje	Puntaje
	1	2	3
Diferenciación tubular	>75%	≤75≥10%	≤10%
Número de Mitosis	0 a 5	5 a 10	>10
Pleomorfismo nuclear	1	2	3

4. *Estadios*. Extensión del carcinoma de mama. Se define el estadio de acuerdo con el tamaño tumoral (T), el estado ganglionar (N) y la extensión a distancia (M). Se consignó del modo siguiente (véase Cuadro 2):

Tis medida del componente neoplásico *in situ*

T1 Tumor ≤2 cm

T2 Tumor > 2 cm ≤5 cm

T3 Tumor > 5 cm

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos); la invasión de la dermis solamente no califica como T4.

Nx: Ganglios regionales indeterminados (removidos previamente o no extirpados)

No: Ganglios axilares sin metástasis

N1mi: Micrometástasis (> 0,2 mm o más de 200 células, pero ≤ 2mm)

N1a: Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares, que incluye al menos una de 2 mm

N2: Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares, que incluye al menos una de 2 mm

N3: Metástasis en 10 o más ganglios axilares

M0: Ausencia de metástasis

M1: Metástasis a distancia, > 0,2 mm.

Cuadro 2. Estadio tumoral

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	pN1mi	M0
	T1	pN1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

5. *Estado de los ganglios axilares.* Presencia o no de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. Se consignó como:

N_0 : Ausencia de ganglios metastásicos en la axila. También se consideraron como N_0 a los ganglios que presentan micrometástasis o a aquellos que presentan células tumorales aisladas.

N_{1-3} : Presencia de metástasis en 1, 2 o 3 ganglios axilares.

N_{4+} : Presencia de metástasis en más de 4 ganglios.

Para la confección del *score* se asigna 0 a la ausencia de la variable y 1 a la presencia de la misma.}

6. *Receptores de Estrógeno (RE).* Porcentaje de células e intensidad con que se tiñen las células tumorales que poseen dicho receptor. Se considera positivo un receptor que marca 1% o más de la celularidad neoplásica. Para la confección del IHC 4 + c se utilizó la variable ER_{10} que se obtuvo dividiendo el puntaje H en 30 para obtener una variable con un rango de 0 a 10. Se define como *H-score* el porcentaje de células que tiñen débilmente más dos veces el porcentaje de células que tiñen moderadamente más tres veces el porcentaje de células con tinción fuerte.

7. *Receptores de Progesterona (RP).* Porcentaje de células e intensidad con que se tiñen las células tumorales que poseen dicho receptor. Se considera positivo un receptor que marca 1% o más de la celularidad neoplásica. Para la confección del IHC 4 + c se utilizará la variable PgR que se cuantificó por el porcentaje de las células que se tiñeron de forma positiva, y esto se dividió por 10 para obtener una variable entre 0 y 10 (PgR10).

8. *Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (HER 2).* Es un oncogén que codifica para un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa homóloga al receptor de crecimiento epidérmico (EGFR). Su sobreexpresión incrementa su agresividad biológica y se asocia a una menor sobrevida libre de tumor y menor sobrevida global. Para la confección de IHC 4 + c se consigna como HER 2 positivo (IHC 3+ o IHC 2+ y CISH o FISH positivo) y HER 2 negativo (IHC 0 o 1+ o 2+ y CISH o FISH negativo).

9. *Ki67. Índice de proliferación celular maligna expresado en porcentaje.* Valor de corte igual a 14%. Se considera alto si es mayor o igual a 14 y bajo si es menor que 14. Para la confección de IHC 4 + c se cuantificó como el porcentaje de células teñidas, utilizando el anticuerpo MIB1. Como se describió en los métodos publicados para evaluar IHC4 en la cohorte de validación independiente,²¹ también se multiplicó Ki67 por 0,4 para escalar por la diferencia en la puntuación técnica. Esto se debe a que los puntajes Ki67 son en promedio 2,5 veces más alto con la lectura manual que con el método de análisis de imágenes de donde se deriva este algoritmo.

