

## SESIONES CIENTÍFICAS

---

### PERFIL GENÉTICO EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA

**Dr. Ronald van Klaveren**

Quisiera darles hoy una idea de lo que hemos hecho en Amsterdam en el pasado y lo que hemos desarrollado hasta ahora, y darles una idea de lo que tenemos en investigación para los próximos años. También les quiero decir qué hacer con el cáncer de mama y cuáles son nuestros planes acerca de cómo tratar pacientes en el futuro.

Por primera vez tenemos herramientas genéticas que nos permiten asegurar brindarles a las pacientes una forma única de diagnóstico, que facilita a su vez llevar al tratamiento.

Empezamos en el 2002 con un trabajo famoso publicado en el *New England Journal of Medicine* (The Amsterdam 70 gene profile). Esa publicación fue el resultado de 10 años de mucho trabajo en el Instituto del Cáncer y los laboratorios. En realidad, la historia empezó en el comienzo de la década del 80. Para esa época un grupo de jóvenes médicos cirujanos y clínicos del Instituto del Cáncer no estaban conformes con los resultados que teníamos en neoplasias en Holanda. Había pacientes muriéndose con resultados que no eran buenos.

Entonces, se decidió tratar de tomar una nueva dirección. En ese momento la genética estaba surgiendo. Por primera vez estábamos hablando del proyecto del genoma humano y tenemos un importante laboratorio de genética en Amsterdam. Como coincidencia, los cirujanos y los patólogos trabajaban en conjunto y los patólogos decidieron que iban a empezar a recolectar muestras de tejido de tumores de todas las pacientes poscirugía. Esto quiere decir que

actualmente tenemos en Amsterdam un banco de tejidos de 25.000 tipos de tumores. Algunas de estas pacientes llevan más de 25 años de seguimiento. Esto nos permitió hacer el trabajo que voy a presentarlas hoy a ustedes.

Vamos a hablar un poco de este producto. Pero antes quiero darles un poco de información; darles una idea de cáncer de mama tal como lo vislumbramos nosotros en Amsterdam. En Holanda el cáncer de mama es la primera causa de muerte en las mujeres. Es un problema muy serio, no sólo en el aspecto médico, sino también una carga financiera importante para las empresas. Hay mucho dinero involucrado y a pesar de que Holanda es un país rico, estamos tratando de darle a las mujeres el tratamiento correcto. No podemos permitirnos gastar tanto dinero en todas estas nuevas drogas, tenemos que hacer algo diferente.

El cáncer de mama parece una enfermedad sencilla; lo que sabemos de las grandes series históricas de pacientes, es que después de 10 años, pacientes con axila negativa que no reciben tratamiento, aproximadamente un tercio habrán muerto y aproximadamente dos tercios seguirán vivas. Este es un problema que nos obliga a preguntarnos todos los días, ¿qué mujeres están en riesgo?; o sea, esas mujeres que necesitan el tratamiento. Algunas podrán irse a su casa y llevar una buena vida.

En la vida real no es una enfermedad tan fácil; es una enfermedad difícil de tratar. Esto está ilustrado por este caso (Figura 1). Esta es una paciente promedio. La Dra. Piccart le preguntó

