

# COMPARACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA DE CÁNCER DE MAMA CON *SCORE* IHC4+C Y *SCORE* DE RECURRENCIA DE 21 GENES. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE EVALUACIÓN DE IMPACTO TEÓRICO EN TOMA DE DECISIÓN

Facundo Pelorosso,<sup>\*,\*\*</sup> Julián Mosto,<sup>\*\*\*\*</sup> Brian Morris,<sup>\*\*\*</sup> Diana Montoya,<sup>\*\*\*</sup> Eduardo Beccar Varela,<sup>\*\*\*</sup> Andrea Silvina Elías,<sup>\*\*\*</sup> Julia Barber,<sup>\*\*\*</sup> Darío Schejtman,<sup>\*\*\*</sup> Ignacio Mc Lean<sup>\*\*\*</sup>

---

## RESUMEN

### Introducción

El incremento del rastreo del cáncer de mama ha producido un aumento en el diagnóstico de tumores en estadios tempranos. Mientras que los tumores que expresan receptores hormonales son tratados con hormonoterapia, la decisión acerca del uso de quimioterapia citotóxica es más compleja. En pacientes seleccionados, el test multigénico de 21 genes ha demostrado ser pronóstico y predictivo del beneficio del tratamiento con citotóxicos. En forma más reciente, se ha desarrollado un algoritmo clínico-patológico denominado IHC4+C que ha demostrado ser equivalente a la plataforma de 21 genes en los estudios iniciales, a un costo menor. Sin embargo, existe escasa experiencia internacional y nula experiencia local en este campo.

### Objetivo

El objetivo del presente estudio es evaluar retrospectivamente el riesgo de recurrencia a distancia a 10 años provisto por IHC4+C y Onwcotype DX.

---

\*Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

\*\*Laboratorio Privado de Patología, Buenos Aires, Argentina.

\*\*\*Centro Mamario, Hospital Universitario Austral, Argentina.

Correo electrónico de contacto: facundo.pelorosso@gmail.com

## Material y método

Se evaluó en forma retrospectiva el *score* IHC4+C en 25 pacientes con tumores receptores hormonales positivos de las cuales se disponía del *score* provisto por Oncotype DX.

## Resultados

Se encontró una coincidencia en la estratificación de riesgo global del 76%. En un 20%, IHC4+C determinó una disminución, mientras que en un 4% resultó en un aumento de la categoría de riesgo.

## Discusión

El presente estudio, primero en su tipo en la Argentina, demostró una concordancia global alta entre IHC4+C y Oncotype DX comparable a otros estudios publicados.

## Palabras clave

IHC4+C. ONCOTYPE. CÁNCER DE MAMA TEMPRANO.

## SUMMARY

### Introduction

Increased screening has resulted in a higher rate of diagnosis of early breast cancer. While estrogen receptor expressing tumors are treated with hormone therapy, the decision to use of cytotoxic chemotherapy is more complex. In selected patients, the 21-multigene test has demonstrated to be prognostic and predictive of cytotoxic benefit. Initial studies have shown that a clinicopathological algorithm termed IHC4+C has been shown to be equivalent to the 21-multigene platform. However, there is little to no local experience in this field.

### Objective

The present observational study aims to asses retrospectively the 10-year recurrence risk stratification provided by IHC4+C and the 21-gene platform in a local breast cancer center.

### Materials and Method

IHC4+C was retrospectively evaluated in 25 patients with hormone receptor positive breast cancer from which Oncotype DX recurrence *score* was known.

## Results

A global agreement of 76% was found between the two scores. On the other hand, a reduction in risk category was observed in 20% when IHC4+C was used and an increasing only in 4%.

## Discussion

This is the first Argentinean study to demonstrate a high global agreement between IHC4+C and Oncotype DX comparable to previous reports.

## Key words

IHC4+C. ONCOTYPE. EARLY BREAST CANCER.

