

Evaluación prospectiva de pacientes testeadas con Oncotype DX® en Cáncer de Mama Temprano RE+/ RP± / HER2- en el Instituto Alexander Fleming

Fernando Petracci*, José Loza**,
Federico Coló**,
Reinaldo Chacón*

Resumen

Introducción

Objetivo

- analizar en forma descriptiva-prospectiva epidemiológica nuestra población institucional candidata al testeo con ODX;
- correlacionar criterios clínico-patológicos con el Score de Recurrencia;
- evaluar la discordancia en la expresión de receptores por IHC y RT-PCR;
- determinar en qué medida el uso de ODX como herramienta en la toma de decisiones modifica la estrategia de tratamiento adyuvante.

Material y método

Evaluamos prospectivamente a 68 pacientes (ptes.) con Cáncer de Mama Temprano (CMT) RE+ / RP± / HER2- con al menos un criterio clínico-patológico de mal pronóstico que justificara la indicación de Quimioterapia Adyuvante (QTA) testeada con Oncotype DX (ODX).

* Servicio de Oncología del Instituto Alexander Fleming.

**Servicio de Mastología del Instituto Alexander Fleming.

Correo electrónico de contacto:
fpetracci@yahoo.com

El 57, el 31 y el 12% de los pacientes presentaron Score de Recurrencia (SR) de Bajo, Intermedio y Alto Riesgo, respectivamente. El testeo fue solicitado mayoritariamente en pacientes pre-menopáusicas, con Estadios 1-2A y Grado Histológico 2-3.

Resultados

El 77% de los pacientes vio modificada su estrategia de tratamiento luego del resultado y el 23,5% del total finalmente realizó QTA. La discordancia en la expresión de RE por Inmunohistoquímica (IHQ) y RT-PCR fue menor al 2%. Con una mediana de seguimiento de 21 meses, solo una paciente con bajo riesgo de recurrencia presentó recaída de enfermedad a distancia sin bloqueo hormonal adyuvante.

Conclusiones

En nuestra consideración, el testeo con Oncotype DX en este grupo poblacional ha resultado una herramienta confiable y práctica para seleccionar a aquellos pacientes con bajas chances de beneficiarse con la QTA.

Palabras clave

Cáncer de Mama Temprano. Oncotype DX. Quimioterapia Adyuvante.

Summary

Objective

- a) to evaluate descriptively-prospectively-epidemiologicly our institutional population candidate at testing with ODX;
- b) to correlate clinic-pathologic criteria with Recurrence Score;
- c) to evaluate discordance in hormonal receptors expression between immunohistochemistry assay and RT-PCR assay;
- d) to determine at what grade the use of Oncotype DX assay is dependable to select and or modify treatment strategy.

Materials and method

We evaluated prospectively 68 patients with ER+ / RP± / HER2- Early Breast Cancer diagnosis with at least one poor pathologic or clinic criteria in whom the indication of Adjuvant Chemotherapy (ACT) justified Oncotype

DX assay. 57, 31 and 12% of patients had Low, Intermediate and High Risk of Recurrence Score (RS), respectively. The majority of patients tested were pre-menopausal with Stage 1 and 2A, and Histological Grade 2-3.

Results

77% of patients modified their adjuvant treatments after the assay and only 23,5% of all received ACT. The grade of discordance in ER expression between immunohistochemistry assay and RT-PCR assay was less than 2%. After medium follow-up of 21 months, only one patient with low risk developed distance recurrence without adjuvant endocrine therapy.

Conclusions

We consider that Oncotype DX assay in this specific population is practicable and dependable to select those patients with low chances of ACT benefit.

Key words

Early Breast Cancer. Oncotype DX. Adjuvant Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

La amplia variedad de presentaciones de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Temprano (CMT) RE+/RP±/HER2- genera un desafío para el oncólogo al momento de decidir la mejor estrategia de tratamiento adyuvante. Hasta la fecha, seleccionamos distintos esquemas de Quimioterapia Adyuvante (QTA): DC 4, AC 4, FAC/FEC 6, TAC 4-6, AC 4-P4/12, CMF 6, densidad de dosis, y Hormonoterapia Adyuvante (HTA): agonistas LHRH, tamoxifeno (TMX) o Inhibidores de Aromatasa (IA). Estos esquemas se basan pura y exclusivamente en parámetros clínico-patológicos (PCP) de los cuales los criterios de mayor relevancia son: las variantes de tumores Luminales A y B, la edad, el estado menopáusico, el tamaño tumoral (T), la Invasión Vasculo-Linfática (IVL), el Grado Histológico (GH), la expresión de Ki-67 y el volumen de compromiso ganglionar axilar (N0-N1mic/mac, N1-2-3).