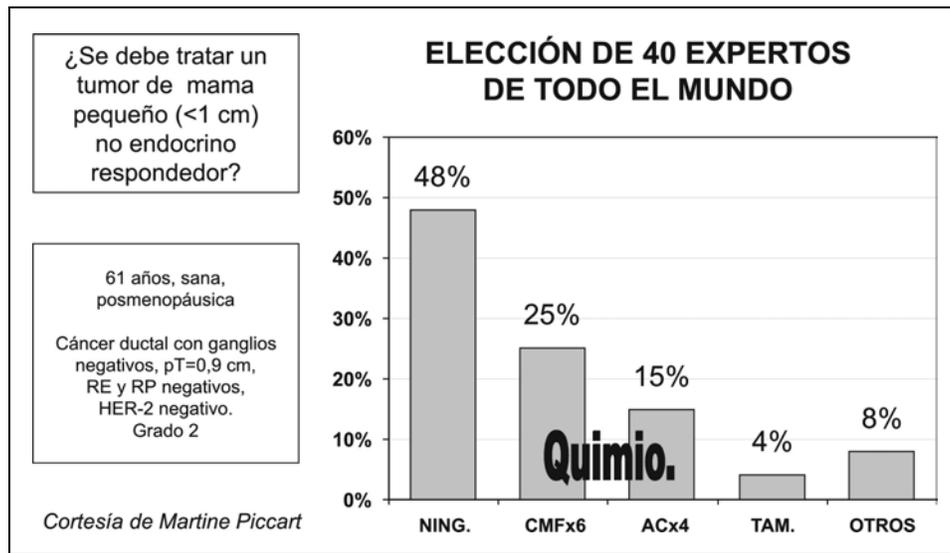


Figura 1

a 40 expertos en el mundo, ¿cómo tratarían en su país a esta paciente? No nos sorprendió ver que las respuestas fueron sumamente diferentes. Esto ilustra, una vez más, que en distintos países y médicos, tendrán diferentes ideas acerca de cómo tratar el cáncer de mama. Realmente no hay una opinión uniforme o esquema de tratamiento.

Si colocamos el cáncer de mama en la visión general del cáncer, lo que sabemos y describimos a las pacientes es que la quimioterapia tiene efectos colaterales. También sabemos que las drogas que surgen en el mercado van a ser muy efectivas y muy específicas. Pero hay un lado negativo en esto y es que pueden ser sumamente caras, por ejemplo, el trastuzumab. Hay dos preguntas que tenemos que hacernos actualmente como clínicos: ¿a qué paciente tratar?; si decido tratar a esa paciente, ¿qué tratamiento deberá recibir? Si uno puede responder esas dos preguntas, puede dar respuesta a muchos de los problemas difíciles que enfrentamos hoy.

Si miramos alrededor del mundo, la primera pregunta que hacen los clínicos es cómo puedo costear estas drogas nuevas para nuestros pacientes, que son efectivas, pero muy caras.

Si miramos lo que pasa en la rutina, en la práctica clínica; los clínicos, los patólogos, los cirujanos, los oncólogos veremos las cosas que podemos medir: el tamaño del tumor, el estado de los receptores. Juntamos estos datos en grandes grupos y tratamos de colocar a esta paciente única nuestra en este grupo, y tratar de tomar las decisiones de qué tratamiento recibirá esa paciente en base a esos grupos. Eso nos lleva a las clasificaciones que usamos hoy, la de St. Gallen o el índice de Nottingham (el NPI).

Hay un tema aquí, tenemos tantos estándares diferentes que uno enfrenta un problema. El problema es que todos esos estándares son diferentes, no son similares (Figura 2). Realmente dependerá en qué país está la paciente y qué tratamiento recibe. Cómo podemos decidir quién tiene razón y quién no. Pero quiero remarcar que con tantos estándares diferentes, que tal vez no hay un estándar, y que estamos buscando en realidad un nuevo estándar global.

A pesar de todos esos estándares, sabemos que un 85% de las mujeres con cáncer de mama en el mundo, reciben quimioterapia. Es decir, que habrá una gran proporción de pacientes que son sobretratadas. Esto implica también que

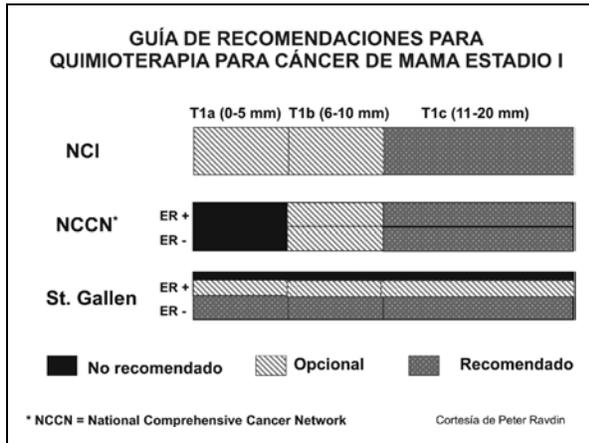


Figura 2

habrá muchas pacientes que reciben tratamiento aunque no haya un beneficio. A pesar de esto, todavía pasamos por alto, dejamos de diagnosticar pacientes, o a veces damos tratamiento sin beneficios. O sea, que estamos en una situación que está lejos de la ideal.

