

USO DE PLATAFORMAS GENÓMICAS EN ESTADIOS TEMPRANOS DE CÁNCER DE MAMA CON GANGLIO NEGATIVO ¿NUEVOS PARADIGMAS DE TRATAMIENTO?

Ricardo Álvarez *

De lo que me toca hablar hoy es el uso de las plataformas genómicas en estadios tempranos. Aquí lo que voy a presentar un poco es mi experiencia personal. Educamos mucha gente, tenemos la gran suerte de tener *fellows*, observadores, residentes internos, estudiantes, graduados, etc. Eso es un uso sumamente generalizado. Vamos a ASCO o a cualquier centro mamario y encontramos que todo tiene que ser personalizado; hasta los políticos han incorporado esta palabra. Así que dentro de poco vamos a tener a alguien que se largue a una campaña política hablando de la medicina personalizada.

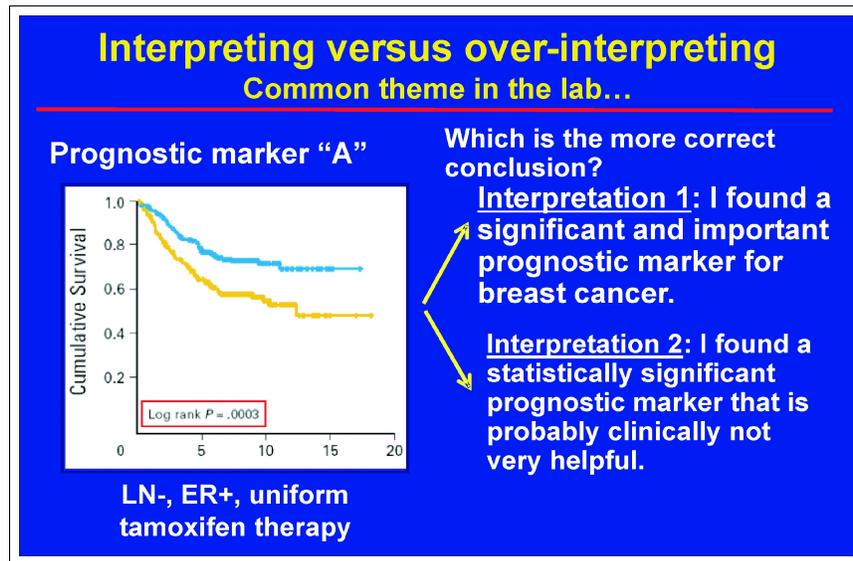
Pero lo cierto es que esto tiene un concepto mucho más profundo. En primer lugar sabemos que hay muchas formas en las diferencias que existen en las enfermedades; es justamente una diferencia de expresión de los genes. Básicamente, cuando tratamos a pacientes con algún tipo de quimioterapia, esta quimioterapia en algunas pacientes tiene beneficio pero en algunas otras pacientes no ha dado ningún beneficio, en algunas tiene mucha toxicidad y en otras no tiene nada de toxicidad. Por supuesto, el grupo que nosotros buscaríamos, hoy en día, es el grupo de pacientes que obtendría el mayor beneficio con el tratamiento y con la menor toxicidad. Básicamente es lo que buscaríamos, pero realmente no es así, y esto es sumamente complejo. Sabemos que si ponemos 100 mujeres con esta-

do temprano de cáncer mamario, todas estas mujeres desde el punto de vista farmacogenómico van a ser diferentes. De esto es lo que vamos a hablar aquí, de la experiencia con nuestros estudiantes.

El verdadero desafío de la medicina es encontrar cómo definir en otros términos las enfermedades. Esto es sumamente importante. Veamos el caso de la hemocromatosis, que es la enfermedad genética más común. Aproximadamente un 8% de la población blanca tiene algún grado de hemocromatosis; sin embargo, existen 400 tipos de expresión y es una cosa sumamente variada. Hay algunos que mueren con las transfusiones, otros que no necesitan ni siquiera hacerse transfusiones. Lo mismo va a pasar con el cáncer y cuando empecemos a discernir toda esta gran cantidad de genes. El otro desafío es seleccionar tratamientos que tengan una cura particular con la paciente. En cáncer de mama tenemos que tener terapias mucho más dirigidas, pacientes que reciban quimioterapia y que realmente la necesiten. Tiene que ser obviamente más efectiva y, por supuesto idealmente, mucho menos tóxica.

¿Cómo tomamos la decisión de terapia en pacientes con cáncer de mama temprano? Básicamente, lo que tenemos de estas pacientes, que la mayoría tiene un buen pronóstico, es cómo puedo separar pacientes de una terapia. En otras palabras, cuáles son las firmas genéticas de

* Assistant Profesor of Medicine, Department of Breast Medical Oncology, MD Anderson Cancer Center.



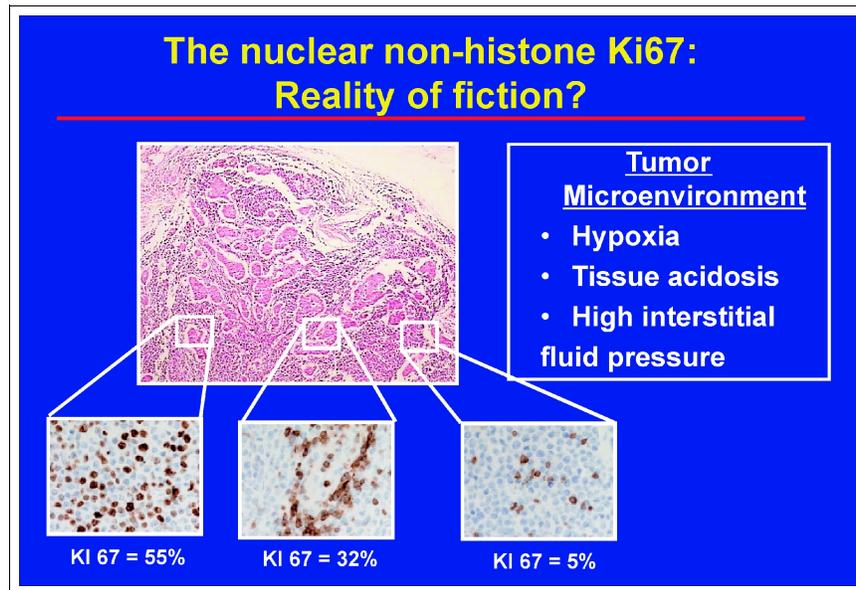
Cuadro 1

pronóstico que necesito para separar a esas pacientes y realmente tratarlas distinto. Por otro lado, cómo podemos tratar a las pacientes que necesiten terapia y cuál puede ser la terapia que trabaje mejor. Cuando hablamos de esto, en segundas palabras podemos decir que tenemos que identificar las pacientes de alto riesgo de recurrencia y tratarlas, o identificar las pacientes de bajo riesgo y evitar el tratamiento adyuvante. Por lo tanto, necesitamos siempre tener firmas genéticas de pronóstico y predicción.

Desde el punto de vista pronóstico, mi definición particular es algo que no es inherente a la enfermedad. En el contexto de la enfermedad, éstas son muchas definiciones que son puramente académicas. Tomamos un grupo de pacientes, les damos un tipo de tratamiento. Esa es una definición académica. Una definición más clínica es un tratamiento con cirugía y un tratamiento endocrino. Pero quizás una definición que sea útil y que la podamos utilizar, es un grupo de pacientes que tengan cirugía, que tengan un tratamiento uniforme de hormonoterapia y que tengan un tratamiento uniforme de quimioterapia. Y esto es muy importante, porque si nosotros obtenemos conclusiones de una pobla-

ción heterogénea, nuestras conclusiones no van a ser científicas, no van a ser clínicamente útiles. Por lo tanto, los mejores resultados que nosotros obtenemos, los hacemos en los mejores diseños de estudio.