## INTRODUCCIÓN

Grandes estudios, como el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), han demostrado que la utilización de tamoxifeno junto con quimioterápicos citotóxicos es beneficiosa en pacientes con tumores positivos para el receptor de estrógeno y ausencia de metástasis ganglionares.<sup>(2)</sup> Sin embargo, dado que la probabilidad de recurrencia a distancia en pacientes tratadas únicamente con tamoxifeno es del 15% a los 10 años, si se aplica quimioterapia a todas las pacientes, el 85% estaría siendo sobretratada. Este hecho acarrea un serio problema en la estratificación de dichas pacientes, dados los graves efectos adversos de los esquemas citotóxicos más comúnmente utilizados. De esta manera, hoy en día es clave la pregunta: “¿Qué pacientes se beneficiarán del uso de quimioterápicos citotóxicos?”

La indicación de los mismos se basa tradicionalmente en diferentes factores pronósticos, como las características histopatológicas del tumor, el estadio pTNM y las características clínicas tumorales, así como en estrategias combinadas basadas en *scores* pronósticos y algoritmos clínicos tales como

el consenso St. Gallen.<sup>(3)</sup> Sin embargo, se ha demostrado consistentemente que estos enfoques resultan en un sobretratamiento de las pacientes y que aproximadamente un 85 % de las mismas no se benefician de la terapia citotóxica adyuvante y/o neoadyuvante.<sup>(4)</sup> Por otro lado, cerca del 20% de las pacientes mueren de cáncer de mama dentro de los 8 años del diagnóstico a pesar de las quimioterapias disponibles.<sup>(1)</sup> Por lo tanto, los criterios pronósticos y predictivos clásicos no son lo suficientemente específicos para decidir el uso de quimioterapia citotóxica.

En la última década, se observó un cambio cualitativo en la comprensión del cáncer de mama en tanto entidad biológica. Dicho cambio se dio fundamentalmente a partir del trabajo seminal realizado por el Dr. Perou y colaboradores.<sup>(4)</sup> Allí se demostró, por primera vez, que los carcinomas mamarios podían ser divididos en grupos moleculares basados en la expresión de ácidos ribonucleicos mensajeros específicos. Dichos grupos, o “subtipos intrínsecos”, se denominaron Luminal (separado en Luminal A y B), enriquecido en HER2 y Basal. El subtipo Luminal A se caracteriza por altos niveles de expresión de

receptores hormonales y genes relacionados, mientras que el grupo Luminal B tiene menores niveles de RP o receptores hormonales pero mayor expresión de genes relacionados con la proliferación. Este último es el más agresivo de los dos. Se ha sugerido que se puede realizar una aproximación a la clasificación molecular con las técnicas de inmunohistoquímica realizadas rutinariamente en el diagnóstico del carcinoma mamario (RE, RP, HER2 y Ki-67).<sup>(5)</sup> Sin embargo, el marcador de proliferación Ki-67, que es utilizado para diferenciar por inmunohistoquímica a los grupos Luminal A (Ki-67 bajo) y Luminal B (Ki-67 alto), es una variable continua y no presenta una distribución bimodal como los restantes marcadores. De esta manera, existen casos donde la medición de Ki-67 puede ubicarse en valores intermedios, haciendo incierta la decisión de instituir quimioterapia citotóxica y hormonoterapia o suministrar únicamente hormonoterapia. El ensayo multigénico más ampliamente utilizado para identificar pacientes con potencial beneficio para el uso de quimioterapia citotóxica es un clasificador de 21 genes comercializado bajo el nombre de Oncotype DX®. Dichos genes fueron seleccionados a partir de la correlación de 250 genes con la sobrevida libre de enfermedad en tres ensayos clínicos que agruparon a 447 pacientes.<sup>(2)</sup> 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).<sup>(6)</sup>

Un *score* de recurrencia alto se asocia con una peor sobrevida y un beneficio del uso de CMF.<sup>(6)</sup> De esta manera, se considera a Oncotype DX® como una herramienta pronóstica y predictiva.