10. Fórmula para el cálculo del *score* IHC 4 + C:

$$\text{IHC 4} = 94,7 \times \{-0,100 \text{ER10} - 0,079 \text{PgR10} \\ + 0,586 \text{HER 2} + 0,240 \ln(1 + 10 \times \text{Ki67})\} \\ /$$

$$\text{clinical score} = 100 \times \{0,417 \text{N}_{1-3} + 1,566 \text{N}_{4+} \\ + 0,930 (0,497 \text{T}_{1-2} + 0,882 \text{T}_{2-3} + 1,838 \text{T}_{\geq 3} + 0,559 \text{Gr}_2 \\ + 0,970 \text{Gr}_3 + 0,130 \text{Age}_{\geq 65} - 0,149 \text{Ana})\}$$

En el *Clinical score* se asignará 0 o 1 a la ausencia o presencia de la variable, respectivamente.

11. *Riesgo de recurrencia (RR)*: es la probabilidad de que ocurra una segunda manifestación del cáncer de mama luego del tratamiento inicial. Puede ser:

- Local: Nueva aparición del cáncer de mama en el sitio primario, en la pared torácica, incisión o colgajos cutáneos
- Regional: Nueva manifestación del cáncer de mama en los ganglios linfáticos regionales homolaterales, como los ganglios axilares, mamaris internos, de Rotters o supraclaviculares
- A distancia: Aparición de la enfermedad a distancia, esqueleto, pulmones, hígado o cualquier localización fuera del territorio locorreional con o sin asociación a esta.

Los pacientes fueron categorizados como de bajo riesgo (<1,183), riesgo intermedio (>1,183<1,909) o alto riesgo (> 1,909).²¹ Estos puntos de corte se correlacionan con un riesgo de recurrencia a 10 años de menos del 10%, del 10 al 20% y de más del 20%, respectivamente.²⁴

Consideraciones éticas

Se aseguró el anonimato de las pacientes y la confidencialidad de los datos, con autorización previa del médico tratante.

Análisis estadístico

Se aplicaron técnicas del análisis exploratorio de datos uni y bivariados; se emplearon distribuciones porcentuales y gráficos.

Para la comparación se empleó el test "T" y para el análisis de asociación el test χ^2 (Chi-cuadrado) al 5% de significación.

Tabla I. Estado menopáusico, tiempo de seguimiento, recidiva

Estado menopáusico	Tiempo de seguimiento		Recidiva	
	N°	%	Años	N° %
Premenopáusica	9	15%	Mínimo	5 7 12%
Postmenopáusica	52	85%	Máximo	8
			Promedio	6,1

Tabla II. Factores anátomo-patológicos

Tamaño Tumoral (TT)			Grado Tumoral			Compromiso Ganglionar		
Rango	N°	%	Grado	N°	%	N° de ganglios	N	%
TT<10	21	34%	1	17	28%	N0	44	72%
10≤TT<20	22	36%	2	36	60%	N1-3	13	21%
20≤TT<30	11	18%	3	8	13%	N4+	4	7%
TT>30	7	12%						
	RE		RP			Ki 67		
% células teñidas (H score)	N°	%	% células teñidas	N°	%		N°	%
<99	18	29%	<5	9	15%	<10	38	62%
>99<200	20	33%	>5<39	12	20%	>10<20	15	25%
>200	23	38%	>39<80	12	20%	>20	8	13%
			>80	28	45%			

Tabla III. Tratamiento

Cirugía	Quimioterapia		Tratamiento hormonal			
Tipo	N°	%	N°	%	N°	%
Conservadora	53	86%	Sí	16 26%	Tamoxifeno	58 95%
Mastectomía	8	14%	No	45 74%	Anastrozol	3 5%