Esto es lo que me pasa siempre con los *fellows*. En junio empiezan los *fellows* nuevos, los estudiantes, etc. Ya al empezar tienen un proyecto, en 3, 4 o 5 meses ya tienen las primeras conclusiones, empiezan a ver datos retrospectivos, dicen: "encontré la cura del cáncer, encontré un gran marcador". En un grupo de pacientes, por ejemplo con ganglios negativos, receptores de estrógeno positivos, todas habían sido tratadas uniformemente con tamoxifeno (Cuadro 1). La primera interpretación del *fellow* es: "encontré algo que es significativo y que es un factor de pronóstico sumamente importante", se puede ver de las dos curvas. Este factor puede ser una proteína, algo en la sangre, un marcador en el tejido, etc. Ya vimos esto y habiendo fallado tantas veces en laboratorio y ver que los resultados del laboratorio muchas veces trascienden. Uno piensa un poco más, esto es estadísticamente significativo pero probablemente no va a tener ningún tipo de aplicación clínica.



Cuadro 2

Esto nos pasa todos los días. Tenemos y encontramos este tipo de caracterizaciones todos los días y esto hace que tengamos que afinar un poco más y empezar a estudiar un poco más a las pacientes.

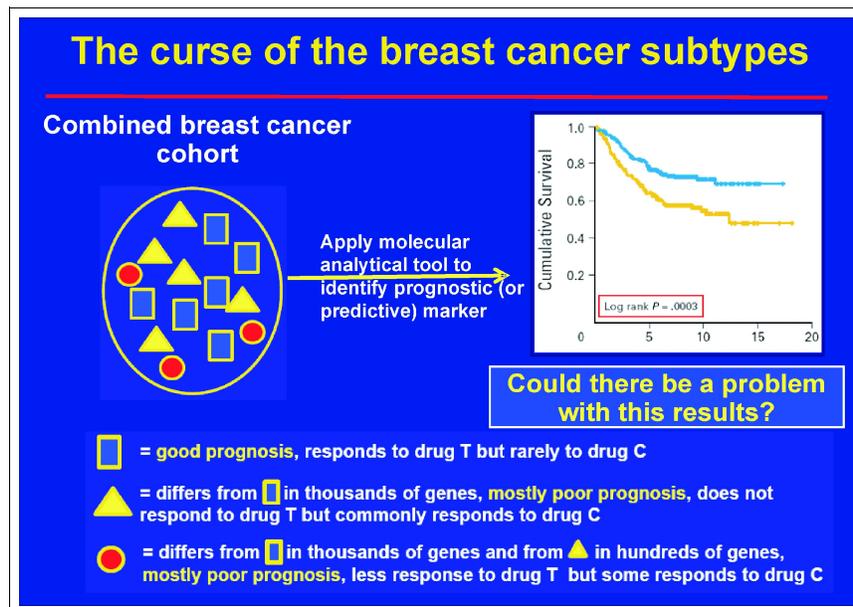
Desde el punto de vista de la predicción, esto ya es distinto, porque los marcadores de predicción nos dan siempre alguna información, estiman la sensibilidad de los tratamientos. Muchas veces queremos hablar de factor de predicción de la sobrevida global, pero realmente eso no puede ser un factor de predicción, porque es sumamente complejo y está influido por múltiples variables. Hay muchos marcadores que existen actualmente que son de predicción y de pronóstico. Uno de los casos es el receptor de estrógeno positivo; podemos decir que es de predicción de respuesta a tamoxifeno o a hormonoterapia y un factor de pronóstico positivo, la paciente va a tener un mejor resultado.

¿Cuáles son los marcadores establecidos que vemos ahora? Tenemos que actualmente, y desde hace 30 o 40 años, el marcador de predicción más importante es la presencia del receptor de estrógeno, también tenemos el Ki-67, HER2;

los marcadores circulantes, CA15-3, CA27.29, CEA; y también los marcadores *germline*.

Tenemos también los marcadores biológicos o de los tejidos. Tenemos muchísimos ejemplos, podemos dar: uPA/PAI-1, topoisomerasa II alfa. También tenemos marcadores de antraciclinas y taxanos, esto es a la quimioterapia y les voy a dar un poco la experiencia personal que hemos tenido en el MD Anderson. Algo que hacemos mucho son los marcadores circulantes, no voy a hablar nada acerca de la enfermedad residual mínima. Lo que vamos a conversar va a ser de los estudios que tenemos de las tres plataformas genómicas, también se llaman *germline markers*: del MammaPrint®, del Mammostrat® y del OncotypeDx®.

El Cuadro 2 muestra los resultados de biopsias con aguja fina. Muchos de nosotros creemos en que Ki-67 es un buen marcador; sin embargo, el Ki-67 es muy importante evaluarlo cuando tenemos toda la patología, cuando hacemos la lumpectomía o mastectomía. Evaluar el Ki-67 en base a una biopsia *core* o con aguja fina, podemos determinar distintos tipos de errores. En tumores sumamente heterogéneos el Ki-67



Cuadro 3

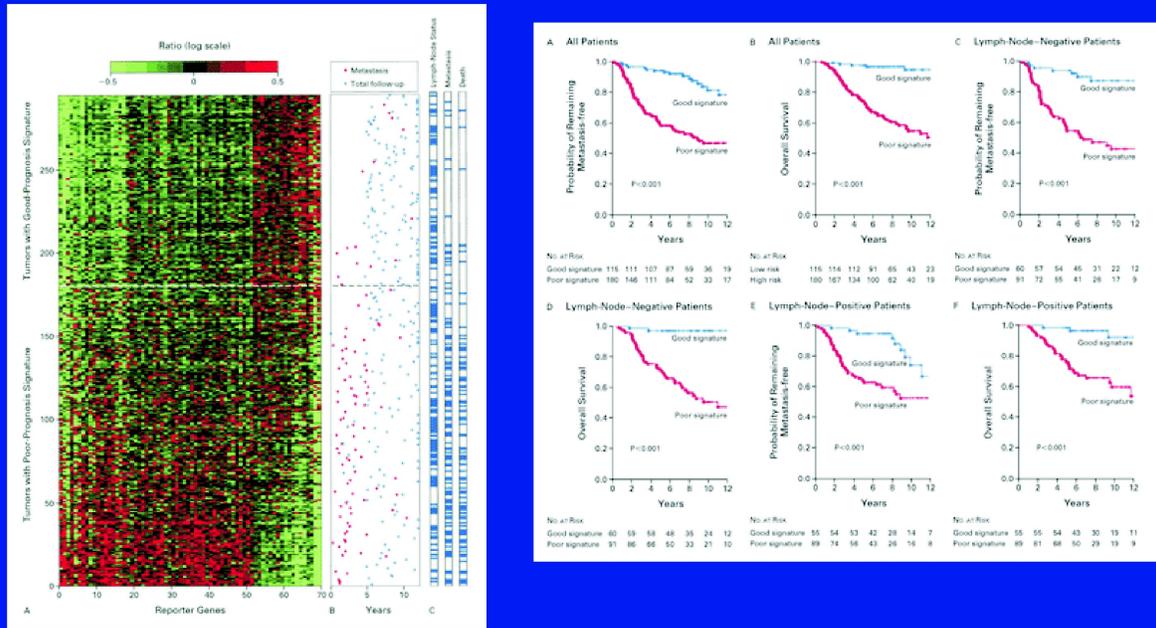
es una proteína no histona que va variando de acuerdo al ciclo celular. Por lo tanto, de acuerdo a donde ponemos la aguja vamos a tener resultados de Ki-67 de alta proliferación 55%, de 32% o de muy baja proliferación 5%. Por lo tanto esto hay que tenerlo en cuenta y hay que evaluarlo con mucha consideración. Hay gente que ha estado 30 años investigando esto y no se puede validar. Si le damos a un patólogo del Mater Dei que lo compare con el Hospital Fernández vamos a tener distintos OncotypeDx® y va a pasar lo mismo en Houston si lo analizamos con distintos patólogos.