¿Cómo podemos mejorar esto? Para poder responder esta pregunta, la misma que nos hicimos en Amsterdam al final de la década del 80, sería, ¿cómo podemos mejorar esta situación? Utilizamos los genes para tratar de encontrar las respuestas. Lo que no queríamos hacer era buscar genes únicos, marcadores únicos; porque un gen es un poco de información, pero en realidad no nos pinta todo el cuadro que queremos ver. Para poder ver la situación completa, toda la visión de la enfermedad y poder ver qué ocurre con la misma en forma total en el cáncer, lo que hicimos entonces, fue con *micro-arrays* tratar de tener una visión general de lo que ocurre en el desarrollo del cáncer.

Esta tecnología nos permite lograr una imagen, que es más compleja (Figura 3). La vamos a ver paso por paso; veremos qué hicimos y por qué. Lo que hicimos fue ir a los distintos bancos de tejido, y tomamos 78 tumores de mujeres, que visto desde el exterior eran muy parecidas y

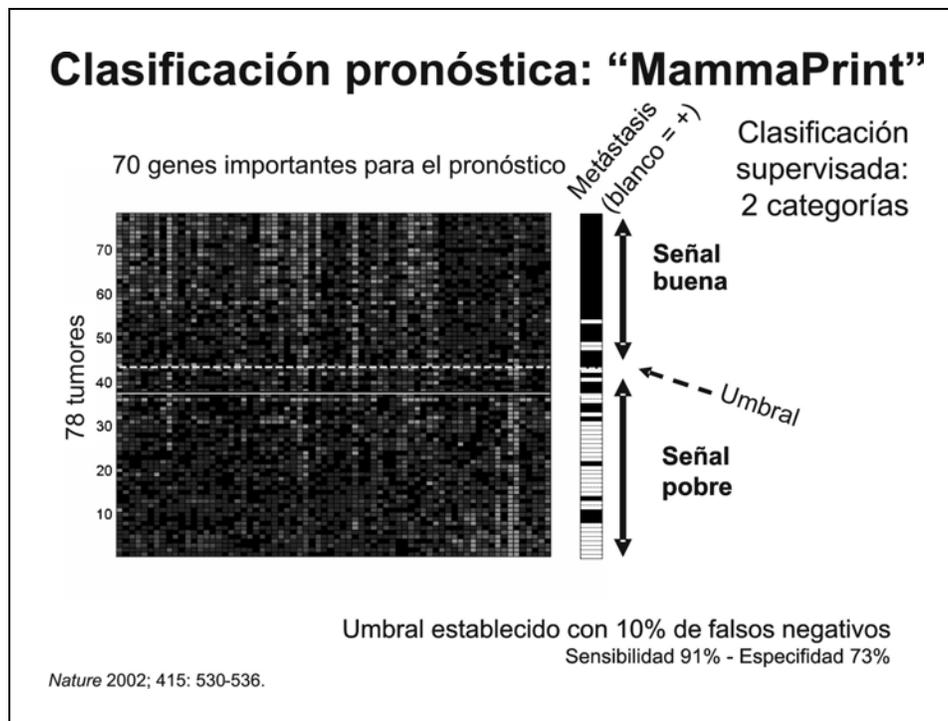


Figura 3

uno asumiría que esas 78 mujeres iban a tener el mismo resultado, el mismo manejo. Lo que sabíamos era que de los 78 tumores, parte de esas mujeres estaban vivas y otra parte ya había fallecido. Las preguntas que nos hicimos entonces fueron, ¿por qué esto es así?, ¿qué es lo que ocurrió? y ¿qué es lo que no entendimos? Porque pensábamos que íbamos a tener el mismo pronóstico, el mismo diagnóstico en esas mujeres y por lo tanto el mismo resultado, y esto no fue así. Hicimos un perfil genético completo y le pedimos a la computadora que nos diera una información, ¿hay una diferencia genética?, ¿podemos encontrar una diferencia en los genes en esas pacientes? Sí, encontramos una diferencia. Eso se publicó en la revista Nature. Las mujeres que habían fallecido tenían una señal como la que se ve en la parte inferior de la Figura 3 y las que todavía estaban vivas tenían el otro patrón, el de la parte superior.