El éxito del *score* de recurrencia de Genomic Health plantea, a su vez, nuevos desafíos de índole económico y logístico.<sup>(8)</sup> En ese sentido y, 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 (IHQ). 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.

Uno de esos *scores*, denominado IHQ4+C, incluye la determinación por IHQ de ER, PR, Ki-67 y HER2. El mismo fue desarrollado en una cohorte retrospectiva perteneciente al estudio ATAC que incluía 1121 pacientes con tumores ER positivos que no recibieron quimioterapia citotóxica.<sup>(9)</sup> Este *score* inmunohistoquímico fue comparado con Oncotype DX® utilizando la recurrencia a distancia como resultado principal<sup>(9)</sup> encontrándose un poder pronóstico similar entre ambos métodos. Sin embargo, todavía no resulta claro cómo se comportará el *score* IHC4+C cuando se determine en forma descentralizada considerando la variabilidad interobservador e interlaboratorio de la evaluación cuantitativa de la IHQ.<sup>(10)</sup>

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* IHC4+C. En ese sentido, el objetivo del presente estudio es comparar la información pronóstica provista por IHC4+C con aquella proveniente del test Oncotype DX® en una cohorte de pacientes retrospectiva con tumores tempranos receptores positivos y evaluar el impacto teórico de dicha información en la prescripción de quimioterapia citotóxica.

## MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Evaluación (CIE) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral. Se revisaron las historias clínicas de pacientes del Centro Mamario del Hospital Austral con diagnóstico de carcinomas mamaros que requirieron la

realización del estudio Oncotype DX® al momento del estudio. Una vez identificadas dichas pacientes, se procedió a revisar cada historia clínica registrándose las características clínicas necesarias para la confección del score IHC4+C (ver luego). En forma simultánea, se realizó la revisión de los preparados histológicos correspondientes a las lesiones tumorales de dichas pacientes. La información recabada se utilizó para confeccionar el score IHC4+C. La estratificación de riesgo derivada de dicho score fue comparada con la provista por Oncotype DX®, y se evaluó caso por caso el efecto teórico del uso de IHC4+C en la indicación de quimioterapia citotóxica.

La estratificación de riesgo de las pacientes se realizó con el score Oncotype DX®, valor numérico (1 a 100) derivado de la medición del nivel de expresión de 21 genes en ácido ribonucleico extraído de muestras en parafina,<sup>(2)</sup> donde un score <18 corresponde a riesgo bajo, un score  $\geq 18$  y  $\leq 31$  corresponde a riesgo intermedio y un score > 31 corresponde a un riesgo alto.

El score IHC4+C, valor numérico continuo (1 a 100) se calculó de la siguiente manera:<sup>(9)</sup>

$$\begin{aligned} \text{IHC4} = & 94,7 \times \{ -0,100 \text{ER}_{10} - 0,079 \text{PgR}_{10} + 0,586 \text{HER2} + \\ & + 0,240 \ln(1 + 10 \times \text{Ki67}) \} \\ & / \\ & \text{C} - 100 \times \{ 0,497 \text{N}_{1-3} + 1,566 \text{N}_4 \\ & + \\ & 0,930 \{ 0,497 \text{T}_{1-2} + 0,882 \text{T}_{2-3} + 1,838 \text{T}_{>3} + 0,559 \text{Gr2} + \\ & + 0,970 \text{Gr3} + 0,130 \text{Edad}_{\geq 65} - 0,149 \text{Ana} \} \end{aligned}$$

Donde  $\text{ER}_{10}$  corresponde a H-score<sup>(14)</sup> dividido 30,  $\text{PgR}_{10}$  al porcentaje de células positivas para RP dividido por 10, HER2 corresponde a la positividad (1) o negatividad (0) para la amplificación de HER2/NEU medido de acuerdo con las guías de ASCO<sup>11</sup>. Ki-67 es el porcentaje de células positivas con dicha marcación inmunohistoquímica.

Todas las determinaciones inmunohistoquímicas se llevaron a cabo en la misma muestra que se remitió para el estudio Oncotype DX® median-

te la plataforma Ventana Benchmark XT (Roche Diagnostics).