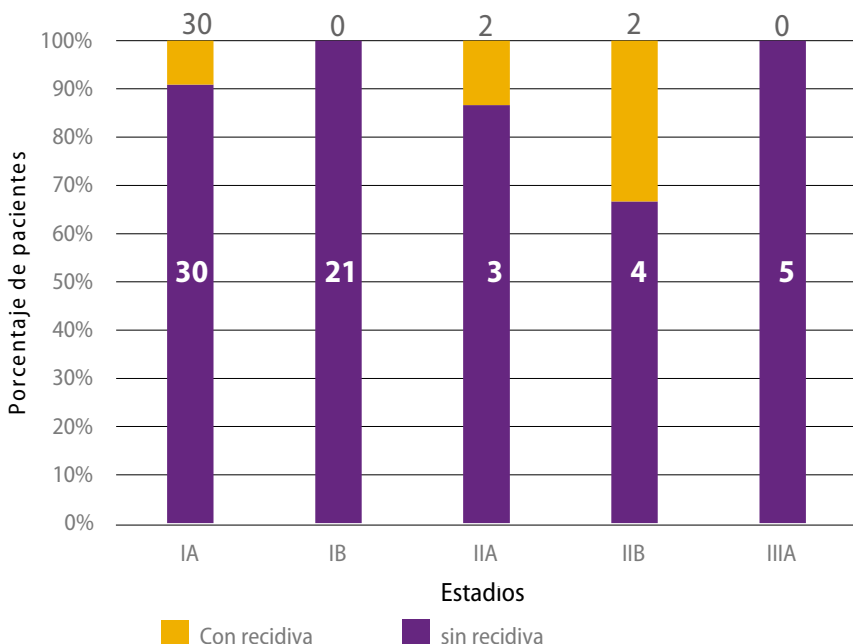
RESULTADOS

La población accesible estaba compuesta por 85% de pacientes posmenopáusicas y 15% de premenopáusicas. El tiempo de seguimiento promedio fue de 6,1 años. Solo 7 (12%) presentaron recidiva, 3 loco-regionales y 4 a distancia, con una sobrevida global (SG) del 95% y una SLE del 88%. El 100% de las pacientes que tuvieron recidiva eran posmenopáusicas. (Tabla I)

En cuanto al tamaño tumoral, el 70% de las pacientes tenían tumores inferiores a 20 mm (pT 1-2). El 21% presentó de 1 a 3 ganglios metastásicos y el 7% 4 o más ganglios metastásicos. En un 38% se encontró un H score >200 y 45% RP >80%. El 62% de la población accesible presentó Ki 67 < 10. (Tabla II)

El 86% de las pacientes fue tratado con cirugía conservadora y solo el 26% recibió quimioterapia adyuvante. El 95% recibió tamoxifeno. (Tabla III)

Gráfico 1. Distribución porcentual de pacientes con y sin recidiva discriminadas por estadio de cáncer de mama



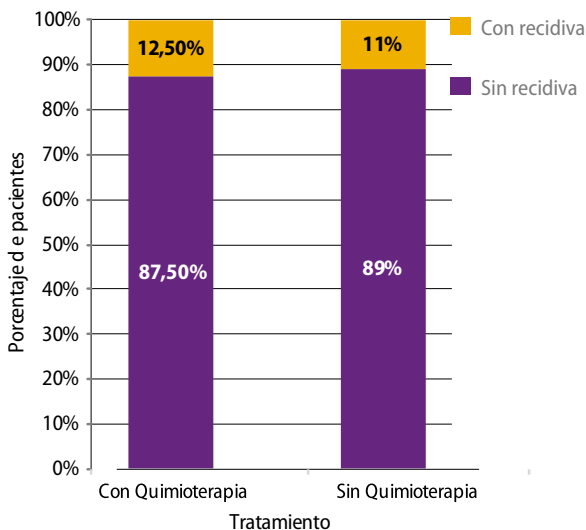
De las 7 pacientes con recidiva, 3 tenían Estadio IA, 2 Estadio IIA y 2 Estadio IIB. La asociación entre estas variables fue no significativa; $p=0,4$; sin embargo, el coeficiente de contingencia fue de $0,2$ ($p=0,4$). (Gráfico 1)

El porcentaje de recidiva fue bajo en ambos grupos (Q1 12,5% vs Q2 11%) ($p=0,81$), no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. (Gráfico 2)