Sabemos que la gran mayoría de pacientes con CMT son sobretratados sin beneficiarse de esquemas de QTA complejos, extensos (4 a 6 meses) y con alto riesgo de toxicidades agudas y crónicas.¹

Otro punto de discusión es la elección del mejor esquema de HTA: qué paciente pre-menopáusica se beneficiará con ablación ovárica temprana, qué paciente post-menopáusica se beneficiaría con el inicio temprano de IA o luego de 2 a 5 años de TMX y qué pacientes presentarán alto riesgo de recaída sistémica tardía beneficiándose de 10 años de TMX o 5 años de TMX seguidos de 5 años de IA. A la fecha, ninguno de los PCP tiene el suficiente valor estadístico como para generar confianza en la toma de decisiones.

Las Firmas de Expresión Genómicas (FEG) nos acercan cada vez más al ideal de tratamiento adyuvante para cada paciente. Existen innumerables modelos de FEG, la gran mayoría de los cuales se encuentra en etapa de validación analítica. Una de las FEG disponibles en nuestro país para la toma de decisiones en CMT es Oncotype DX® (ODX, Genomic Health, Reedwood City, CA.). Presenta tres características primordiales: a) es una herramienta de *valor pronóstico* de recaída a distancia a 10 años en pacientes tratadas con TMX por 5 años; b) aporta *valor predictivo*, identificando pacientes que no se beneficiarán con QTA; y c) correlaciona, desde el punto de vista molecular, la expresión de RE, RP y HER2 con la expresión por inmunohistoquímica (IHQ). Los datos analizados son informados como un score numérico continuo de recurrencia (a 10 años) denominado en inglés *Recurrence Score (RS)* (Score de Recurrencia –SR–), que divide a los pacientes en tres categorías de riesgo: Bajo (<18), Intermedio (18 a 30) y Alto (≥ 31). Este SR se correlaciona con el Riesgo de Recurrencia a Distancia (RRD) expresado en porcentaje (%) con su correspondiente intervalo de confianza.²

OBJETIVO

Los objetivos del estudio son:

- a) analizar en forma descriptiva-prospectiva epidemiológica nuestra población institucional candidata al testeo con ODX;
- b) correlacionar criterios clínico-patológicos con el Score de Recurrencia;
- c) evaluar la discordancia en la expresión de receptores por IHQ y RT-PCR;
- d) determinar en qué medida el uso de ODX como herramienta en la toma de decisiones modifica la estrategia de tratamiento adyuvante.

MATERIAL Y MÉTODO

Se evaluaron en forma prospectiva los pacientes con diagnóstico de CMT RE+ / RP± / HER2- que realizaron testeo genómico con ODX. La solicitud del testeo con ODX fue discutida para cada paciente en el Comité de Cáncer de Mama, y el esquema de QTA y HTA quedó a criterio del oncólogo tratante al contar con el resultado del test.

Se recolectaron los siguientes datos clínicos y patológicos: edad, estado menopáusico; Tamaño Tumoral (T); metástasis en ganglios axilares (N1cta, N1mic, N1mac); expresión de RE, RP y Ki-67 por IHQ; expresión de receptor HER2 por IHQ y/o FISH, GH; presencia de Carcinoma Ductal *in situ* (CDIS); IVL; y Estadio. El GH fue definido por criterios de Nottingham basados en la sumatoria del grado tubular, grado mitótico y grado nuclear (GH1:3 - 5, GH2: 6 -7, GH3: 8-9). Así también, se recolectaron datos del tratamiento locorregional y sistémico adyuvante, datos de recurrencia local, recurrencia a distancia y segundos tumores.

RESULTADOS

Entre diciembre de 2011 y septiembre de 2015 se incluyeron 68 pacientes evaluadas con ODX en el Instituto Alexander Fleming. La mediana de seguimiento fue de 21,3 meses (2,3-46,0). En la Tabla I se detallan los PCP y en la Tabla II se muestran los datos de tratamientos locorregionales y sistémicos adyuvantes.

Tabla I. Características clínico-patológicas

| | | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------|
| Total de pacientes | n 68 pts.* (%) | Ductolobulillar Infiltrante | 6 (8,8) |
| Edad (años) promedio | 48 (27-74) | Papilar | 1 (1,4) |
| Mujeres | 67 (98,5) | Micropapilar | 1 (1,4) |
| Hombres** | 1 (1,4) | Estadios TNM | |
| Pre-menopáusicas | 48 (71,6) | 1 | 48 (70,5) |
| Post-menopáusicas | 19 (28,3) | 2A | 19 (27,9) |
| CDIS asociado | 32/66 (48,4) | 2B | 1 (1,4) |
| CDIS extensivo | 5/32 (14,2) | Tamaño Tumoral (Md, cm) | 1,5 (0,5-5,0) |
| Invasión Vasculo-Linfática | 8/34 (23,5) | ≤ 0,5 cm | 1 (1,4) |
| Ki-67 % (Md) | 12 (0-30) | 0,6 -1,0 cm | 13 (19,1) |
| RE % (Md) | 90 (10-100) | 1,1-2,0 cm | 38 (55,8) |
| RP % (Md) | 70 (0-100) | 2,1-3,0 cm | 11 (16,1) |
| Grado histológico (50 p) | | 3,1-5,0 cm | 3 (4,4) |
| 1 | 13 (26,0) | Estadio N 1 | 8 (11,7) |
| 2 | 31 (62,0) | N 1 cta | 1 (1,4) |
| 3 | 6 (12,0) | N 1 mic | 4 (5,8) |
| Multifocales - multicéntricos*** | 16 (23,5) | N 1 mac** ac (3,8% g. Av. Cr Cr) | 3 (4,4) |
| Subtipo Histológico | | | |
| Ductal Infiltrante | 48 (70,5) | | |
| Lobulillar Infiltrante | 12 (17,6) | | |

Notas: *2 de 68 pedidos de ODX fueron realizados en 2^{do} CM homolateral.