Además, N denota la presencia de Ganglios metastásicos a nivel axilar (0, 1-3, >3), T denota Tamaño tumoral en mm (<10, 10-20, 21-30, >30), GR denota Grado Histológico (categorías: 1, 2, 3), Edad (<65,  $\geq 65$ ) y Ana denota el tratamiento con inhibidores de aromatasas (por ejemplo, Anastrozol). Estas variables adquieren un valor de 1 si están presentes o de lo contrario 0.

El riesgo de recurrencia a los diez años se calcula a partir del score IHC4+C mediante la siguiente fórmula:

$$\text{ProbDR} = 1 - 0,972^{\left(\frac{\text{IHC4+C}}{100}\right)}$$

Si  $\text{ProbDR} < 0,1$  se considera riesgo bajo, si  $\text{ProbDR} \geq 1$  y  $\leq 2$  es riesgo intermedio y si  $\text{ProbDR} > 2$  es riesgo alto.

*Análisis de sesgo. Sesgo en el cálculo del score IHC4+C.* Dado que Oncotype DX® se ha constituido en el *Gold Standard* para el cálculo del riesgo de recurrencia en tumores tempranos positivos para el RE y que existen algunos elementos subjetivos en el cálculo del IHC4+C, es importante que el operador a cargo del cálculo de este último fue *cegado* con respecto al score Oncotype DX® de cada caso.

*Sesgo en el cálculo de Ki-67.* A los efectos de disminuir la variabilidad en el cálculo del índice de proliferación mediante la técnica de Ki-67, se utilizó una cuantificación automatizada del mismo.<sup>(12)</sup>

*Análisis estadístico.* La relación entre el riesgo de recurrencia reportado por Oncotype DX e IHC4+C se analizó en forma gráfica y por el *test* de correlación de rangos de Spearman.

**Tabla I.** Características demográficas y clínico-patológicas de la población en estudio

Factor	Número de pacientes
<b>Edad</b>	
40-49	10 (40 %)
50-59	8 (32 %)
60-69	7 (28 %)
<b>Tamaño tumoral (mm)</b>	
<20	16 (64 %)
20-49	9 (36 %)
>49	0
<b>Estadio ganglionar</b>	
N0	23 (92 %)
N1 (1-3)	2 (8 %)
<b>Receptores de estrógeno</b>	
(H-score)	
< 10	1 (4 %)
10-99	5 (20 %)
100-199	9 (36 %)
≥ 200	10 (40 %)
<b>Receptores de progesterona</b>	
<5	4 (16 %)
5-39	6 (24 %)
40-79	8 (32 %)
≥ 80	7 (28 %)
<b>Ki-67</b>	
<10	10 (40 %)
10-19	7 (28 %)
≥ 20	8 (32 %)
≥ 14	11 (44 %)

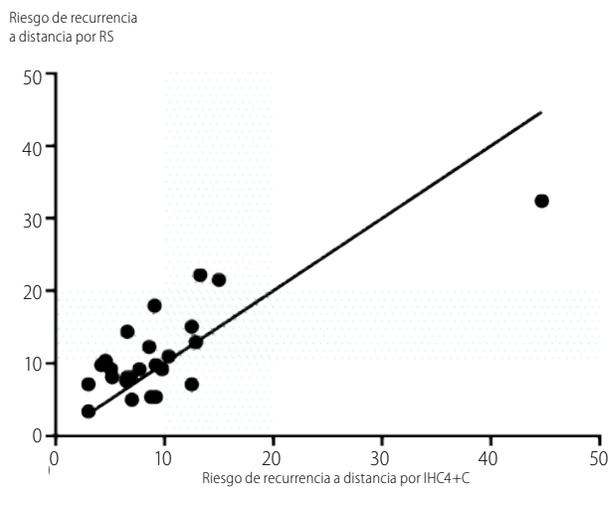
## RESULTADOS

### Características de la población en estudio

Se estudió un total de 25 pacientes cuyas características clínicas se describen en la Tabla I. La mediana de edad fue de 52 años. La mediana del tamaño tumoral fue de 15 mm.