Las pacientes que no tuvieron compromiso ganglionar presentaron 11% de recidiva, mientras que las que tenían 1 a 3 ganglios metastásicos tuvieron 15% de recidiva. No presentaron recidiva durante el tiempo de seguimiento las pacientes con 4 o más ganglios metastásicos ($p=0,7$). (Gráfico 3)

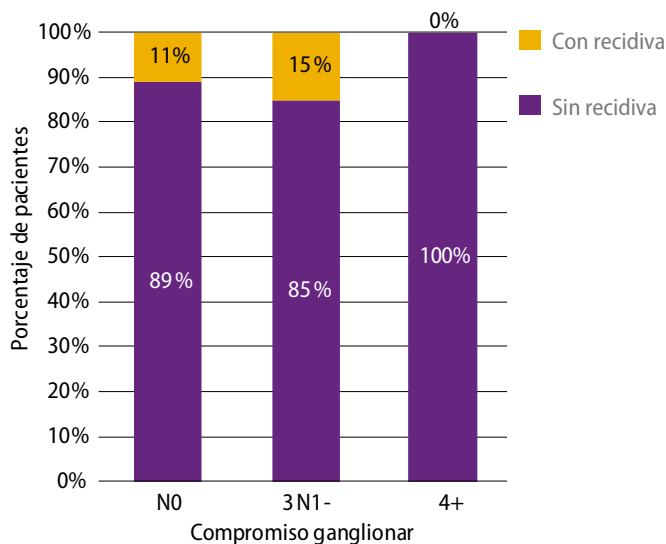
Fuente: Historias clínicas del Consultorio Privado del Dr. Schwam.
Sin asociación significativa (Test χ^2 ; $p=0,4$)

Gráfico 2. Distribución porcentual de las pacientes según tratamiento quimioterápico adyuvante



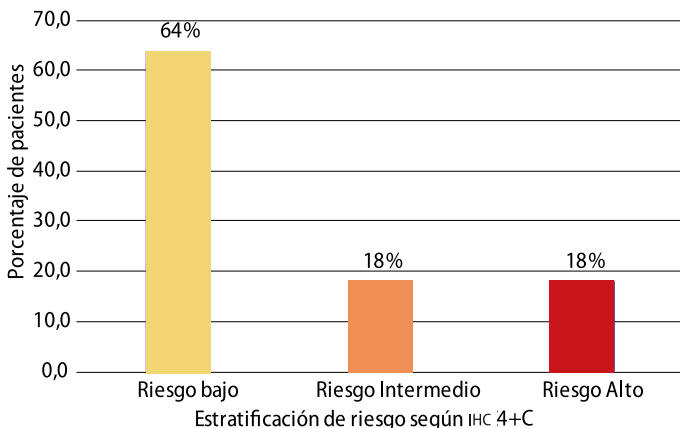
Fuente: Historias clínicas del Consultorio Privado del Dr. Schwam.
Sin asociación significativa (Test χ^2 ; $p=0,81$)

Gráfico 3. Distribución porcentual de recidiva según compromiso ganglionar



Fuente: Historias clínicas del Consultorio Privado del Dr. Schwam.
Sin asociación significativa (Test χ^2 ; $p=0,7$)

Gráfico 4: Distribución porcentual de las pacientes según estratificación de riesgo por IHC 4 + c



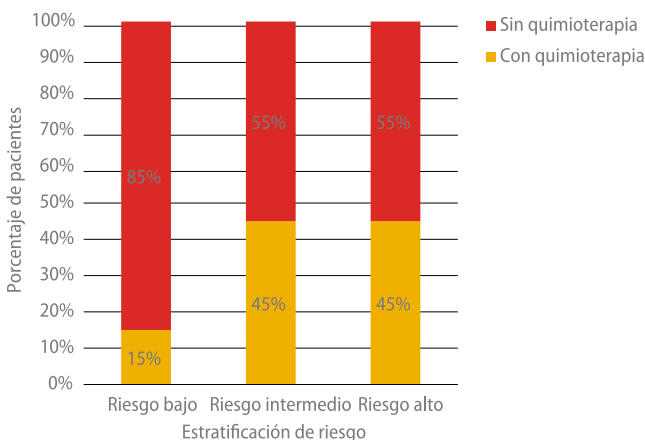
Fuente: Historias clínicas del Consultorio Privado del Dr. Schwam.