Quiero señalar que esto es sólo una observación, no es un test; es decir, no tiene una utilidad clínica. La observación que hicimos es que podíamos encontrar una diferencia genética. Pero es muy fácil si uno tiene 40.000 puntos de datos, encontrar diferencias. Si yo los divido a ustedes en dos grupos, les puedo asegurar que voy a encontrar alguna diferencia. La pregunta real es si la diferencia que encontramos nos resulta útil clínicamente como herramienta, para poder seleccionar pacientes con pronósticos buenos y malos.

En este famoso trabajo lo que hicimos en segundo término, fue utilizar estas diferencias que encontramos. Tomamos pacientes de nuestros archivos donde sabíamos los resultados y le pedimos a la computadora que seleccionara cuáles serían de buen pronóstico y cuáles no. Luego que hicimos eso, abrimos las historias clínicas y vimos cómo era el resultado pronosticado por la computadora con lo que pasó en la vida real. Hicimos un estudio prospectivo en forma retrospectiva, en realidad. En ese momento llegamos a la conclusión que las diferencias halladas eran

tan poderosas que podríamos seleccionar pacientes con malos perfiles y buenos perfiles, y después teníamos un test, en la fase temprana, a nivel 5 de evidencia.

Si miramos a las pacientes que tienen este buen perfil (parte superior en Figura 3), vamos a encontrar un perfil con 70 genes, y le vamos a poder pronosticar un buen pronóstico. Si es en cambio el perfil inferior (parte inferior de la Figura 3), la señal genética será pobre. También notarán que tenemos una división sencilla en dos grupos, una señal genética buena o mala. No tenemos un grupo intermedio o grupo medio; o sea que es un test como blanco o negro.

La siguiente pregunta difícil que uno tiene que responder en nuestro Comité de Ética fue, ¿cómo determinar la división entre lo bueno y lo malo? En algún lugar hay que trazar el punto de corte. Esto no es fácil para calcularlo.

Voy a tratar de explicar en forma simple qué es lo que ocurrió. Aquí tenemos que cada línea blanca es un tumor (columna de la derecha en la Figura 3) y ustedes ven que el umbral es una línea punteada. O sea, que incluimos algunos tumores en la señal que significa buena. ¿Por qué es esto? Vemos aquí lo mismo (parte inferior de la columna derecha); acá hay una parte negra, espacios negros. ¿Qué ocurriría si uno trazara la línea en el último tumor? Estaríamos seguros que todas las mujeres por encima estarían libres de tumor; pero esas mujeres serían sobretratadas. El sobretratamiento también implica una mortalidad; si uno calcula la mortalidad del sobretratamiento *versus* las vidas salvadas. El costo de vida se calcula como el costo de vida en cáncer de mama. Quiere decir, que podemos aceptar un 10% de falsos negativos. También hay que señalar que todas estas pacientes sólo fueron tratadas con cirugía y radioterapia. Hoy en día estas mujeres recibirían tamoxifeno y tendrían un beneficio por el tratamiento de hormonoterapia. Es decir, que en ese 10% en realidad es un 5% o 6% el riesgo real.