### Correlación entre *score* de recurrencia de 21 genes y *score* IHC4+C

El Gráfico 1 muestra el grado de concordancia entre los riesgos de recurrencia a distancia estimados por Oncotype Dx® e IHC4+C a 10 años. El índice

**Gráfico 1.** Correlación de rangos de Spearman entre el riesgo de recurrencia calculado a 10 años por IHC4+C y Oncotype DX®**Tabla II.** Comparación de IHC4+C con Oncotype DX® en la estimación de riesgo de recurrencia a distancia a 10 años

IHC4+C \ RS	RS			TOTAL
	Bajo	Intermedio	Alto	
Bajo	15	3	0	18
Intermedio	1	3	2	6
Alto	0	0	1	1
TOTAL	16	6	3	

de correlación de rangos de Spearman fue 0.54. En general, IHC4+C tendió a asignar categorías de riesgo más bajas que Oncotype Dx®. La concordancia entre las categorías asignadas por los dos tests fue del 76% (Tabla II). Dentro de la categoría de riesgo intermedio por Oncotype DX®, el 50 % de las pacientes (3/6) fue reclasificado por IHC4+C como bajo riesgo (12% del total). Dentro de las tres pacientes clasificadas como de alto riesgo por Oncotype DX®, 2 fueron reclasificadas como riesgo intermedio por IHC4+C (8% del total). Por otro lado, solo 1 caso clasifi-

cado como bajo riesgo por Oncotype DX® fue reclasificado como riesgo intermedio por IHC4+C, siendo el único caso de aumento de categoría por IHC4+C (4%). Ningún caso fue reclasificado por IHC4+C como alto riesgo.

## DISCUSIÓN

Hemos encontrado que en un grupo seleccionado de pacientes, IHC4+C provee información adicional para la estratificación en relación con el riesgo de recurrencia a distancia en cáncer de mama receptor de estrógeno positivo con respecto a los parámetros clínico-patológicos clásicos. Asimismo, IHC4+C proveyó una estratificación con una concordancia global del 76% con respecto a la de Oncotype DX. En el 20% de casos, IHC4+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, IHC4+C suministraría información con un alto grado de concordancia con Oncotype DX, en el mismo sentido que publicaciones previas.<sup>(9)</sup> 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 IHC4+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 IHC4+C.

Trabajos previos han demostrado un alto grado de concordancia entre IHC4+C y Oncotype. En ese sentido, nuestro estudio muestra similares coeficientes de correlación entre el riesgo calculado por estos dos *scores*.<sup>9</sup> Sin embargo, no se han reportado previamente comparaciones directas entre la estratificación producida por Oncotype DX e IHC4+C, lo que impide realizar comparaciones directas de este análisis en nuestro estudio. Sin embargo, cabe mencionar que investigaciones anteriores han demostrado que el agregado de parámetros clínicos

al modelo propuesto por Oncotype DX proporciona información pronóstica más precisa.<sup>(13)</sup> Es interesante especular que los casos en los que IHC4+C reduce la categoría de riesgo con respecto a Oncotype podrían deberse a la información clínica complementaria contenida en el primero.

En conclusión, se reporta aquí la primera experiencia argentina en el uso del IHC4+C en comparación directa con la plataforma multigénica Oncotype DX. Mientras que este último ofrece información pronóstica y predictiva ampliamente validada, IHC4+C provee solo información pronóstica, y su uso no se encuentra generalizado aún. De esta manera, en el presente estudio retrospectivo no ha sido utilizado para tomar decisiones clínicas. Sin embargo, al igual que en otros reportes, los resultados arrojaron una alta correlación entre ambos métodos.

## REFERENCIAS

1. Peto R *et al.* Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-44.
2. 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.
3. Goldhirsch A *et al.* Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-47.
4. Perou, CM *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.