Según el score IHC 4 + c, el 82% de las pacientes tenía riesgo de recidiva bajo (64%) o intermedio (18%) y un 18% riesgo alto. (Gráfico 4)

De las pacientes de bajo riesgo, el 85% (33) no recibió quimioterapia. Un poco más de la mitad de las pacientes con alto riesgo (55%) recibieron quimioterapia, con una asociación de ambas variables estadísticamente significativa. (Gráfico 5)

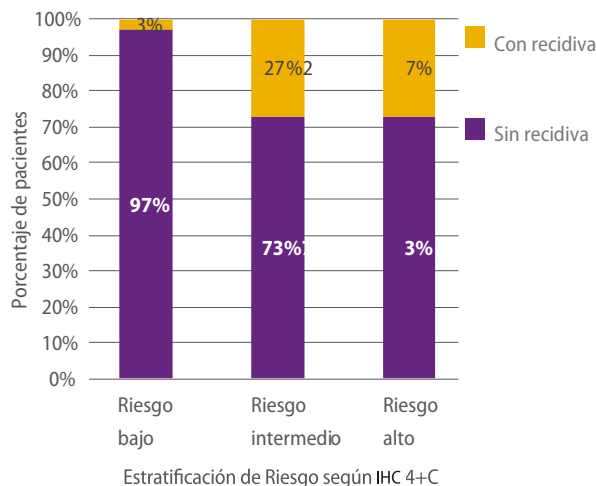
De las pacientes con bajo riesgo según IHC 4 + c, solo 1 (3%) tuvo recidiva, del grupo de riesgo intermedio y alto riesgo la tuvieron 3 (27%) en cada grupo. (Gráfico 6)

Gráfico 5. Asociación entre Riesgo de Recidiva según IHC 4 + c y quimioterapia



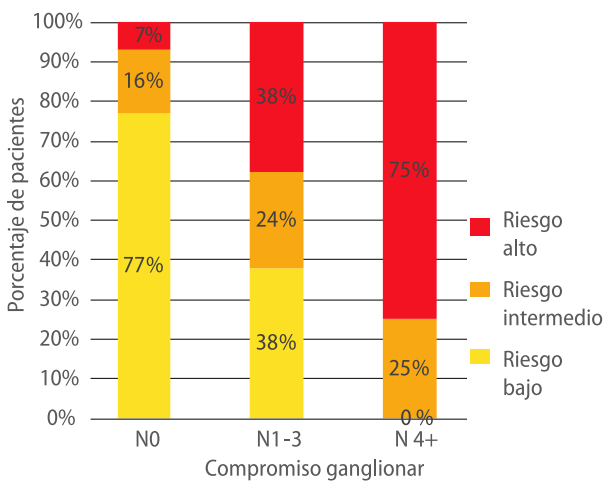
Fuente: Historias clínicas del Consultorio Privado del Dr. Schwam.
Con asociación significativa (Test c2; p= 0,037)

Gráfico 6. Asociación entre Recurrencia y Riesgo de Recurrencia según score IHC 4 + c



Fuente: Historias clínicas del Consultorio Privado del Dr. Schwam.
Con asociación significativa (Test c2; p= 0,015; Coeficiente de Contingencia =0,4)

Gráfico 7. Asociación entre Recurrencia y compromiso ganglionar según score IHC 4 + c



Fuente: Historias clínicas del Consultorio Privado del Dr. Schwam.
Con asociación significativa (Test c_2 ; $p=0,001$; Coeficiente de Contingencia = 0,5)

En las pacientes sin compromiso ganglionar metastásico, solo 3 (7%) presentaron alto riesgo de recurrencia según IHC 4 + c. En las pacientes con N1-3, 38% presentó alto riesgo. En las pacientes N4+, el 75% presentó alto riesgo. (Gráfico 7)

Discusión

El IHC 4 + c podría ayudar en la toma de decisiones en aquellas pacientes en las cuales no está claro si se beneficiarán con el uso de la quimioterapia.