Hay una cosa que es muy interesante de entender y que es extraordinariamente atractiva. Hay muchas de estas variables que interactúan de distintas maneras, a veces parece ser que son contrapuestas. Me refiero por ejemplo, cuando analizamos tumores que tienen alto grado, caracterizamos que estos tumores tienen una alta chance de tener respuesta patológica completa; es un factor de predicción tener una baja sensibilidad a la terapia endocrina; pacientes que si no son tratadas tienen peor pronóstico. Lo mis-

mo ocurre con el OncotypeDx® cuando vemos que tenemos el *recovery score* alto, tienen una alta chance de tener respuesta patológica completa, tienen una baja sensibilidad a la terapia endocrina. Si no se tratan estas pacientes van en forma peor que las que son tratadas. Esto hay que tenerlo en cuenta porque muchas veces las pacientes con triple negativos, que tienen peor pronóstico, son las que mejor responden a la quimioterapia. Por lo tanto, es un factor de predicción al tipo de quimioterapia, pero si nosotros sumamos la sobrevida global, estas pacientes van a andar mucho peor. Por lo tanto, esto hay que tenerlo siempre en cuenta, ya que muchas veces nos puede confundir. Tenemos que saber cuándo tenemos pronósticos variables, cuándo tenemos sensibilidad a la terapia endocrina y cuándo tenemos sensibilidad a la quimioterapia.

En el Cuadro 3 se puede observar el resumen de cuáles serían los datos que saco como conclusión cuando pongo pacientes. Las pacientes en rectángulo azul son de buen pronóstico, pero a su vez están mezcladas con pacientes triángulo amarillo porque tienen genes de mal

Gene-expression–based profiles used were the 70-gene good-versus-poor outcome model



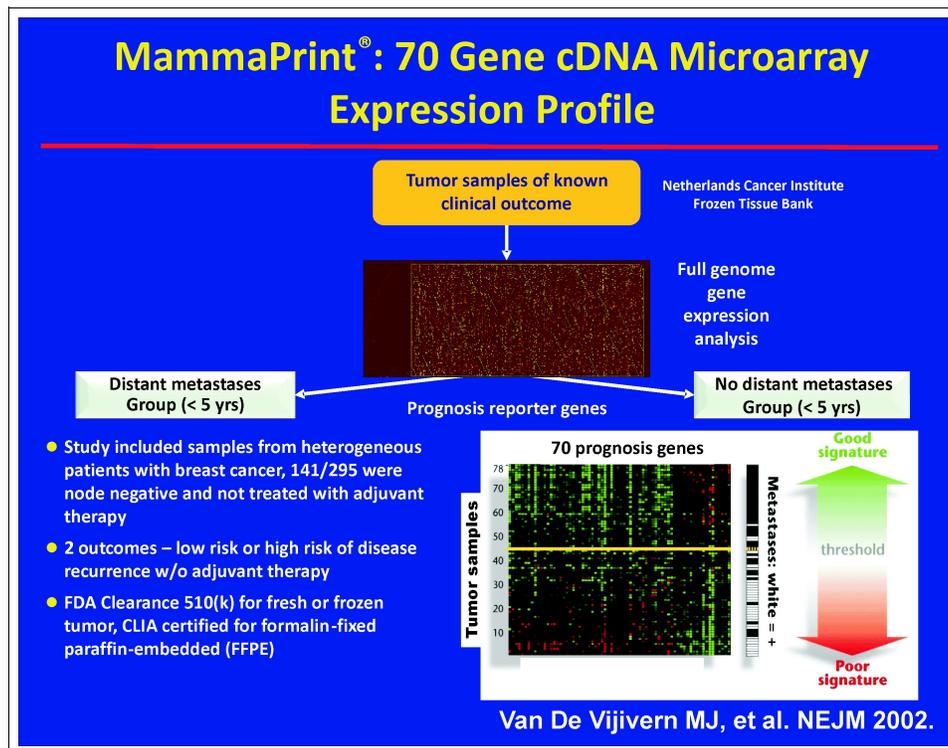
van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.

Cuadro 4

pronóstico y además, tenemos el tercer grupo, que son los círculos rojos, que difieren de los rectángulos azul y de los triángulos amarillo, que tienen un peor pronóstico.

Yo pongo todos estos genes juntos y saco un valor que es altamente significativo. ¿Qué es altamente significativo?, no lo sabemos todavía, pero esto es lo que muchas veces nos confunde cuando utilizamos pacientes que son sumamente heterogéneas. Estas pacientes no comparten el mismo *pool* genético. Por lo tanto, las conclusiones que vamos a sacar van a ser las mismas conclusiones que tienen nuestros *fellow* cuando empiezan el *fellowship*.

Vamos a la primera forma que es el MammaPrint® (Cuadro 4). Este estudio se hizo en base a pacientes pertenecientes a un grupo que tenían ganglios positivos y otro con ganglios negativos, receptores de estrógeno positivos y negativos. En el *microarray* todos los genes en rojo son los que están sobreexpresados, los verdes, que están más apagados, y está el número de mutaciones. Cuando se hacen las curvas de Kaplan, se puede ver que todas las pacientes se dividen en dos grupos, blancos y negros, o las que tienen buen pronóstico y mal pronóstico. Se puede observar que en las pacientes que tienen ganglios negativos, también hay una gran dife-