La mujer quiere saber una cosa, cuál es su

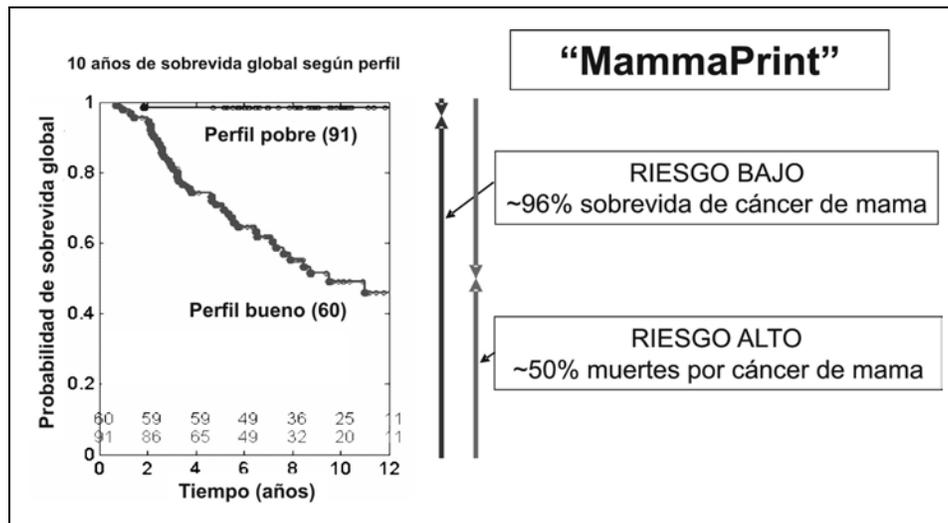


Figura 4

riesgo, ¿va a vivir o va a morir? Eso es lo que quiere saber. Por eso, el test es muy útil; porque si uno tiene un perfil bajo de riesgo del "Mamma Print", podemos decirle que para el décimo año habrá un 95% de beneficio de supervivencia (Figura 4). Esa es una forma de clasificación de bajo riesgo. Por otro lado, si hay que darle la mala noticia de que es una paciente de alto riesgo, tendrá un riesgo importante de recidiva y chance de morir de cáncer de mama que será de 50% y 50%.

Por otro lado, volvemos a esto, también hay una ventaja en tener esta cifra. ¿Cuáles son los otros beneficios? Con este test actual podemos asignar el 40% de nuestras mujeres al grupo de bajo riesgo; o sea, que la división sería 40% y 60%. Entonces, ponemos muchas más mujeres en el grupo de bajo riesgo. Las mujeres de alto riesgo en cambio, son realmente de alto riesgo, porque sólo ponemos el 60% de mujeres en el alto riesgo y solamente el 30% harán quimioterapia. La chance de esas mujeres de beneficiarse con la quimioterapia ha mejorado de uno sobre tres a uno sobre dos; o sea, sigue siendo un sobretratamiento, pero al menos un menor sobretratamiento. Como también colocamos muchas menos mujeres en el grupo de alto riesgo, tam-

bién habrá ahorro de costos, porque uno podrá ahorrar en el tratamiento. Por supuesto que si uno no tiene este test, habrá que compararlo con los clasificadores actuales que se usan en la práctica clínica en todo el mundo.

El tema con el St. Gallen es, en primer lugar, que divide en 15% y 85%. Comparado esto con el 40% y 60%, el tema real será la recidiva. Un cuarto de las pacientes en el grupo de bajo riesgo tendrán recidiva de cáncer de mama. Esto quiere decir que hay una importante chance con el test de St. Gallen de negarle tratamiento con quimioterapia a las pacientes que deben recibirla. Entonces, este método no es suficientemente bueno para clasificar las pacientes en riesgo.

Si miramos un poco las cifras, son notables, impactantes. Mejoramos el bajo riesgo de 15% a 40% y el alto riesgo de 95% a 60%; o sea, que hay una ganancia importante a ambos lados (Figura 5). Esto quiere decir, que vamos a ahorrar en quimioterapia y en tratamientos. Esto se evidencia solamente a nivel 2. El sistema se está usando cada vez más en Europa y en EE.UU.

El siguiente trabajo se acaba de publicar el mes pasado en JNCI (Figura 6). Les voy a mostrar algunos datos de este trabajo. Incluye pacientes de cinco centros europeos que recibieron

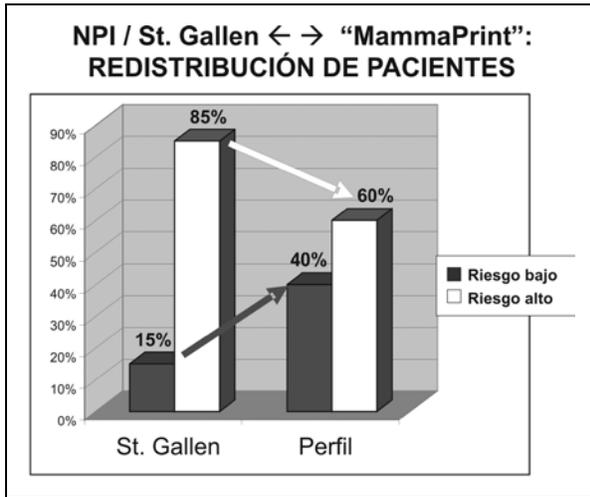


Figura 5

un test genético y se compararon los resultados con el test clínico. Si uno tuviera un test clínico de alto riesgo (un cuarto de las pacientes, más o menos no son de alto riesgo, pero se basan en los grupos de bajo riesgo). Si en cambio, el

test clínico dice que el riesgo es bajo, el "Mamma Print" debe decir que más o menos un tercio es de alto riesgo. Si hacen el cálculo, habrá un tercio de las pacientes que tendrán un resultado y pronóstico diferente con el test genético que con el otro test. O sea, que en tres pacientes vamos a hacer un diagnóstico diferente que cuando usamos el test genético.