** Hombre con 1/10 ganglios axilares positivos.

*** Se evaluó ODX en el tumor de mayor diámetro o con factores de mal pronóstico, a consideración del oncólogo.

Tabla II. Tratamiento Locoregional y Sistémico Adyuvante

| | n | 68 pts. * (%) |
|------------------------------------|----|---------------|
| Total de pacientes | | |
| Cirugía Conservadora | 57 | (83,8) |
| Mastectomía | 11 | (16,1) |
| Ganglio Centinela | 63 | (92,6) |
| Vaciamiento axilar** | 12 | (17,6) |
| Quimioterapia Adyuvante | 16 | (23,5) |
| CMF no clásico x 6 | 5 | (7,3) |
| DC x 4 | 5 | (7,3) |
| AC 4-Paclitaxel x 12 | 5 | (7,3) |
| TAC x 6 | 1 | (1,4) |
| Radioterapia Adyuvante | 57 | (83,8) |
| VM | 48 | (84,2) |
| Boost | 36 | (63,1) |
| Lecho | 1 | (1,7) |
| Áreas ganglionares | 0 | |
| Hormonoterapia Adyuvante*** | 66 | (97,0) |
| Tamoxifeno | 45 | (68,1) |
| Anastrozol | 5 | (7,3) |
| Letrozol | 8 | (12,1) |
| Raloxifeno**** | 1 | (1,5) |
| Tamoxifeno ⇒ Letrozol | 1 | (1,5) |
| Goserelin + Tamoxifeno | 4 | (6,0) |
| Goserelin + Exemestane | 1 | (1,5) |
| Ooforectomía quirúrgica + Letrozol | 1 | (1,5) |

Notas: * Un hombre con 1/10 ganglios axilares positivos. ** 8 pts. realizaron GC seguido de VAG. *** 2 pts. rehusaron realizar HTA con SR de BR. **** Paciente nulípara con intolerancia a goserelin y a tamoxifeno.

Tabla III. Resultado de Score de Recurrencia (SR)

| | n 68 pts.* (%) | Quimioterapia adyuvante | Hormonoterapia adyuvante |
|----------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------|
| Score de recurrencia | Md 16 (0-57) | 15 (22,0) | 66 (97,0) |
| Riesgo bajo | 39 (57,3) | 0 | 37 (94,8)** |
| Riesgo intermedio | 21 (30,8) | 7 (33,3) | 21 (100) |
| Riesgo Alto | 8 (11,7) | 8 (100) | 8 (100) |

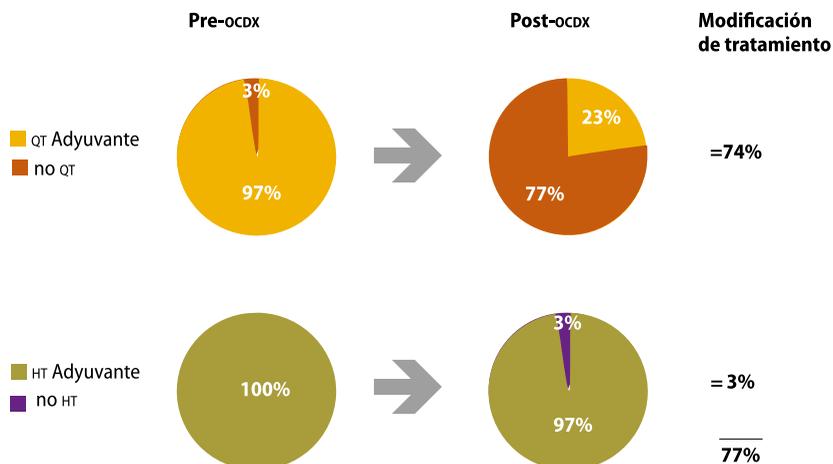
Notas: * 2 pts. se negaron a realizar QTA previo a la indicación de ODX.

** 2 pts. con SR de BR se rehusaron a iniciar HTA.

El total de los pacientes a los que se les solicitó el testeo genómico presentaban al menos un criterio clínico-patológico de mal pronóstico que justificaba la indicación de QTA. El 57% presentó SR de BR, el 31% de RI y el 12% de AR (Tabla III).