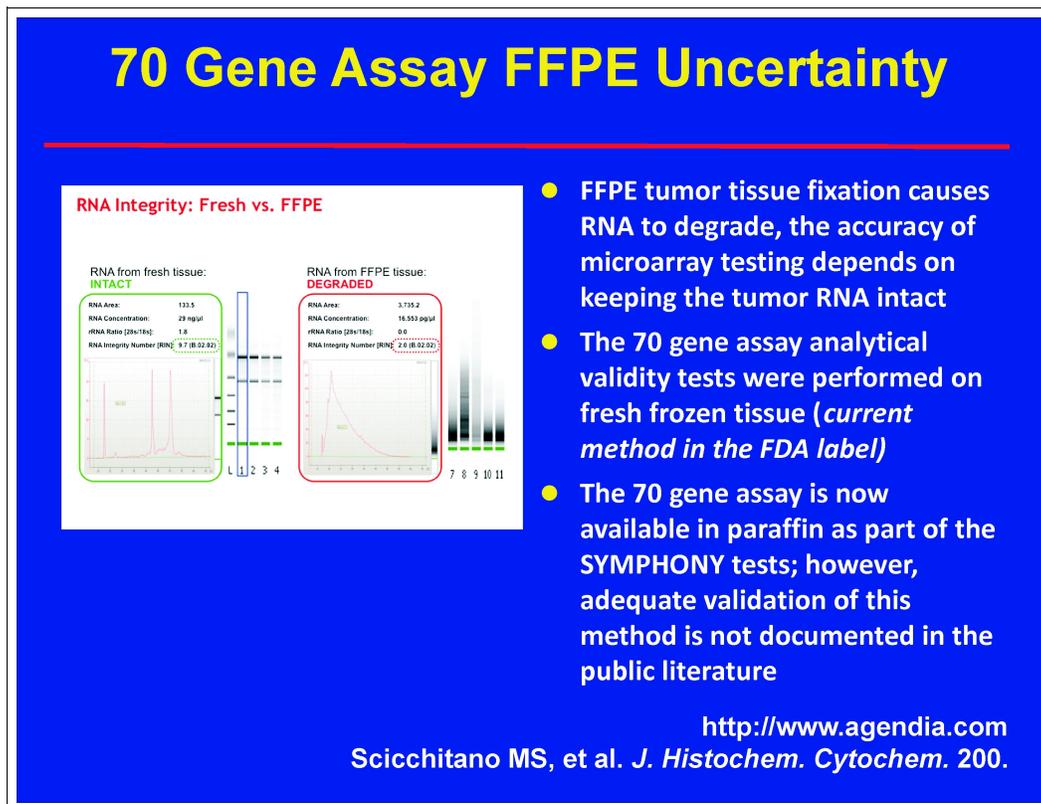
Cuadro 5

rencia a 10 años, las que le va bien y las que le va mal. Las pacientes con receptores de estrógeno positivos también tienen las que le va bien y las que le va mal. Hay de alto riesgo y de bajo riesgo.

Estos *microarrays* utilizan una plataforma que ya está establecida. Arbitrariamente se saca una media y se estadifican estos genes. Recuerden que tenemos 78 pacientes, es el número de pacientes del primer trabajo de Laura J. van't Veer y se compara con 70 genes de pronóstico. Aquí está nuevamente lo que les decía, uno está blanco, uno está negro, o en otras palabras, está la firma buena o la firma pobre (Cuadro 5). Las pacientes que se incluyeron aquí, recuerden que son estrógeno positivos, estrógeno negativos, axila positiva, axila negativa. La FDA dio la autorización para que se saquen estos tumores en forma de tejido fresco, en el momento que se hace la biopsia.

El estudio MINDACT está diseñado para tratar 6.000 pacientes con ganglios negativos o 1 a 3 ganglios positivos. Estas pacientes (en realidad es más complejo), se van a comparar en algún punto con *Adjuvant! Online*. Se hace el test que es de bajo riesgo o buen riesgo. Estas pacientes no van a recibir quimioterapia, van a hormonoterapia, pero si tienen un pobre riesgo, alto riesgo de recaer y alto *Adjuvant! Online* van a hacer la quimioterapia. Cuando hay una discordancia entre el *Adjuvant! Online* y el MammaPrint®, estas pacientes se van a *randomizar*. Este es básicamente el futuro del MINDACT, que posiblemente va a presentar algún análisis o un análisis intermedio muy pronto.

En dos estudios que publicaron van de Vijver y Buyse en NEJM y JNCI, respectivamente, se observa que estas firmas genéticas utilizaban la misma plataforma utilizando 70 genes. Estas firmas veían pacientes retrospectivos. Cuando



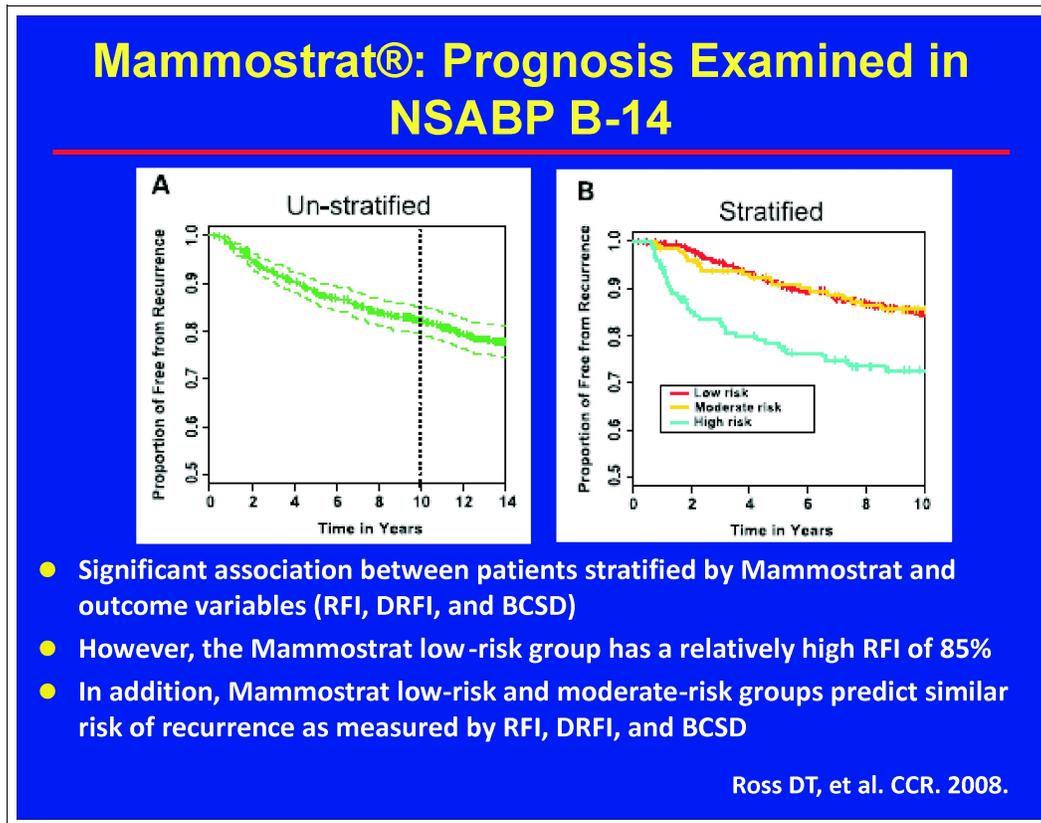
Cuadro 6

vemos las características de las pacientes, había 77 casos con estrógeno positivos; casi un tercio de las pacientes estrógeno negativos; la mitad ganglios negativos, la otra mitad ganglios positivos; menos de 53 años. Vemos que en los resultados esto nos daba un factor de pronóstico para metástasis a distancia para las pacientes que tenían bajo riesgo *versus* alto riesgo. El HR era de 4,6. En un artículo subsecuente de JNCI de Buyse, también analiza pacientes en forma retrospectiva. La característica de las pacientes también era bastante heterogénea y también los resultados. Las conclusiones son que esta firma genética da un factor de pronóstico para las metástasis a distancia entre los de buen y pobre riesgo.

Hay mucha diversificación cuando modificamos una técnica. Aquellos que han estado en laboratorio sabemos que hay que ser rutinario,

aplicar alguna metodología. En el Cuadro 6 se muestra la medición del ARN que es donde medimos nosotros en parafina. Cuando comparamos el mismo tejido de ARN en tejido fresco y en tejido de parafina, existe una gran degradación; por lo tanto, no va a ser lo mismo cuando se analizan los tejidos de MammaPrint® porque ahora se puede utilizar tejido en parafina. Por lo tanto, en el cambio de metodología va a haber una gran diferencia entre las pacientes que van a tener alto y bajo grado.