La pregunta es, ¿cómo usamos este tipo de test en la vida cotidiana, en la situación clínica? Para hacerlo sencillo tenemos un modelo que hemos desarrollado y que tiene seis bloques (Figura 7). Esto confirma lo que uno ya sabía, en realidad. Si decimos, por ejemplo, que las pacientes de bajo riesgo por St. Gallen, en realidad son de alto riesgo, han tenido que subir el nivel a la quimioterapia; o sea, que es una decisión sencilla. El problema está en este cuadro. Si piensa que tiene una paciente de alto riesgo (clínico), y nosotros decimos que es de bajo riesgo (genético), ¿está listo usted para no indicar qui-

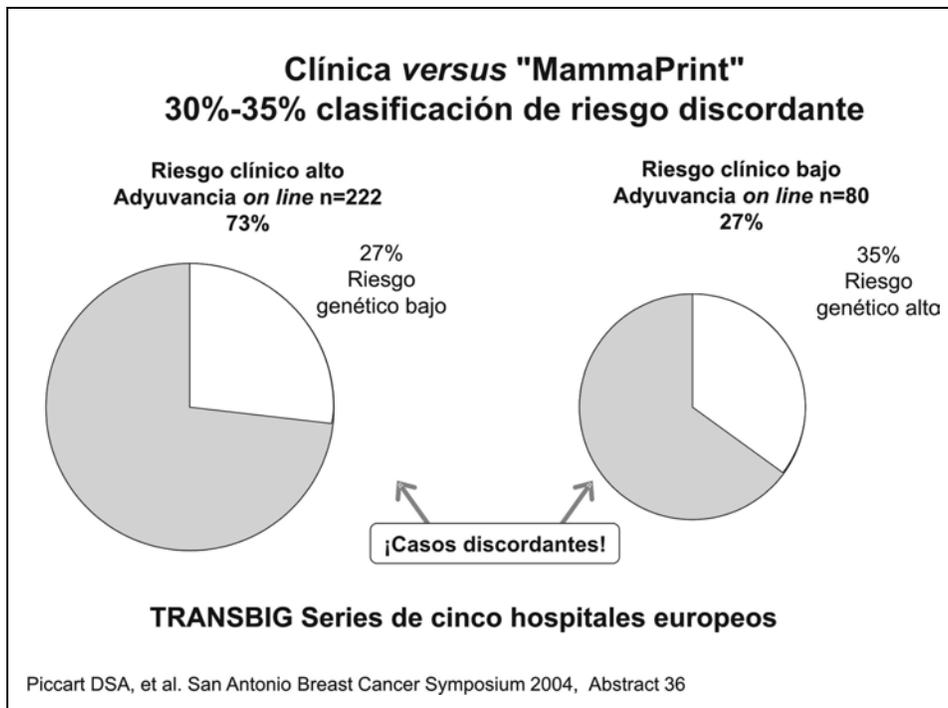


Figura 6

Riesgo "C"onvencional				
		Bajo	Intermedio	Alto
"M"ammaPrint	Bajo	"C" bajo "M" bajo	<b>X</b>	"C" alto "M" bajo
	Alto	"C" bajo "M" alto		"C" alto "M" alto

Figura 7

mioterapia? No les puedo dar la respuesta hoy, es algo que ustedes tendrán que decidir por ustedes mismos. Pero vemos en todo el mundo que cada vez más médicos, basados en el test, no están prescribiendo quimioterapia en este caso. En mi opinión, en este grupo tenemos esta situación: en el grupo intermedio, que son la mayoría de las pacientes que uno ve todos los días, no encaja directamente en uno de estos cuadros. Por un lado tenemos por ejemplo, pacientes de bajo riesgo, pero por otro tienen tendencias al alto riesgo, y uno no sabe bien qué hacer. En ese caso uno trata a la mayoría de estas mujeres como si fueran de alto riesgo. Lo que el test hace es sacar toda la parte intermedia; o sea, las divide en bajo riesgo y alto riesgo, no hay grupo intermedio, lo cual facilita mucho las decisiones clínicas.