Dos de los pts. se negaron a realizar QTA previo a solicitar el testeo genómico; ambos casos presentaron SR de BR. Solo el 22% de los pts. finalmente realizó QTA; en otros términos, 3 de cada 4 pts. testeados evitaron realizar QTA. 2 pts. (3%) con SR de BR se negaron a recibir HTA luego del resultado. En el análisis global, el 77% de los pts. modificó la estrategia de tratamiento adyuvante luego del testeo genómico (Gráfico 1).

Gráfico 1. Modificación en la estrategia de Tratamiento Adyuvante



Distribución de riesgo según características clínico-patológicas

- La mediana de edad fue de 47 años.
- Del total de pts., el 25% era ≤ 45 años con SR de BR (Gráfico 2) y el 43% era GH con SR de BR (Gráfico 3).
- Una de cada cuatro pts. testeados (23,8%) con SR de BR presentaban expresión de Ki-67 $\geq 15\%$ (Gráfico 4).
- Analizando el Tamaño tumoral (T) como criterio de solicitud de ODX, los datos son llamativos: el 13% del total de pts. tenía tumores T2 con SR de BR; el 22% y el 10% tenían tumores T1 con SR de IR y AR, respectivamente. En otras palabras, uno de cada tres pts. testeados con tumores de pequeño diámetro eran de IR o AR (Gráfico 5).

Gráfico 2. Score de Recurrencia según edad

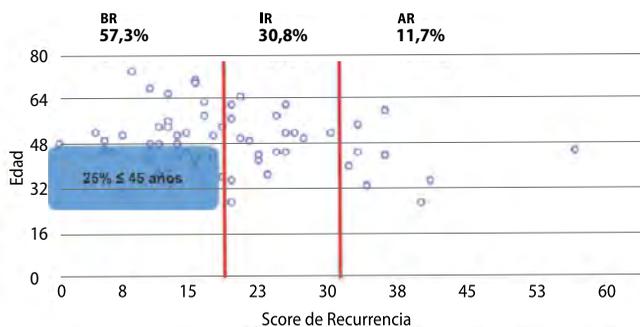


Gráfico 3. Score de Recurrencia según Grado Histológico

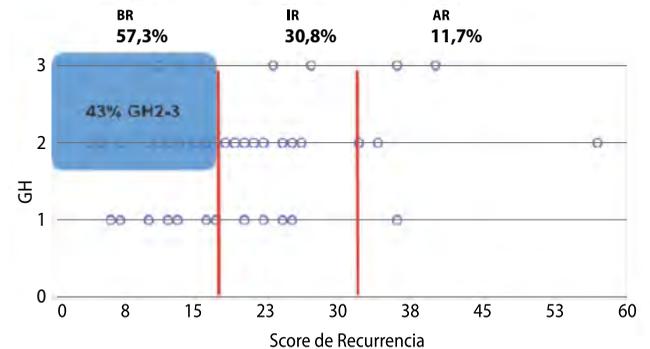


Gráfico 4. Score de Recurrencia según expresión de Ki-67

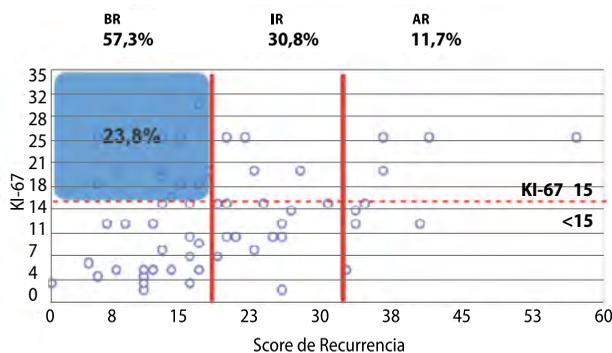
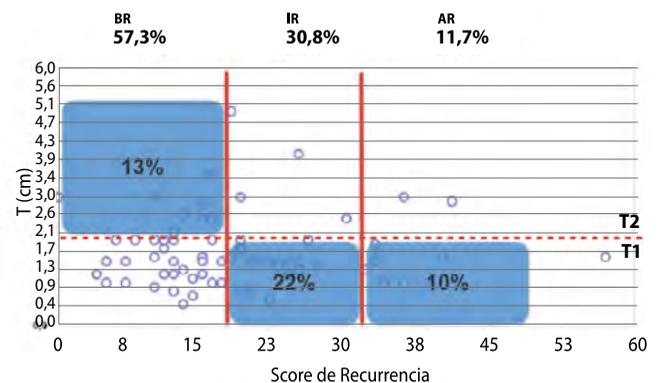


Gráfico 5. Score de Recurrencia según Tamaño tumoral (T1 versus T2)



• La distribución de los pts. según expresión de RH fue heterogénea, más marcada para los RP que para los RE, como se expresa en los Gráficos 6 y 7, encontrando tumores con alta expresión de RE con SR de AR y viceversa.