5. Sotiriou C & Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:790-800.
6. 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.
7. Markopoulos C. Overview of the use of Oncotype DX(®) as an additional treatment decision tool in early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 179-94.
8. 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.
9. 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.
10. Varga Z *et al.* How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PLoS One* 2012; 7: e373-79.
11. Wolff AC *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.
12. Tuominen VJ, Ruotoistenmäki S, Viitanen A, Jumpanen, M & Isola J. ImmunoRatio: a publicly available web application for quantitative image analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and Ki-67. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R56.
13. Tang G *et al.* Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res. Treat* 2011; 127: 133-42.
14. Kinsel LB, Szabo E, Greene GL, Konrath J, Leight GS, McCarty KS Jr. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors as a predictor of prognosis in breast cancer patients: comparison with quantitative biochemical methods. *Cancer Res* 1989 Feb 15; 49(4): 1052-1056.

## DEBATE

**Dr. Dávalos Michel:** Muy interesante el trabajo. Sobre todo porque acá, en la Argentina, no podemos hacer estudios moleculares y esto se acerca bastante al estudio molecular para hacer determinaciones y ver terapéuticas adyuvantes. En principio, creo que este tipo de estudio puede llegar a ser acertado; no sé si es cierto lo que digo, porque no soy oncólogo, ni hago estos estudios, pero creo que debe ser más certero que el estudio por inmunohistoquímica. Yo le quisiera preguntar, en los casos en que el Oncotype era intermedio y bajó, lo mismo que el alto que bajó a intermedio por inmunohistoquímica, si tiene presente en qué rango de intermedio estaba. Es decir, dado que el intermedio del Oncotype va de 18 a 31, la pregunta es si los que en Oncotype bajaron a riesgo bajo estaban más cerca del 31 o del 18, y si el que bajó de alto a bajo estaba más cerca del 31 o estaba más a la derecha. No sé si me explico.

**Dr. Pelorosso:** Sí. Con respecto a su primera observación, la realidad es que hoy en día, por el peso de la evidencia, de la validez y de la utilidad clínica

que tiene el Oncotype, es difícil su comparación con otros tests. Por otro lado, se piensa que la biología molecular ha avanzado porque nos da un número. En ese sentido, es interesante ver que la patología, con la incorporación de automatización en la inmunohistoquímica y de estandarización y de controles de calidad, está alcanzando niveles de reproducibilidad cada vez mayores. Ese es un valor que la patología está trayendo, sobre todo a situaciones socioeconómicas como la nuestra; lo mismo sucede en Inglaterra, donde la incorporación del Oncotype en las guías NICE no fue tan simple; y, de hecho, hubo negociaciones con respecto al precio para que pudiera ser aceptado en el sistema general. En sistemas donde la cobertura es amplia, la preocupación con respecto al costo es válida, y se está mirando a la inmunohistoquímica, en algunos grupos, con sus evoluciones, con la determinación automatizada, con la medición automatizada del Ki, etc. Con respecto a su pregunta específica de en dónde estaban, había muchos, como vieron en el esquema, era una nube. Había casos que fueron reclasificados por muy escaso margen. Estos dos, por ejemplo, por Oncotype daban alto riesgo, por IHC4 nos tendrían que haber dado aquí, con lo cual están alrededor de la media. Este otro caso, por ejemplo, es el único en donde IHC4 elevó el riesgo; la coincidencia perfecta hubiera sido aquí, estaba en el *borderline*. Por otro lado, también hay casos que coincidieron *borderline*. En esta muestra –que es grande para nuestro medio pero es pequeña para los estudios internacionales–, nos sirvió mucho ver la comparación de los valores de correlación con otros estudios. Eso fue un reaseguro de que estamos haciendo bien las cosas. Recientemente nos contactamos con el grupo del Dr. Dausset en el Royal Marsden y ahora entramos en un estudio de validación internacional del IHC4. Pronto tendremos una validación todavía superior a la de comparación con el IHC4.