La segunda plataforma que tenemos es la Mammostrat®. Es bastante nueva y tiene muy poca comercialización todavía. Fue publicada en el Clinical Cancer Research en el 2008. Utilizaron cinco anticuerpos monoclonales. Dos estudios que fueron utilizados también por Genomic Health para probar el OncotypeDx®, el B-14 y el B-20. Estos son grupos bien homo-



Cuadro 7

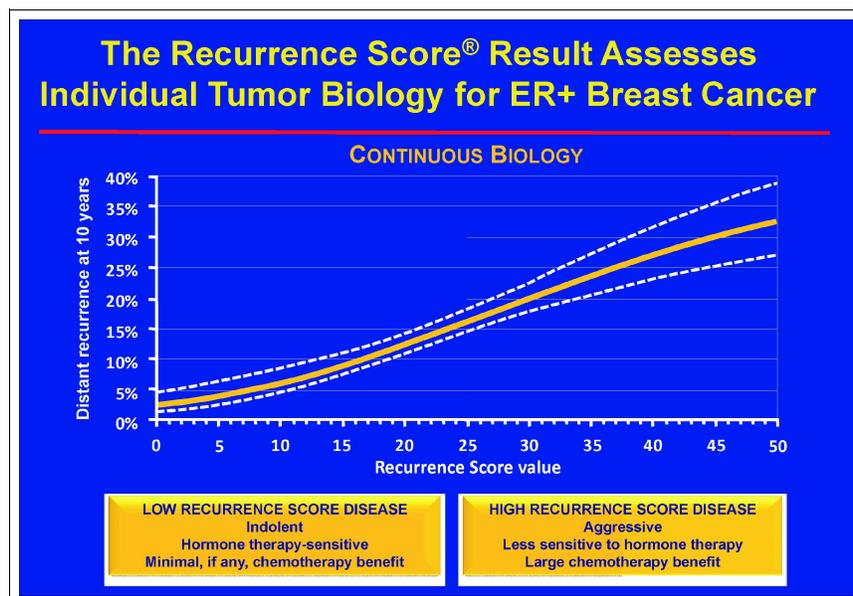
géneos de tratamiento. También más recientemente, en el 2010, se publicaron estudios retrospectivos; un tercio de estas pacientes tenían ganglios positivos y receptores de estrógeno positivos, 100% de las pacientes. Todas habían recibido tratamiento hormonal.

En el Cuadro 7 se muestra la publicación del Mammostrat®. Recuerden que son cinco anticuerpos monoclonales, justamente anticuerpos que tienen una alta proliferación. Entre ellos se destaca epsin, Ki-67, etc. Básicamente cuando nosotros estratificamos estas pacientes a 10 años, obtendremos tres grupos: de bajo riesgo, de riesgo intermedio y de alto riesgo. Sin embargo, en el Mammostrat® se pudo ver que el de bajo riesgo, que es el rojo, con el mediano riesgo, que es el amarillo, prácticamente se superponen. Por lo tanto, nuevamente volvemos

otra vez a lo que habíamos visto anteriormente con el MammaPrint® que teníamos las dos variables: alto-bajo o bueno-malo.

En una actualización de Mammostrat® también se hizo en las pacientes que habían recibido quimioterapia y se estudió en pacientes del NSABP B-20. Eran todas pacientes *randomizadas* con tamoxifeno, CAF con tamoxifeno concurrente o CAF con tamoxifeno secuencial. Se vio en estas pacientes que cuando se utilizaba el Mammostrat®, la relación entre la respuesta a la quimioterapia verdaderamente no correlacionaba mucho con el riesgo de esta estratificación. Por lo tanto, el Mammostrat® no predice el beneficio de la quimioterapia.

También cuando analizamos todas estas pacientes en el estudio TEAM (esto fue presentado hace un par de años en San Antonio, no ha sido



Cuadro 8

publicado todavía), vemos en las pacientes que la diferencias a 5 años de sobrevida libre de enfermedad, es muy próxima. Todas estas 1.800 pacientes no han tenido un factor independiente de pronóstico que pueda predecir la recaída a 5 años; las diferencias en estas pacientes han sido mínimas. Este ha sido un grupo bastante uniforme en términos de receptores hormonales y en términos de ganglios axilares.

Por lo tanto, actualmente si podemos hacer algún tipo de recomendación de este test, es importante decir que no está disponible la literatura que pueda ver el impacto que tenga Mammostrat®. No se ha hecho ningún estudio de pacientes que muestren la calidad de vida; por lo tanto, no vemos cómo puede ser la reacción de las pacientes. Tampoco hay disponible evaluación económica de este test.

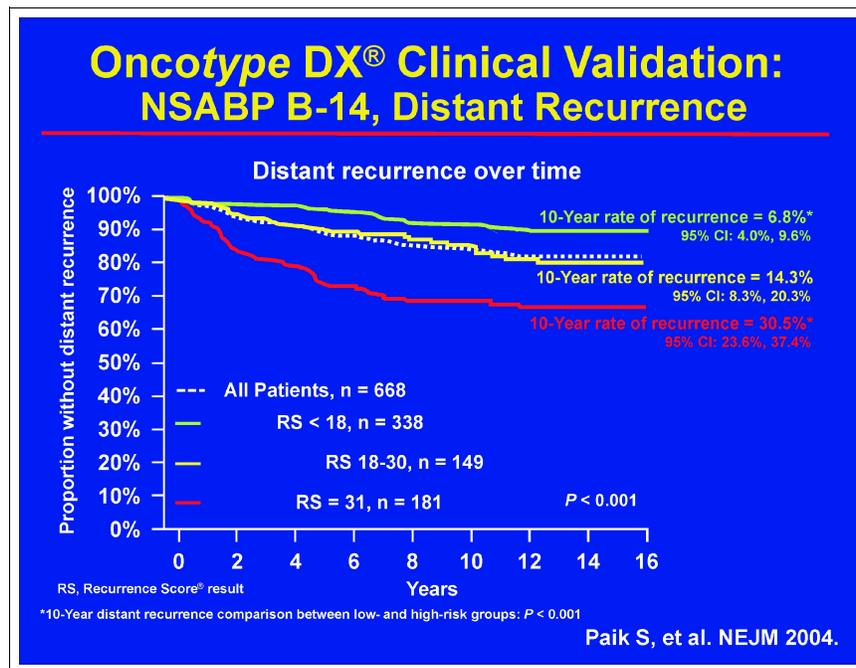
La tercera firma genética es el Oncotype-Dx® de Genomic Health. Es un conjunto de 16 genes con 5 genes de referencia. Los 5 genes de referencia son para normativizar estas plataformas. Los 16 genes son todos de alta proliferación, todos estos genes los conocemos que son estrógenos, proliferativos, HER2, de inva-

sión y otros tipos de genes. Esto se hizo en base a tres grandes estudios.

En el Cuadro 8 se puede ver la variable biológica. La traducción de esto es que a medida que nosotros tenemos un score, un grado, la chance de metástasis a distancia es mayor. Esta es una curva sigmoidea, esto se ve en todo aspecto y en todo sistema biológico. Esto nos dice que las pacientes que van a estar dentro de la primera mitad van a tener una baja cantidad de recaídas y las pacientes que están en la mitad final van a tener un alto score de recurrencia.

Esto se validó en forma de pronóstico en base al estudio NSABP B-14. Éste es un estudio de 1982, eran casi 1.200 pacientes, de 600 pacientes todavía se conservaba el tejido. Estas pacientes eran todas posmenopáusicas, operadas, con receptores de estrógeno positivos, ganglios axilares negativos; por lo tanto, era un grupo sumamente homogéneo.