IHC 4 + c se correlaciona razonablemente con Oncotype Dx, con una concordancia global del 72%²¹ – 76%.²⁰

Stephen y col. en 2014 mostraron que en una población tratada con endocrinoterapia del ensayo TEAM, el IHC4 proporcionó información pronóstica más fuerte en comparación con Mammostrat®. Este es un ensayo inmunohistoquímico que combina información de perfiles de expresión génica con tecnología convencional IHC para el diseño de cinco biomarcadores: SLC7A5, HTF9C, P53, NDRG1 y CEACAM5 15,16. En un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos RE positivos, Mammostrat® se asoció significativamente con SLE y SG y era independiente de factores de riesgo clínico y patológico estándar.²⁴

IHC4 y Mammostrat son fuertes predictores de pronóstico para recurrencia a distancia, pero esto se limita a los primeros 5 años después del diagnóstico. El efecto pronóstico de IHC4 y la puntuación de Mammostrat en Recurrencia a distancia disminuyó al aumentar el seguimiento.²⁵

Según muestran Barton y col, en un análisis retrospectivo de 101 pacientes que tenían estimaciones de riesgo calculadas tanto con AoL como IHC 4 + c, el puntaje IHC 4 + c reclasificó más de la mitad de las pacientes estratificadas como de riesgo intermedio utilizando AoL a bajo riesgo.²⁶

En un trabajo de Yeo y col., la decisión del tratamiento adyuvante fue sometida a una discusión de un equipo multidisciplinario antes y después de aplicar el score IHC 4 + c, en las pacientes respecto de las cuales se pensó que este score podría ayudar a tomar una decisión. IHC 4 + c proporcionó información útil en dos aspectos: 1. Reducir las recomendaciones de quimioterapia en la población “borderline”: de aquellos pacientes en quienes la recomendación inicial fue una discusión o indicación clara de

la quimioterapia, el 26% recibió la recomendación de terapia endocrina sola; 2. Proporcionar tranquilidad en casos concordantes: la mayoría de los pacientes (73%) tenían concordancia en las decisiones recomendadas antes y después de la calificación; por lo tanto, la puntuación concordante ayudó a confirmar su decisión y proporcionar tranquilidad al médico.

Con la disponibilidad del puntaje, 90 pacientes (72%) finalmente decidió la terapia endocrina como su tratamiento de elección.²⁷

En un trabajo de Pelorosso y col, IHC 4 + c proveyó una estratificación con una concordancia global del 76% con respecto a la de Oncotype DX. En el 20% de casos, IHC 4 + c determinó una disminución de la categoría de riesgo (12% de riesgo intermedio a riesgo bajo y 8% de riesgo alto a riesgo intermedio). Estos resultados señalan que, en un ámbito clínico, IHC 4 + c suministraría información con un alto grado de concordancia con Oncotype DX. Por otro lado, en los casos de reclasificación, el 83% de ellos correspondió a una reducción en la categoría de riesgo. Esto indica que un moderado porcentaje de casos IHC 4 + c podría reducir la indicación de quimioterapia. Resulta interesante que ningún caso clasificado como riesgo intermedio o bajo por Oncotype DX fue reclasificado como riesgo alto por IHC 4 + c.²¹

Conclusiones

Actualmente, IHC 4 + c solo está validado en pacientes posmenopáusicas. Sin embargo, se puede ver que la información proporcionada por el *score* sería útil aplicado a mujeres premenopáusicas, particularmente por los efectos potenciales que la quimioterapia puede tener sobre la fertilidad en este grupo de pacientes. En este trabajo, 5 (56%) pacientes premenopáusicas tuvieron bajo RR y 2 (22%) tuvieron alto riesgo, aunque ninguna de estas pacientes tuvo recurrencia durante el tiempo de seguimiento. Sería necesario probar este *score* en un gran número de mujeres premenopáusicas tratadas con hormonoterapia sin quimioterapia.