**Dr. Mysler:** En la charla anterior se habló del tema de mayor riesgo por menor edad. Sin embar-

go acá se dice que, en la clasificación, las que menos riesgo tendrían son las menores, lo cual sería un poco contradictorio; me gustaría preguntártelo. Y, respecto de los casos *border* –que con este *score* se supone que bajaron–, quisiera saber, aunque tal vez son pocos pacientes, si se puede establecer que evolucionaron mejor o si, tal vez, no hubo suficiente tiempo ni cantidad de pacientes para poder definirlo.

**Dr. Pelorosso:** Son dos muy buenas preguntas. La primera: el estudio originalmente se desarrolló a partir de la población Tans-ATAC que incluía pacientes post menopáusicas. Dentro de esa población, en ese modelo, más de 65 años daba como resultado un peor pronóstico. Pero la población en la que entraba era acotada, no incluía pacientes menores o iguales a 35 años. Por ahí viene la respuesta. Aunque la validación del estudio incluyó la población de Nottingham, con pacientes pre menopáusicas, puede ser que este estudio no sea adecuado para una paciente muy joven. De hecho, no lo haría; y, por lo que he hablado con la gente de Londres, ellos no lo hacen en pacientes muy jóvenes. Con respecto a la segunda pregunta, todavía no tenemos suficiente seguimiento. Nuestra idea es seguir con esta experiencia, incorporando más casos de Oncotype y hacer un seguimiento a futuro, para transformar este retrospectivo en un prospectivo en donde podamos comparar a largo plazo la evolución de los dos grupos.

**Dr. Elías Costa:** Si bien no es el objetivo del trabajo, ni apunta a eso, porque vos acabás de contestar que no tenés suficiente seguimiento, uno pide este tipo de estudios cuando tiene la percepción de que, haciéndoles quimioterapia u hormonoterapia, esas pacientes van a andar o no van a andar mejor de acuerdo con su *recurrence score*. A estas pacientes que hicieron su *down scoring*, o sea que bajaron, teóricamente no las mandarías a quimioterapia porque tienen un *recurrence score* bajo. Pero, como no tenés tanto seguimiento, no podés decirme cómo evolucionaron unas y otras, con uno u otro

tratamiento. Creo que, a lo mejor, necesitarías más tiempo para saber si esas que realmente bajaron lo hicieron en el IHC4+C en forma verdadera respecto del Oncotype y si en verdad no merecían hacer quimio, o si, estando en intermedias, a lo mejor deberían haber sido tratadas con quimioterapia.

**Dr. Pelorosso:** Sí, coincido con la observación en el sentido de que la única verdad es la realidad. La comprobación acabada de que la reclasificación fue correcta sería ver la evolución. Por otro lado, esto es retrospectivo, o sea que si una paciente ya fue tratada con quimioterapia ese estudio no lo podríamos hacer. La totalidad de la evidencia del Oncotype, hoy en día, es retrospectiva. Aunque son estudios enormes, es retrospectiva, y en ese sentido está en el mismo pie de igualdad que otros tests que han sido comparados con Oncotype. Cuando nosotros comparamos IHC4+C con otras herramientas –como Adjuvant! Online o como el *score* de Nottingham–, las diferencias son mucho mayores en términos de reclasificación hacia abajo y de protección de pacientes de quimioterapia citotóxica. Allí es donde, según mi opinión, surge el verdadero valor del IHC4+C, que hará que, en las condiciones en donde no es posible realizar un estudio de igual estándar hoy en día, como puede ser el Oncotype, ya sea por costos económicos o por disponibilidad, con un equipo de patología entrenado, con sistemas estandarizados de detección, se pueda brindar información de utilidad para la paciente. Creo que ahí es donde se verá la utilidad de este *score*, en donde nosotros no tengamos acceso a un *score* como el Oncotype. Pero coincido totalmente en cuanto a que no hay estudios prospectivos todavía; lo que sí hay son estudios retrospectivos muy grandes que han sido realmente convincentes. Por otro lado, la preocupación mayor con el *score* IHC4+C es la reproducibilidad en centros periféricos. Sin embargo, la semana pasada se publicó un trabajo del grupo de Dausset, que es la primera fase del estudio de reproducibilidad, en donde se demostró que,

en cuatro centros periféricos de Gran Bretaña, la reproducibilidad fue excelente. Entonces, de a poquito, esta es una herramienta que se está constituyendo en algo de mayor valor.