El Cuadro 9 muestra básicamente lo que se ve a 10 años. La tasa de recurrencia de las pacientes que tenían un buen pronóstico era 6,8%. Las pacientes que tenían una recurrencia intermedia era de 14,3%, y las pacientes que tenían



Cuadro 9

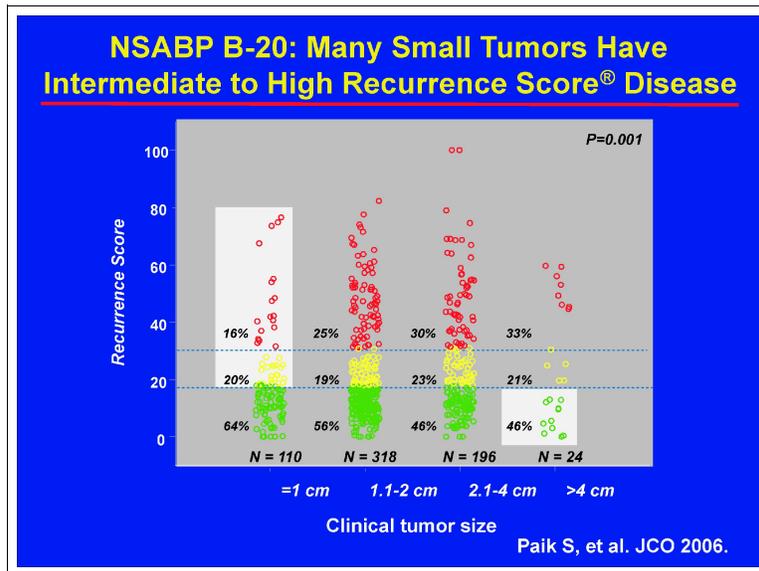
una alta tasa de recurrencia era 30,5%. Recuerden que todas estas pacientes habían sido tratadas con hormonoterapia con tamoxifeno. Pero esto fue altamente positivo y fue el factor de pronóstico que otorga la tasa de recurrencia de OncotypeDx®.

¿Cómo hacemos la evidencia de predicción? Se hace a partir del estudio NSABP B-20 que ya había mencionado antes. Estas pacientes eran tratadas con quimioterapia u hormonoterapia. Nuevamente pacientes con tasa de recurrencia baja vemos que no tenían ningún tipo de beneficio.

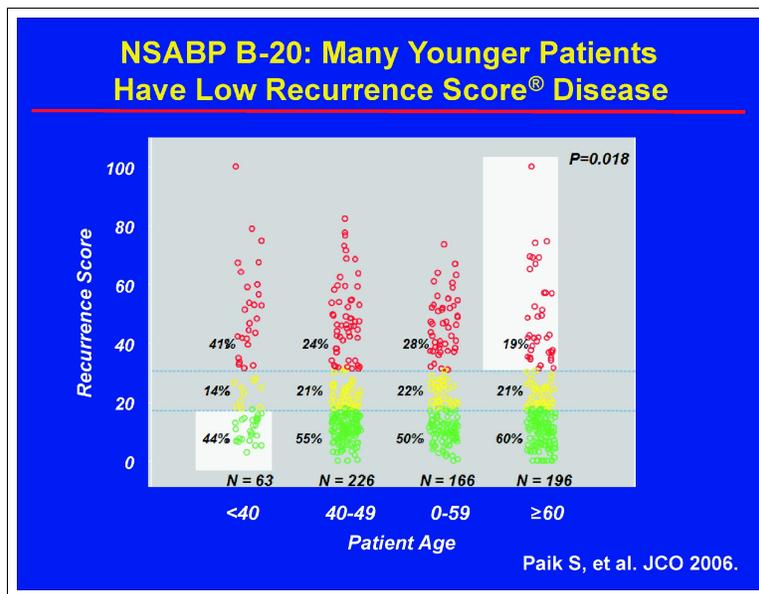
El Cuadro 10 muestra la situación entre la quimioterapia y la hormonoterapia, que ya sabíamos. Lo mismo ocurre en pacientes con riesgo intermedio a las que darles quimioterapia es inefectivo. Sin embargo, cuando las pacientes de alto riesgo se las *randomizaba* en tratamientos con hormonoterapia, se puede ver lo que les pasaba. Si estas pacientes tomaban quimioterapia había una diferencia de 28% absoluto; por lo tanto, es sumamente importante. Esto es lo

que hablamos al principio, cómo nosotros estratificamos a las pacientes, sabiendo, por ejemplo, que pacientes que tienen una baja tasa de recurrencia son pacientes que no van a tener ningún tipo de beneficio con la quimioterapia. Ése es uno de los preceptos que utilizamos hoy en día en la medicina personalizada.

Sabemos que muchas veces hacemos disquisiciones clínicas en base a tamaño, la edad, la diferenciación nuclear; y esto es por ejemplo lo que los patólogos nos informan. El patólogo cada vez necesita más y más instrumentos para perder la subjetividad del laboratorio. En el Cuadro 11 se ven las pacientes que tenían el NSABP B-20. Las pacientes habían sido estratificadas, habían hecho todas el OncotypeDx®. Vemos que tumores pequeños, menos de 1 cm, que muchas veces decimos no tratarlos porque son muy chicos, son 7 mm; bueno, el 16% de estas pacientes requerían quimioterapia. Lo mismo en pacientes con tumores grandes, más de 4 cm, el 46% de estas pacientes eran de bajo grado, por lo tanto estas pacientes no iban a tener ningún



Cuadro 10

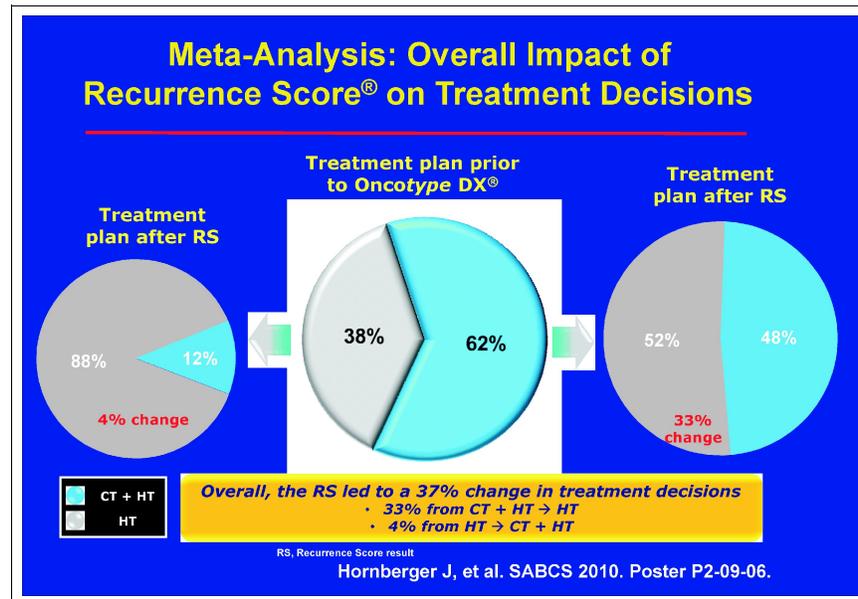


Cuadro 11

tipo de beneficio con la quimioterapia. Eso es muy importante recalcarlo.