Tenemos una publicación que incluye cinco famosos centros de cáncer en Europa, Boston y el Reino Unido (TRANSBIG). Esto fue un trabajo independiente y siguieron los mismos procedimientos en el test genético. En cuanto a los resultados o la evolución, probaron que el test es sumamente poderoso; veremos ahora los datos. Las pacientes fueron similares a la serie de Amsterdam, menores de 60 años, pequeños tumores (T1 y T2), axila negativa y que no hubo quimioterapia. Las comparamos con las distintas clasificaciones de NPI, St. Gallen y el test genético, y confirmamos lo que ya sabíamos en Amsterdam.

Vemos los datos a 5 años, son similares a los que se habían publicado en el New England Journal of Medicine y en Nature. Lo más inte-

resante es a 10 años, donde la sobrevida sigue siendo excelente para el grupo de bajo riesgo, todavía del 90% (Figura 8). Esto son los cocientes que vemos; estos índices son muy significativos comparados con otras pruebas.

Si quieren más detalles y cómo se compara nuestro sistema con los demás, observarán que esto es muy llamativo. Comparamos el test genético con nuestros selectores clínicos, que son cómo están los receptores, tamaño del tumor y también las edades. Lo que fue más llamativo, y no lo esperábamos realmente cuando empezamos con este proyecto, es que ninguno de los sistemas que están actualmente en uso tiene alguna diferencia estadística; es decir, todos son encuentros y hallazgos al azar, por suerte. Nadie nos puede dar un pronóstico que realmente sea válido, es nada más que chance, suerte. El único que tiene una significación estadística importante en cuanto al pronóstico y al resultado, es el genético. Si compone el test genético con el tamaño y el pronóstico, ninguno de esos parámetros son especificativos; de esos indicadores, ninguno de ellos tiene significación estadística. Lo único es el estado de los receptores.

Entonces, la conclusión de nuestro trabajo es que este gen es información pronóstica independiente de alta significación y que es mejor que cualquiera de los métodos de evaluación utilizados hasta el presente.

¿Cómo funciona? Es un test muy simple para realizar. Lo que les pedimos es que hablen con los cirujanos y con los patólogos, después de la operación. Que ellos tomen una pequeña muestra durante la operación, que la colo-