Gráfico 6. Score de Recurrencia según expresión de RE

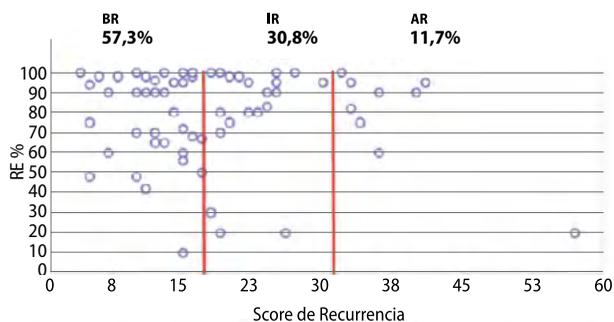
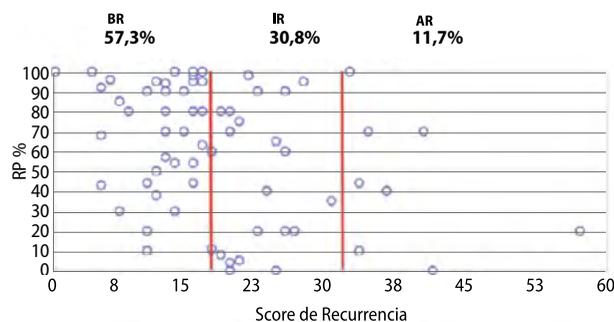


Gráfico 7. Score de Recurrencia según expresión de RP



Análisis de los datos

- 43 de 68 muestras pertenecen a pts. operados en la Institución. Ninguna de las muestras externas fue reevaluada por IHQ por el Servicio de Patología de la Institución.
- En 6 de 58 pts. (10,3%) se identificó discordancia a expensas de los RH; 5 de ellos con RP positivo por IHQ fueron negativos por RT-PCR. Un solo paciente (1,7%) con ambos RH del 20% fue Triple Receptor Negativo por RT-PCR.
- Llamativamente los 6 pacientes presentaban SR de Intermedio (3 pts.) y Alto Riesgo (3 pts.); 4 de ellos presentaban RE $\geq 90\%$ con RP entre 10 a 50% y Ki-67 $\leq 25\%$. El escaso número de pts. no permite obtener mayores conclusiones.
- Ningún tumor fue HER2 positivo por RT-PCR. 2 pts. con receptor HER2 0 (cero) y 2+ por IHQ y un paciente HER2 equívoco por RT-PCR fueron testeados por FISH no identificándose amplificación del gen HER2.

DISCUSIÓN

Como especialistas en la atención multi e interdisciplinaria de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, exigimos que todas aquellas herramientas para la toma de decisiones de tratamientos adyuvantes cumplan los siguientes criterios: tener valor pronóstico y/o predictivo; tener estudios de validación analítica, validación clínica interna y externa; tener utilidad clínica; y, finalmente, formar parte de guías de recomendaciones de expertos, sociedades científicas y entes reguladores de salud.³

La experiencia demuestra que ODX logra modificar la indicación de tratamiento adyuvante en un 25 a 55% de los pacientes. La evidencia acumulada a la fecha posicionó a esta FEG como herramienta para la toma de decisiones entre las guías de recomendaciones de mayor relevancia en la comunidad oncológica mundial y aprobada por entes reguladores de salud: ASCO, ESMO, Consenso de St Gallen 2013, NCCN, MDACC, Medicare/Medicaid 2005 y NICE.^{4,5,6,7} Los pacientes con CMT con tumores T1-2, NO-1, RE+ y HER2- son candidatos a beneficiarse de este testeo independientemente de otros PCP (GH, IVL, Ki-67 y edad). Claramente, a la fecha, no contamos con una herramienta 100% exacta (*gold standard*) para identificar el riesgo de recurrencia y el beneficio de los tratamientos para cada paciente individual, pero las firmas genómicas claramente se acercan al ideal.

¿Cuáles son las debilidades de las FEG en la actualidad? No todas cuentan con estudios de validación clínica prospectiva, randomizada; los estudios incluyen poblaciones de pacientes con CTM heterogéneas (RH+ y RH-, incluso HER2+) con ganglios axilares negativos y/o positivos; cuentan con escaso número de pacientes y utilizan diferentes métodos de testeo –muchas veces centralizados en laboratorios de alta complejidad que dificultan la logística de envío de muestras, retrasan los resultados e incrementan los costos–. Otro punto de discusión que pone en tela de juicio a las FEG es la discordancia existente en la valoración de riesgo cuando una misma población es testeada con dos o más firmas distintas e, incluso, cuando se las compara con plataformas no genómicas basadas en IHQ y PCP.

Como equipo tratante, consideramos que, al momento de seleccionar una paciente para testear con cualquier FEG, debemos tener en claro para qué y a quién le pedimos el testeo, estar familiarizados con su resultado y qué conducta vamos a tomar con el informe en mano.

CONCLUSIONES

El testeo con ODX fue solicitado mayoritariamente en pacientes premenopáusicas, Estadios 1-2A y GH 2-3.