Otra cosa importante es la edad de la paciente. Muchas veces hacemos elucubraciones en cuanto a la edad. A las pacientes menores de 40 años, obviamente, todos les queremos dar

quimioterapia pensando que podemos erradicar o mejorar su pronóstico en el futuro, pero vemos que en las pacientes de menos de 40 años el 44% tenían bajo riesgo. Estas pacientes no necesitan quimioterapia. Del otro lado están las abuelitas, de más de 60 años, que teníamos tasa



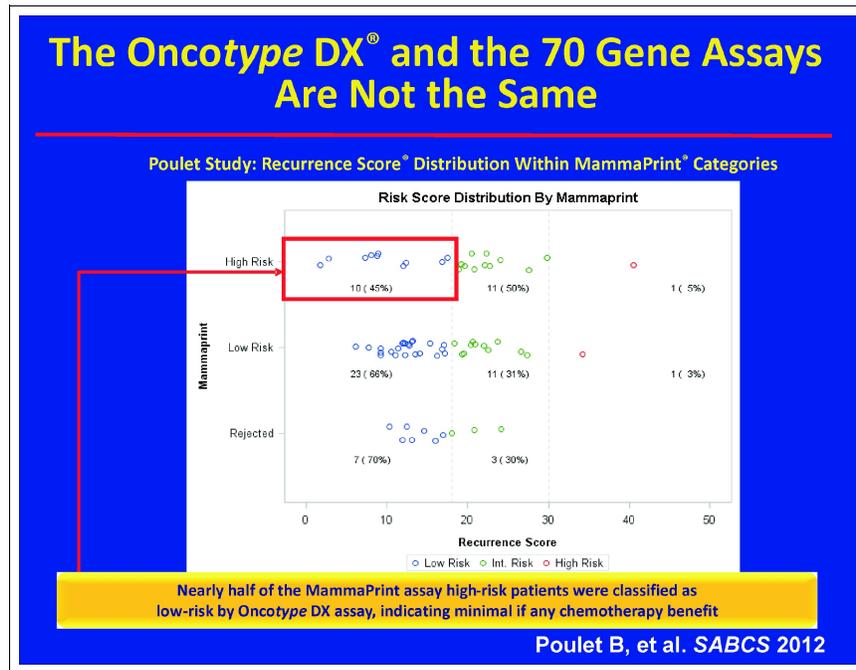
Cuadro 12

de recurrencia 19% y que había que darles la quimioterapia. Es sumamente importante ver cómo podemos diferenciar estas pacientes.

Lo que los patólogos nos reportan es que las pacientes tienen buen grado diferenciado, moderadamente diferenciado o pobremente diferenciado. Al comparar el reporte del patólogo y cuando se hace la revisión central, se observa la diferencia. En los Estados Unidos, pacientes que están reportadas como buen grado diferenciado, grado nuclear 1, Nottingham grado 1, el 5% tienen alta tasa de recurrencia. Lo mismo el casi 20% de pacientes que son de alto grado, cuando hacemos la tasa de recurrencia, encontramos que estas pacientes son de bajo grado. A estas pacientes no le daríamos quimioterapia como habíamos pensado. En el artículo de Paik que salió publicado en JCO, cuando se analizan todas las variables del NSABP B-20, se establecían datos del HR, los límites y los valores "p". El factor de pronóstico más importante de este estudio B-20 fue justamente la tasa de recurrencia que tiene un HR de 0,32; el valor "p" es altamente significativo. Estos datos fueron más importantes que el tamaño tumoral, la cuantificación de es-

trógeno y el grado nuclear, que había sido reportado por los patólogos. Por lo tanto, éste es un sistema que es sumamente estable y confiable.

El Cuadro 12 muestra un estudio que se hizo hace muy poco y fue presentado en San Antonio. Médicos que ven a sus pacientes le ordenan el tratamiento de quimioterapia y después a estas pacientes les hacen el OncotypeDx®. La pregunta es, ¿cuánto ha variado la decisión del médico si conoce el valor de OncotypeDx®? Se puede ver que es un número bastante grande. En el gráfico central las pacientes en azul son las que toman quimioterapia y hormonoterapia y las pacientes en gris hormonoterapia. Cuando a estas pacientes le hacemos el OncotypeDx® existe un 33% de cambio, y es lo que ocurre en todos lados. Lo mismo va para el otro lado, cuando las pacientes muchas veces son indicadas con hormonoterapia y les hacemos el OncotypeDx®, éste viene con alto grado. A estas pacientes les indicamos distinta quimioterapia. Esto es lo que ocurre generalmente en todos lados. Este estudio reveló que había un 37% de cambio en la decisión del tratamiento. El 33% que



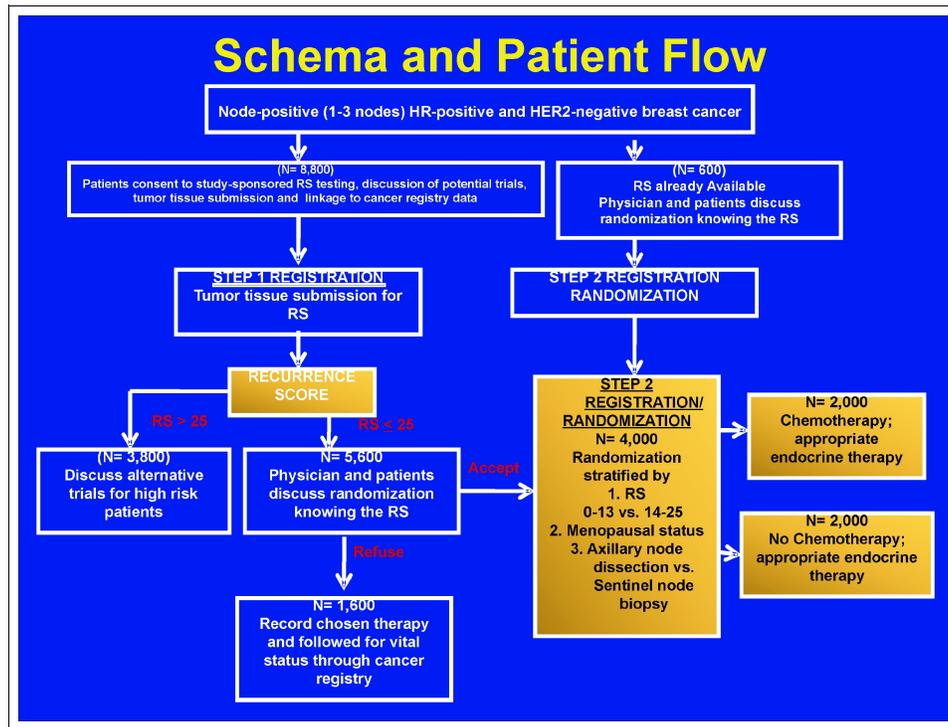
Cuadro 13

iban a quimioterapia, no van a quimioterapia. El 4% que iban a ir a hormonoterapia van a tener quimioterapia. Esto es importante tenerlo en cuenta. Tengo entendido que va a haber un estudio en la Argentina donde a los médicos se les va a ofrecer una situación que no es virtual, que es real. Los médicos van a indicar la quimioterapia y estas pacientes van a tener la posibilidad de tener el OncotypeDx® y después le van a medir si van a poder cambiar o no. Esto se ha efectuado en Israel, Brasil, Estados Unidos y en México; y en Argentina se va a poder realizar.

Por lo tanto, en la indicación del OncotypeDx®, primero es el nivel de evidencia. Es la única plataforma genómica que tiene una evidencia de un nivel 1; esto significa que está apoyado por estudios *randomizados* y ha sido recomendado por la sociedades más importantes como St. Gallen para cáncer temprano, NCCN *guidelines* y también ASCO *guidelines*. Son las únicas que tienen todas las aprobaciones. Es muy útil porque evita que las pacientes sean sobretre-

das. Es muy importante porque tiene influencia en las decisiones de tratamiento. En casi un 40% de las pacientes cuando sabemos el OncotypeDx® hacemos el cambio. Hacemos el cambio de tratamiento para uno o para el otro lado, probablemente menos quimioterapia. Es muy importante en las consideraciones prácticas que al estar aprobado por CLIA, no requieren un procesamiento importante; y lo más importante, es que existe una extensa lista de estudios prospectivos que avalan su comercialización.