Las cuatro determinaciones de IHC estándar en un laboratorio de alta calidad pueden proporcionar información pronóstica similar a la proporcionada por el Oncotype DX para pacientes con cáncer de mama con RE positivo tratadas con endocrinoterapia.

En este trabajo, se encontró asociación estadísticamente significativa entre RR por IHC 4 + c y tasa de recurrencia. Este *score* permitió identificar claramente a las pacientes con bajo RR con una baja tasa de recurrencia (3%), mientras que los grupos de riesgo intermedio y alto tuvieron una tasa del 27%. 6 pacientes de bajo riesgo recibieron quimioterapia, que quizás se podría haber evitado con la aplicación de este *score*. También 6 pacientes de alto riesgo no recibieron quimioterapia, aunque no se observó

recurrencia en ninguna de ellas. No está claro el beneficio de la quimioterapia en las pacientes de riesgo intermedio.

La tasa de SG fue del 95% y la de SLE del 88% durante el tiempo de seguimiento. Sería conveniente continuar con el seguimiento de estas pacientes para completar los 10 años.

Algunas de las ventajas de IHC 4 + c es su costo-efectividad y que usa inmunohistoquímica; por lo tanto, podría realizarse en la mayoría de centros clínicos-oncológicos de nuestra provincia. Sin embargo, hay cuestiones de control de calidad de evaluación cualitativa y cuantitativa de IHC, con potencial variación de los valores interlaboratorio. Para que la confiabilidad y la reproducibilidad de IHC 4 + c sean validadas de manera segura, necesitaría ser probado más ampliamente, con ensayos realizados en diferentes laboratorios.

Una desventaja de la puntuación IHC 4 es que requiere un “puntaje H”, cuyo cálculo es un trabajo intensivo y dependiente del operador.

Por otro lado, una limitación de este estudio es el pequeño tamaño de muestra, lo cual probablemente influya sobre el escaso número de recurrencias.

En nuestro medio, el IHC 4 + c podría comportarse como una herramienta accesible, costoefectiva y confiable de estimación pronóstica para asistir en la decisión de la adyuvancia sistémica en pacientes luminales.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-907.
2. SIVER/inc en base a datos de la DEIS. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2016. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/epidemiologia-y-registros/siver-ca/>.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA *et al*. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747e52.
4. González E, Noblía C. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Guía de Procedimientos. *Journal* 2016; 1º ed, p. 7.
5. Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J *et al*. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Annals of Oncology* 2012; 23: 2997-3006.
6. Dowsett M, Goldhirsch A, Hayes DF *et al*. International Web-based consultation on priorities for translational breast cancer research. *Breast Cancer* 2007. Res 9:R81.
7. Hayes D, Padnos SB. Predictive and prognostic markers in cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9: 130-2.
8. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M *et al*. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784-95.
9. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG *et al*. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.