Comparativamente con la bibliografía publicada, nuestra población institucional tiene similar distribución de riesgo, predominando pacientes con SR bajo (57%) y escasas chances (1,7%) de identificar discordancia en la expresión de RE entre IHQ y RT-PCR. Llamativamente, en nuestra población un mayor número de pacientes (77%) modificó su estrategia de tratamiento adyuvante respecto de los datos publicados para esta firma (25 a 50%). Probablemente esta mayor diferencia estaría representada por el grupo de pacientes con SR de RI; en nuestra población, solo uno de cada tres pacientes con RI realizó QTA (33%). La ausencia de datos prospectivos de estudios randomizados en este grupo dificulta la decisión de tratamiento.

En nuestra consideración, el testeado con ODX de pacientes con CMT RE+/ HER2-con axila negativa o bajo volumen de compromiso ganglionar axilar ha resultado ser una herramienta confiable y práctica para seleccionar a aquellos casos con bajas chances de beneficio de QTA y preservarlos de toxicidades a corto y largo plazo, teniendo en cuenta el grupo poblacional –principalmente mujeres jóvenes pre-menopáusicas–. El corto período de seguimiento y el número total de pacientes no nos permite hacer un análisis estadístico formal y obtener conclusiones con mayor validez clínica.

REFERENCIAS

1. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2012; 379: 432-44.
2. Paik S *et al.* Clinical validation of Oncotype DX® breast cancer assay in node-negative disease. SABCS 2003. Abstract #16.
3. Simon R *et al.* Validation of predictive markers for chemotherapy benefit using “prospective-retrospective” studies. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1446-1452.
4. Goldhirsch A *et al.* St Gallen Conference. *Ann Oncol* 2013.
5. NCCN Practice Guidelines in Oncology. V.3. 2015.
6. NICE Diagnostic Guidance 10. 2013.
7. A prospective clinical utility and pharmacoeconomic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score® assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer (BC), *European Journal of Cancer* 2013; 49 (11): 2469-75.

DEBATE

Dr. Elizalde: Está en discusión el trabajo del doctor Petracci y colaboradores.

Dr. Allemand: Muy bueno el trabajo. Debe ser la primera publicación que hay en la Argentina con este número de pacientes.

Dr. Elizalde: Con Oncotype.

Dr. Allemand: Con Oncotype. Fue muy bueno.

Dr. Petracci: Gracias.

Dr. Allemand: Quería saber si la paciente que recajó era la que tenía compromiso axilar.

Dr. Petracci: Es una paciente mía. Si prestamos atención hubo casi una de cada tres pacientes

con tumores multifocales o multicéntricos. Esta paciente tenía dos tumores. Cuando tenemos pacientes con uno o dos tumores, el criterio para determinar a cuál de los tumores pedirle el Oncotype es: se le pide al que tiene parámetros clínico patológicos de peor pronóstico o al de mayor tamaño. Así que en ningún caso testeamos los dos tumores. Esta paciente tenía dos tumores y axila negativa con un Grado Histológico 3, sin Invasión VasculoLinfática, con expresión de receptores de más del 80%. Era de Estados Unidos pero vive acá en Argentina y, a pesar de haber hecho tres consultas fuera del país y de que todos indicaban tamoxifeno, se negó rotundamente a tomarlo. Tiene 42 o 43 años.

Dr. Mosto: Te felicito por el trabajo. En aquellas pacientes que fueron Receptores Estrogénico y Progesterona positivos con inmunohistoquímica y que después se negativizaron y se modificaron con los resultados que obtuvieron con el Oncotype, ¿qué evaluación hicieron? ¿Hubo un riesgo aumentado con el Oncotype, el pronóstico fue peor?

Dr. Petracci: Son seis pacientes de intermedio a alto riesgo –eso me llamó la atención–, y una tenía estrógeno y progesterona del 20% con un Ki del 25% y terminó siendo una Triple Negativa.

Dr. Mosto: Sigue un poco la lógica; es lo que cabría esperar.

Dr. Petracci: Pero las seis pacientes de intermedio y alto riesgo era tres y tres.

Dr. Dávalos Michel: Muy interesante el trabajo. Según lo que yo interpreté, ustedes no encontraron ninguna correlación entre los factores de riesgo histopatológicos comunes y la posibilidad de que dé un alto riesgo –ya sea que dé un Grado 3, un receptor más alto o un receptor más bajo

Dr. Petracci: No fue la intención buscar, con los criterios que nosotros tenemos, los parámetros clínico patológicos y qué posibilidad de dar alto, intermedio o bajo riesgo. Como tampoco la forma de tener un Oncotype de bajo costo. Hay algunos trabajos que publican eso, pero me parece que el número de pacientes no da para hacerlo.

Dr. Dávalos Michel: Y en el caso de la discrepancia, por ejemplo en el que se hizo Triple Negativo, ¿lo tratan de acuerdo con la inmunohistoquímica o con el Oncotype?