En el Cuadro 13 se aprecia uno de los pocos estudios donde se ha comparado el OncotypeDx® con el MammaPrint®, y vemos que no es lo mismo. Se puede observar por un lado en las abscisas está el MammaPrint® alto riesgo y bajo riesgo y está la tasa de recurrencia. Se indica a las pacientes cuyo tumor se evaluaba con el MammaPrint® y con el OncotypeDx®. Vemos que había una gran cantidad de discordancia, aquí había un 47% de pacientes que eran catalogadas como de alto riesgo en MammaPrint® y realmente tenían un bajo score en Oncotype-



Cuadro 14

Dx®. Muchas veces el MammaPrint® tiene un nivel alto de falla. Como requiere tejido fresco y muchas veces se lo ha podido hacer en congelado, tiene un alto nivel de falla y esto es lo que no se puede correlacionar.

Del estudio TAILORx, que ya está cerrado, vamos a tener resultados muy pronto. Este estudio básicamente utiliza el OncotypeDx® para achicar un poco la diferencia en lo que es el riesgo intermedio. Me parece fantástico que exista riesgo intermedio, porque eso es lo que vemos en biología. En biología no tenemos un *switch* que nos diga que esto es uno y esto es otro; es blanco o es negro, es muy complejo. El cáncer no lo domina un gen, el cáncer lo dominan los metagenes, que es un grupo o colecciones de genes. Hay muchos pasos en biología, como es el ciclo celular, que tiene tres fases, justamente siempre existe la fase intermedia, los grados nucleares. No podemos ser tan ingenuos de pensar que vamos a caer en una firma o vamos a caer

en otra firma, porque realmente eso sería un poco antibiológico, desde mi punto de vista. Creo que la tasa de recurrencia intermedia es algo que está ahí, eso lo tenemos siempre, lo tenemos en pacientes con hiperlipidemia. Tenemos que muchas veces tomar decisiones terapéuticas diferentes. Es muy importante, porque vamos a tener resultados dentro de muy poco.

El estudio RxPONDER se refiere al uso del OncotypeDx® en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos. Este estudio se hizo en base al SWOG 8814 y daba quimioterapia y hormonoterapia con ganglios axilares negativos y positivos. Se veía que a pacientes con 1 a 3 ganglios se les daba quimioterapia y hormonoterapia, y no obtenían ningún tipo de beneficio, en términos de pacientes con tasa de recurrencia baja e intermedia. Nos llegan siempre 1 o 2 pacientes por mes, que son jóvenes, tienen 30 años. Le hacen el OncotypeDx® que es de 5; el ganglio centinela tiene 1 o 2 ganglios. ¿Qué le hacemos a esa

Key Differences Between Genomic Assays Relevant to Whether to Add Chemotherapy for ER+ Breast Cancer

	Onco DX® (Genomic Health)	MammaPrint® (Agendia)	Mammostrat® (Clariant)
Does the test strongly*predict recurrence risk, with low risk group sufficiently low risk?	YES	YES	NO
Was the test externally validated in a suitable population?	YES	NO	YES
What type of tissue does the test use and what is the failure rate?	FFPE (failure < 3% ¹)	Fresh tissue (failure 27%)	FFPE (failure rate unpublished)
What types of samples does the test accept?	Surgical excisions, core biopsies	Surgical excisions, core biopsies	Surgical excisions
Does the test supply a result on a continuous scale or a risk category?	Continuous; individualized risk assessment	Group risk assessment (low, high)	Group risk assessment (low, intermediate, high)
Does the test predict chemotherapy benefit as defined by a significant test of treatment interaction?	YES	NO	NO
What platform does the test use?	RT-PCR	Microarray	IHC
What type of regulatory clearance does the test have?	CLIA	CLIA/FDA	CLIA
Is the test incorporated in published treatment guidelines of ASCO® and NCCN®?	YES	NO	NO
Is the test widely reimbursed?	Medicare & > 95% of US privately insured lives	Medicare & private insurance; Assignment of Benefits form	No public information available. Test uses established CPT codes other than unlisted codes

Cuadro 15

paciente? Si bien no tenemos un fuerte *background* para soportarlo, a esa paciente en mi clínica la trato con tamoxifeno. A pesar que las pacientes tengan ganglios axilares, actualmente cada vez menos tomamos decisiones en base al TNM, tomamos decisiones desde el punto de vista biológico.

El Cuadro 14 muestra cómo es el flujo del estudio. A las pacientes que van a ser operadas que tengan 1 a 3 ganglios positivos, se les va a sacar la tasa de recurrencia del OncotypeDx®; si tiene más de 25 sale del estudio, va a quimioterapia. Si tiene menos de 25 se va a *randomizar* en quimioterapia u hormonoterapia. Van a

participar 8.000 pacientes para llegar a 4.000 pacientes; o sea, vamos a tener la mitad. Calculamos un 50% que bajan en el estudio.

Hay tres firmas genéticas que han sido publicadas. Se puede ver que han sido todas publicadas en 2003, 2005, 2004. Está la de Chang JC, et ál., la Koizumi KI, et al. de Japón. Ambos utilizaron firmas genéticas de 90 genes aproximadamente y predecían la respuesta al docetaxel y nosotros con nuestro caballito de batalla que es el T/FAC. Lamentablemente ninguna de estas firmas genéticas prosperó. Todos los estudios fueron publicados en JCO, Lancet, etc., porque esto era sumamente complejo.

El Cuadro 15 muestra la diferencia de las tres plataformas genómicas. Predice el riesgo de recurrencia en pacientes con bajo riesgo. Se destaca que el OncotypeDx® lo predice; el MammaPrint® también lo predice, mientras que el Mammostrat® no lo predice. Si hacemos la pregunta sobre si esto ha sido validado externamente en otras poblaciones, tenemos que el OncotypeDx® sí, el MammaPrint® no, el Mammostrat® sí. ¿Cuál es el tipo de tejido? en el OncotypeDx® utilizamos parafina; tejido fresco en el MammaPrint®; y en el Mammostrat® también parafina. Pero ahora el MammaPrint® también lo está haciendo en tejido parafinado, que no ha sido validado para eso.

Habíamos visto cuáles son las recomendaciones, tenemos ASCO, NCCN *guideline*, Saint Gallen, todas apoyan al OncotypeDx® y no apoyan al MammaPrint® ni al Mammostrat®.

El OncotypeDx® tiene prácticamente un uso en los Estados Unidos de casi 95%, el MammaPrint® casi un 3% y el Mammostrat® un 1,5%.

Por lo tanto, para entender esta enfermedad las conclusiones son, que hay que hacer el tratamiento mucho más individualizado. Nosotros tenemos que tener una selección de pacientes mucho más importante, es lo que estamos haciendo actualmente en la clínica. No hacemos ensayos clínicos para todas las pacientes, hacemos ensayos clínicos para un grupo específico de pacientes. Tenemos que integrar una gran cantidad de tecnología. Tenemos que contribuir más en esto que son las pacientes de alto rendimiento. Tenemos que estudiar cada paciente, tenemos que aprender algo de esas pacientes, tenemos que sacarle información; hacerlo contribuye a los ensayos clínicos.

Quería agradecerles su atención.