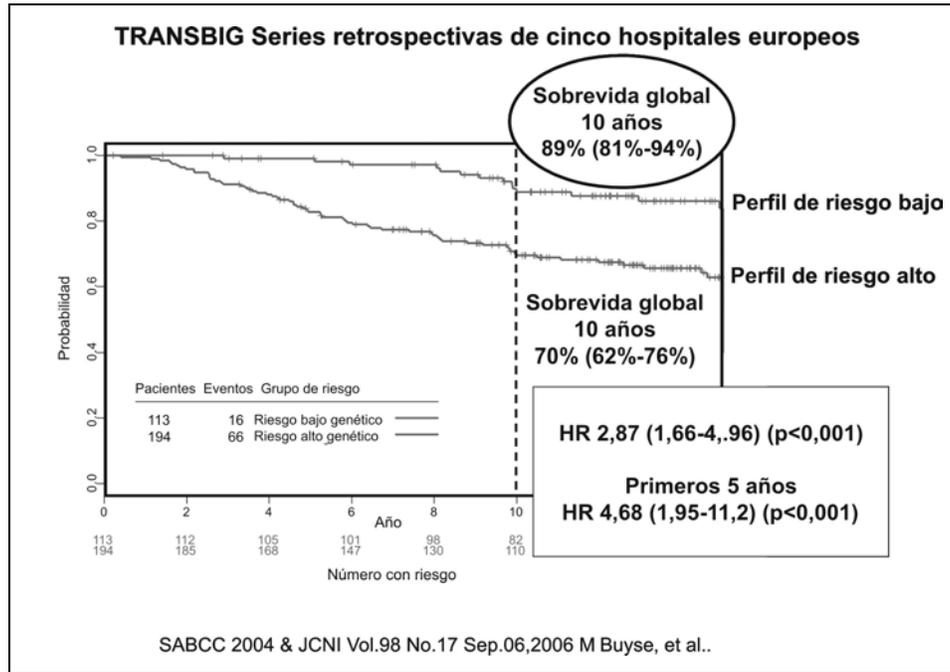


Figura 8

quen en el líquido, en el contenedor, que les da el "MammaPrint" especialmente. Se puede guardar de 5 a 10 días a temperatura ambiente. Hay que tener mucho cuidado a qué llamamos temperatura ambiente. La temperatura ambiente en Inglaterra no es igual que en Argentina. Nosotros queremos decir 20°C o 25°C; acá puede llegar hasta 35°C. Esto va por la noche en avión a Amsterdam y en 15 días hábiles le damos la respuesta de cuál paciente es de alto o cuál de bajo riesgo.

Yo quiero hablar ahora de lo que hacemos en Amsterdam, lo que esperamos hacer en los años próximos y de lo que podemos contribuir en estos años a la clínica. Tenemos en este momento tres productos en el mercado: el "MammaPrint", pero no se nos permite todavía venderlo fuera de la Unión Europea, todavía no está autorizado; el "Cup Print"; y el "Discover Print". Estamos simplemente esperando la aprobación de la FDA, para poder vender estos productos. Yo creo que va a llevar 12 meses, dependiendo de cuán rápidamente nos den las aprobaciones.

Tenemos ya listo, probado, un test para mujeres de más de 70 años. Estas mujeres cada vez envejecen más, la supervivencia es cada vez más larga. A los 70 años tienen 15 años de expectativa de vida. Así que para estas mujeres este test es más preciso que los demás. Tenemos también un test, que está listo, que nos permite identificar a las familias que están en riesgo. Esto no confirma, lo que hace es identificar a las mujeres a las que habría que hacerles un test o hacerles una prueba de sangre. Lo que realmente queríamos hacer y nuestro principal foco de atención, es que queremos sacarnos de encima la expresión "alto riesgo". El alto riesgo es algo virtual, no existe. Eso es por las mujeres distintas, con diferentes opciones terapéuticas, con diferentes características. Estamos trabajando rápidamente para dividir el grupo de alto riesgo en subgrupos, y no llevará mucho tiempo para que el grupo de alto riesgo desaparezca. Si ustedes quieren saber más, vamos a poder darles información, porque hemos podido identificar un grupo de mujeres jóvenes, entre 40 y 50 años de edad.

Son tumores muy pequeños y que van a tener buen pronóstico. De hecho tienen, sin embargo, la peor sobrevida de todas. Son en realidad las que más necesitan el tratamiento. Así que cada vez más, vamos a ser capaces de dividir realmente lo que se llamaba hasta hoy alto riesgo, en distintos subgrupos; y esto es algo bueno, porque entonces la mujer adecuada recibirá el tratamiento adecuado.

Para los cirujanos, estamos trabajando en el riesgo de recurrencia, de recidiva. Con este perfil genético predice la evolución que va a tener el tumor. Así que aquellas mujeres que necesitan tener profilaxis con ciertos formatos, se les va a dar. Las que no lo necesitan, bueno, estamos esperando la parte burocrática de la aprobación, pero con ese mismo test vamos a saber cuáles son los receptores y todos los diferentes parámetros que necesitamos, en un solo test.

También para otros cánceres, otras neoplasias, aparte de la de mama, tenemos listo esperando la aprobación, un test para el cáncer colorrectal. Por supuesto, estamos trabajando también en cáncer de pulmón y otros. Es decir, que esperamos ir agregando cada vez más perfiles de utilidad clínica.

Lo que realmente queremos darles a ustedes en el futuro, es estas respuestas: Si una mujer tiene un cáncer de mama, ¿va a recidivar? Si la respuesta es afirmativa, ¿es sensible ese tumor a la quimioterapia? Si la respuesta es sí, ¿qué drogas tengo que elegir, la droga A o la droga B? Por primera vez vamos a tener una opción personalizada para una paciente.

Yo creo que esto resume en realidad la presentación. Por primera vez le vamos a dar a la mujer un tratamiento hecho a la medida para su cáncer, porque su cáncer de mama es único.