Dr. Petracci: De acuerdo con la inmunohistoquímica. Esa paciente –caso que hemos discutido en alguna oportunidad en las sesiones del curso– se trató con quimioterapia porque realmente daba de alto riesgo y Triple Negativo. Fue una

de las pacientes que hizo antraciclinas seguidas de taxanos y a la que después se le dio tamoxifeno, porque era pre-menopáusica. Hoy en día la indicación del tratamiento adyuvante está basada en la inmunohistoquímica. No tenemos datos si hay discordancia en base al resultado del Oncotype, de la PCR del Oncotype.

Dr. Allemand: Con respecto a lo que decía recién el Dr. Dávalos Michel, en realidad la cuestión es al revés. Lo que vos mostraste es que en muchas pacientes con grado alto puede haber *score* bajo y en pacientes con tumores grandes puede haber también *score* bajo. Entonces, la cuestión no es lineal: no porque tenga un tumor grande es de alto riesgo, o porque tenga un grado alto es de alto riesgo.

Dr. Petracci: Hay algunas publicaciones respecto de Oncotype que hacen recordar la regla del 15%: 15% de mujeres jóvenes van a dar de bajo riesgo, 15% de tumores grandes van a dar de bajo riesgo, 15% de Ki-67 van a dar de bajo riesgo. Entonces, a pesar de que no son muchas pacientes, eso es lo llamativo. Son pacientes muy jóvenes, todas menores de 50 años, y uno intenta evitarles la toxicidad de la quimioterapia, las deja en amenorrea. Seis pacientes son mías y fueron a preservación ovárica, vitrificación, porque eran nulíparas. Entonces, me parece que es un escenario en el cual es una herramienta que puede servir.

Dr. Elizalde: Sin duda. Hoy, a decir verdad, el único que tiene validación analítica y clínica es el Oncotype; los demás están en validación analítica; y las firmas genómicas de segunda generación, EndoPredict y Prosigna, le agregan la clínica, con lo cual no sé hasta qué punto esta última va a tener valor o no en el futuro.

Dr. Petracci: En Oncotype no: la clínica no agrega nada porque no está validado. En los otros sí.

Dr. Elizalde: Están también en validación analítica los dos, pero las dos firmas que hay de segunda

generación le agregan los valores clínicos. Yo no sé si cambiarán en el futuro según el tumor sea grande o no. Por lo que acabás de decir vos, esto no valida la regla del 15%.

Dr. Petracci: Creo que en el grupo intermedio, hasta que no tengamos algo, sería bueno, porque es el grupo en el cual uno tiene la incertidumbre de qué hacer. Tenemos una paciente de riesgo intermedio y queda a nuestro criterio si es de riesgo intermedio para abajo, de riesgo intermedio para arriba o si ya, de antemano, teníamos pensado hacerle quimioterapia o no. Así que es el grupo de más difícil decisión.

Dr. Elizalde: Una última pregunta que quizás entendí mal. ¿A un HER2 negativo le hicieron FISH?

Dr. Petracci: Sí, a una HER2 que era micropapilar, pero el FISH ya se había hecho antes de pedir el Oncotype.

Dr. Elizalde: Pero, ¿por alguna razón en particular?

Dr. Petracci: No, porque estaba la sospecha de que fuese un falso negativo de la inmunohistoquímica.

Dr. Allemand: Cuando vos ves las curvas con respecto a la conducta ulterior tanto en el nivel 14 como en el 20, las de riesgo intermedio se parecen más a las de riesgo bajo que a las de riesgo alto. En el TAYLOR fijaron el *score* de 10 para poder excluir pacientes y tener menos riesgo de excluir pacientes con tratamiento quimioterápico. Lo que dicen los investigadores, extraoficialmente, es que las pacientes de riesgo intermedio con muchos años de seguimiento tienen muy poco número de eventos, lo que hablaría a favor de que, tal vez, las de riesgo intermedio puedan terminar siendo incluidas dentro de bajo riesgo –digo esto como especulación.

Dr. Elizalde: También en el sentido especulativo, las de riesgo intermedio habrán sido divididas en dos ramas: en la rama de las que no reciben quimioterapia y en la rama de las que sí la reciben. Con lo cual uno se pregunta por qué. Si las

que tienen en riesgo intermedio les han dado un número bajo, por qué a estas pacientes las han dividido en dos brazos. No sé cuándo se publicarán los resultados, porque no hay eventos exactamente; se va a tardar muchísimo. Finalmente no sé cuándo se va a poder llegar a una conclusión.

Dr. Petracci: Va a llevar tiempo.

Dr. Allemand: En última instancia se comporta como un trabajo de adyuvancia. Necesitamos seguimiento, que pasen los diez o quince años de seguimiento como mínimo.

Dr. Elizalde: Nos quedamos “entrampados” en aquellas pacientes entre el 18 y el 11 a las cuales las consideramos de bajo riesgo y les dimos tamoxifeno. Es cierto que estas pacientes tuvieron muy pocas recaídas, pero lo supimos después. Hoy el corte es en 11.

Dr. Allemand: Bueno está bien, pero en la práctica clínica, si yo tengo una paciente que viene con un *score* de 17, lo discuto con el oncólogo antes por supuesto, pero no le doy quimioterapia.