**Dr. Elizalde:** ¿De dónde sale el 300 del valor de los receptores de estrógenos?

**Dr. Pelorosso:** Es una forma particular de medir la marcación del receptor de estrógenos, en donde se miden tres intensidades –leve, moderado o intenso–, se multiplica cada una de esas mediciones por 10 y...

**Dr. Elizalde:** ¿No es más fácil poner 100?

**Dr. Pelorosso:** No. Es una forma de medir cualitativamente y cuantitativamente los receptores de estrógenos.

**Dr. Elizalde:** ¿No de progesterona?

**Dr. Pelorosso:** No. Pero es una forma de medir no solo cuantitativamente, porque si yo le digo “el 100% de los resultados de estrógenos son positivos...” Con las nuevas técnicas de inmunohistoquímica se está viendo que la intensidad con la que estamos teñiendo esos núcleos importa. No es lo mismo el 100% del valor del tumor teñido levemente, que el 100% del tumor con expresión fuerte. Porque si se es capaz de reproducir siempre con la misma técnica, eso adquiere valor. Si nosotros estamos seguros que en 100 casos lo hacemos siempre igual, gana valor que uno tenga una leve tinción y otro una tinción fuerte, porque quiere decir que ese tumor que tiene leve, expresa poco. De modo que, expresar la tinción de estrógenos con el H-*score* es una manera de integrar no solo lo cuantitativo sino la intensidad. Entonces, el 300 es uno que tiene 100% de células con la máxima intensidad. De ahí empieza a ir hacia abajo. Podemos tener el 30% con una intensidad leve, el 30% con intensidad moderada y el 30% con intensidad intensa, y eso nos va a dar 30 más 60 más ... nos va a dar un número intermedio.

**Dr. Elizalde:** La segunda consideración que quería hacerte es que lo de la validación es relativo, porque son validaciones retrospectivas, tienen un valor muy relativo. La validación NICE es una aseguradora, de manera que, si bien es cierto que las aseguradoras se fijan mucho en los números que van a mover y que están en las guías NICE, no es el valor prospectivo. Hoy por hoy, hay dos trabajos cuyos resultados esperamos año tras año: el MINDACT y el TAYLORx. Estamos hartos de escuchar que este año se publican, que el siguiente y el otro, así repetidas veces. El año pasado presentaron en San Antonio que el Oncotype, que es el que más estudios ha hecho en el mundo, había llegado a los quinientos mil. Estábamos todos felices; pero, de todos ellos, ningún resultado.

**Dr. Pelorosso:** Todos estamos esperando.

**Dr. Elizalde:** Claro, había bastante preocupación en eso, porque incluso dicen que se va a bajar el sco-

re de riesgo. Va a disminuir, con lo cual habrá que ver si esto después se podrá comparar o no con esos valores. Ojalá que sí, que se pueda utilizar, ojalá que sea equiparable, homologable, porque esto es algo que vamos a poder hacer acá en la Argentina por los costos. Esto, si tiene valor pronóstico, creo que tiene un valor menor. El valor de estos estudios, igual que el de las firmas genéticas, es el valor predictivo. Ese es el valor central que tienen. El pronóstico de alguna manera lo podemos tener, o lo teníamos, con otros juegos o con otros escenarios, con otros elementos. Esto, para que tenga realmente peso, tiene que ser predictivo de respuesta. Si predice respuesta, entonces sí nos encontramos con una herramienta poderosa, porque decido a quién le hago radioterapia y a quién no. Si me modifican después del TAYLORx, nos modifican el *score*, nos matan. Muchas gracias.

**Dr. Pelorosso:** Gracias.