10. Mansour EG, Gray R, Shatila AH *et al.* Efficacy of adjuvant chemotherapy in highrisk node-negative breast cancer: an intergroup study. *N Engl J Med* 1989; 320: 485-90.
11. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT *et al.* Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (11): pii.
12. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
14. Davies C, Godwin J, Gray R *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-84.
15. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 721-8.
16. Paik S *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-26.
17. Paik S *et al.* Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-34.
18. Dowsett M, Cuzick J, Wale C *et al.* Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28:1829-1834.
19. Cuzick J *et al.* Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4273-8.
20. Hornberger J, Chien R, Krebs K & Hochheiser L. US Insurance Program's Experience With a Multigene Assay for Early-Stage Breast Cancer. *J Oncol Pract* 2011; 7: e38s-45s.
21. Pelorosso F, Mosto J, Morris B, Montoya D, Beccar Varela E, Elías A *et al.* Comparación de la estratificación de riesgo de recurrencia de cáncer de mama con score IHC 4 + c y score de recurrencia de 21 genes. Estudio retrospectivo de evaluación de impacto teórico en toma de decisión. *Rev Arg de Mastol* 2015; 125 (34): 41- 51.
22. Lakhanpal R, Sestak I, Shadbolt B, Bennett G, Brown M, Phillips T *et al.* IHC4 score plus clinical treatment score predicts locoregional recurrence in early breast cancer. *The Breast* 2016; 29: 147-152.
23. Dowsett M, Salter J, Zabaglo L, Mallon E, Howell A, Buzdar AU *et al.* Predictive algorithms for adjuvant therapy: TransATAC. *Steroids* 2011; 76: 777-80.
24. Bartlett JMS, Thomas J, Ross DT, Seitz RS, Ring BZ y col. Mammostrat® as a tool to stratify breast cancer patients at risk of recurrence during endocrine therapy. *Breast Cancer Res* 2010; 12 (4): R47.
25. Stephen J, Murray G, Cameron DA, Thomas J, Kunkler IH, Jack W *et al.* Time dependence of biomarkers: non-proportional effects of immunohistochemical panels predicting relapse risk in early breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 111(12): 2242-2247.
26. Barton S, Zabaglo L, A'Hern R, Turner N, Ferguson T *et al.* Assessment of the contribution of the IHC 4 + c score to decision making in clinical practice in early breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106 (11): 1760-1765.
27. Yeo B, Zabaglo L, Hills M, Dodson A, Smith I, Dowsett M. Clinical utility of the IHC 4 + c score in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective decision impact study B. *British J Cancer* 2015; 113: 390-395.

DEBATE

Dr. González: Quería preguntar dos cosas. Dentro de uno de los 4 factores del IHC, usted mencionó el Ki67 y me pareció comprender que ustedes pusieron un punto de corte de 10%. Sin entrar a discutir la reproducibilidad del método, ese

punto de corte de 10% que pusieron ustedes, ¿es un estándar en este IHC 4?

Dra. Danna: Lo encontramos en la bibliografía de esa manera; 10% era el punto de corte.

Dr. González: Porque por ahí están incluyendo como alto riesgo algunos que no lo son tanto. Pero ese es el punto de corte para este trabajo, 10%. Así como mencionó que una serie de pacientes recibieron quimioterapia y tal vez no la hubiesen necesitado, vi que de los del grupo de alto riesgo que tal vez no fueran muchos, un 18%, un 55% no habían recibido quimioterapia; ¿a qué atribuye eso?

Dra. Danna: Quizá en esos momentos el médico tratante de la paciente consideró que no tenía factores de riesgo como para recibir la quimioterapia. Así que, directamente, como no se aplicaba ningún tipo de plataforma, por ahí quedaba a decisión del médico tratante o del comité si se trataba o no con quimioterapia. De repente, eso fue lo que encontramos; tenía un alto riesgo; y eso me llamó la atención a mí también, es decir, que más de la mitad, un 55%, no había recibido quimioterapia.

Dr. González: ¿Alguna otra pregunta? Sería interesante, como para correlacionar, poner como objetivo, tal vez, evaluar la evolución de

esos casos según el riesgo que hubieran observado ustedes y si el riesgo ese fue tal, ¿no es cierto?

Dr. Danna: Sí, seguirlo en el tiempo, completar los 10 años de seguimiento. Compararlo con el Oncotype hubiese estado bueno también, es decir, poder aplicar la otra plataforma y hacer una comparación.

Dr. Beccar Varela: Vi que incluiste el trabajo de Pelorosso, que se hizo recién con pacientes del Hospital Austral. Un comentario: lo del Ki67 en la fórmula está como un valor; no es que se divide en la fórmula bajo o alto y eso define algo.

Dr. González: Pero ella lo mencionó como que alto es más de 10%.

Dr. Beccar Varela: Por ahí en la consideración de la comparación con el valor clínico. Con el Oncotype la concordancia fue bastante alta.

Dr. Danna: Sí, un 76%. En ese trabajo se incluyeron 25 pacientes y se hizo la comparación y dio una concordancia del 76%.

Dr. González: Gracias, doctora Danna.