Dr. Elizalde: Pero hoy el TAYLOR no te dice eso.

Dr. Allemand: No, el TAYLOR dejalo afuera.

Dr. Elizalde: ¿Y en qué nos basamos?

Dr. Allemand: El TAYLOR confirmó lo de las pacientes de bajo riesgo, que ya sabíamos que eran de bajo riesgo.

Dr. Elizalde: ¿Y cuál sería el argumento estadístico o de la literatura, en qué basarnos?

Dr. Petracci: En la práctica uno se sigue basando en los dos, tres o cuatro estudios de entre axila negativa y positiva que fueron de validación clínica retrospectiva prospectiva. Yo creo que lo del TAYLOR sirve para quedarse absolutamente tranquilo en cuanto a que a las que son menos de 10 no les hagamos nada.

Dr. Elizalde: Más retrospectivo que prospectivo.

Dr. Allemand: Voy a hacer un comentario desde el punto de vista estadístico de esos análisis. La crítica al patrón de oro que es el ensayo doble ciego, randomizado, etc.; es un diseño. Ahora, si vos tenés de una paciente el dato de cuándo se operó, el taco de cuando se operó, cómo evolucionó y cuándo se murió, es decir, tenés toda la secuencia de la paciente, no está invalidado el trabajo porque es un estudio, porque eso no tiene un sesgo. Es un grupo heterogéneo de pacientes, pero se sabe el día en que se operaron, lo que tomaron y cuándo se murieron. De muy pocas pacientes se sabe todo. El Long Rank, que es lo que se calcula cuando vos hacés sobrelvida, es una especulación sobre la muerte de las pacientes. Estas son pacientes que están vivas y no recaídas. No es una especulación estadística.

Dr. Elizalde: Sí, la que tuvo el Oncotype sí.

Dr. Dávalos Michel: El TAYLOR no es tan retrospectivo, es prospectivo. Y va de 11 a 24, no va de 11 a 18. Va de 11 a 24. Le han bajado el límite a 11 y le han bajado el límite máximo a 24.

Dr. Elizalde: Oncotype arranca diciéndonos 18 a 31.

Dr. Dávalos Michel: Pero el TAYLOR va de 11 a 24. No va de 11 a 18. El intermedio va de 18 a 31. El TAYLOR incluye del 11 al 24. Ese es el prospectivo que han hecho del grupo intermedio. No lo han hecho del 18 al 31, lo han hecho del 11 al 24.

Dr. Elizalde: Lo que dijimos es que, de entrada, nos dijeron hasta 18 y nos basamos en eso. Finalmente el TAYLOR pone 11, y baja también el intermedio de 31 a 24. Entre 11 y 24 abre dos ramas.

Dr. Dávalos Michel: Quimioterapia sí o quimioterapia no.

Dr. Elizalde: De eso no sabemos nada.

Dr. Dávalos: Hay que esperar.

Dr. Elizalde: Estas pacientes tienen pocos eventos, y probablemente tengamos los resultados dentro de mucho tiempo.

Dr. Dávalos Michel: Pero, como dijo la doctora española que vino a la reunión, cuando el *score* Oncotype está cercano al 18, no le hacen quimioterapia. Cuando da 28, 29, 27...

Dr. Petracci: Eso es lo que hacemos en la práctica. Creo que la mayoría que pide Oncotype toma la decisión en base a la validación clínica que es 18 a 30, más de 31.

Dr. Dávalos Michel: Eso es lo que se discutió en la reunión hasta tanto se tengan los resultados del TAYLOR; es lo que se hace en la práctica.

Dr. Allemand: Cuando diseñaron el trabajo –y esto lo explicaron en una de las reuniones que tuvimos–, se decidió bajar, porque lo que querían era confirmar esto y no quedar expuestos a que un grupo de pacientes incluidas con *score* de 18 tuviera recaída. Es una picardía del diseño estadístico del trabajo. Entonces, se garantizaron eso bajándolo para el estudio, no para el ejercicio de la práctica cotidiana, porque, de hecho, ninguna paciente con *score* de 20 va a hacer tratamiento quimioterápico.

Dr. Elizalde: El tema es que el estudio nos da el aval ético y moral para poder hacer las cosas. Nosotros nos basamos en *trials* con validación analítica y clínica. Si no, hacé la validación analítica y utilizá las otras firmas genómicas.

Dr. Allemand: El TAYLOR tiene dos meses de publicado, y todas las guías se publicaron sin el TAYLOR; ninguna esperó el resultado del TAYLOR; y el resultado del TAYLOR no va a modificar nada porque lo que dice ya se sabía.

Dr. Elizalde: Bueno, Fernando, generaste discusión.

Dr. Petracci: Gracias.

Dr. Elizalde: Discusión y opinión. Eso está muy bueno. Eso nos enriquece a todos. Muy bueno el trabajo; además, fue el primer trabajo que se presenta, lo cual es un mérito. Es un número importante.