

Influencia del score de recurrencia *Oncotype Dx* en la decisión del tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Mariano Toziano,* Federico

Bianchi,* Tomás Ramilo,*

Martín Engel,* Diego Habich,*

Tomás García Balcarce,*

Roberto Castaño*

RESUMEN

Objetivos

El objetivo primario del presente estudio es analizar cómo la utilización del ensayo *Oncotype Dx* modifica y condiciona la elección del tratamiento adyuvante.

En segundo lugar, nos propusimos evaluar la evolución de aquellas pacientes con score de recurrencia menor a 10, las cuales han sido clasificadas en el ensayo clínico TailorX como pacientes de bajo riesgo pasibles de ser tratadas solo con terapia hormonal adyuvante

Por último, buscamos evaluar si existe correlación entre el valor de Ki 67, la invasión linfovascular (ILV) y el score del *Oncotype Dx*.

Material y método

Analizamos retrospectivamente 62 pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 Neu negativo y ganglios negativos, a las cuales se les solicitó el score de recurrencia *Oncotype Dx*, y comparamos con las indicaciones de terapia adyuvante surgidas previamente de factores de riesgo clínicos y anátomo-patológicos.

Resultados

Treinta pacientes (48,4%) presentaron score de bajo riesgo, 25 (40,3%) score de riesgo intermedio y las 7 restantes (11,3%) score de alto riesgo de recurrencia.

* Hospital Alemán de la Ciudad de Buenos Aires

Correo electrónico de contacto:
marianotoziano@hotmail.com

Analizando el cambio de conducta, una vez obtenido el resultado del *Oncotype Dx*, encontramos un cambio de decisión en 16 pacientes (26%).

Según la indicación de los factores de riesgo clínicos y anátomo-patológicos, de las 62 pacientes incluidas en este estudio, se había indicado adyuvancia con quimioterapia y hormonoterapia a 26 pacientes y hormonoterapia solamente a las 36 pacientes restantes.

Posterior a la realización del *Oncotype Dx*, de las 26 pacientes a las cuales se les había indicado quimioterapia, en 12 se modificó el tratamiento a adyuvancia hormonal solamente (46,15% de reducción de la indicación en este grupo).

Por otra parte, en aquellas 36 pacientes respecto de las cuales nuestra indicación previa había sido solamente adyuvancia hormonal, el resultado del *Oncotype Dx* determinó la realización de quimioterapia en 4 (11,1%).

Cotejando la correlación entre *Oncotype Dx* y factores anátomo-patológicos, encontramos como dato interesante que todas aquellas pacientes con score de alto riesgo presentaban Ki 67 elevado, pero no a la inversa, mientras que no hallamos relación entre invasión linfovascular (ILV) presente y *Oncotype Dx* elevado.

Conclusiones

Consideramos que la utilización de plataformas genómicas como el *Oncotype Dx* es un elemento útil a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama Luminal con ganglios negativos, donde la indicación de la quimioterapia adyuvante debe ser cuidadosamente evaluada.

Palabras clave

Cáncer de mama. *Oncotype Dx*. Ki 67.

SUMMARY

Objectives

The primary objective is to analyze how the use of *Oncotype Dx* modifies and conditions the choice of adjuvant treatment.

Second, to evaluate the evolution of those patients with score of recurrence <10 –of low risk in TailorX Clinical Trial–, treatable with hormonal adjuvancy only.

Finally, compare correlation between lymphovascular invasion (ILV), Ki 67 and *Oncotype High Dx*.

Materials and method

We retrospectively analyzed 62 breast cancer patients with hormone receptor positive, HERS Neu negative and negative lymph nodes, who were asked for the Oncotype Dx recurrence score and compared with the indications for adjuvant therapy that had previously arisen from clinical and anatomic risk factors pathological.

Results

Thirty patients (48.4%) presented a low risk score, 25 patients (40.3%) intermediate risk and the remaining 7 patients (11.3%), a high risk score for recurrence. Once the Oncotype Dx result was obtained, we found a decision change in 16 patients (26%).

According to the indication of the clinical and anatomopathological risk factors, of the 62 patients included in this study, adjuvancy had been indicated with chemotherapy and hormone therapy to 26 patients and only hormone therapy to the remaining 36 patients. After the Oncotype Dx, of the 26 patients to whom chemotherapy had been indicated, in 12 of them the treatment was modified to hormonal adjuvancy only (46.15% reduction of the indication in this group).

On the other hand, in those 36 patients that our previous indication had been only hormonal adjuvancy, the result of the Oncotype Dx determined the accomplishment of chemotherapy in 4 of them (11.1%).

Comparing the correlation between Oncotype Dx and anatomopathological factors, we found that all those patients with a high risk score had elevated Ki 67, but not inversely, whereas we did not find a relation between present lymphovascular invasion (LVI) and Oncotype High Dx.

Conclusions

We believe that the use of genomic platforms such as Oncotype Dx is a useful element when making decisions about the adjuvant treatment of Luminal breast cancer with negative ganglia, where the indication of adjuvant chemotherapy should be carefully evaluated.

Key words

Breast cancer. Oncotype Dx. Ki 67.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente de la mujer y el que más muertes produce en todo el mundo. Su incidencia se estima en 1,5 millones de casos por año, con una mortalidad anual superior al medio millón.

El tratamiento de los estadios tempranos con ganglios negativos del cáncer de mama no está claramente definido y depende de múltiples factores, los cuales presentan diferentes interpretaciones. Es sabido que la aplicación de quimioterapia adyuvante en este escenario logró disminuir la mortalidad, aunque resulta muchas veces difícil identificar a aquella paciente que realmente se beneficiará con este tratamiento. En esta toma de decisiones muchas pacientes serán subtratadas y muchas más serán sobretratadas; y, teniendo en cuenta que la quimioterapia presenta una morbilidad no despreciable, resulta trascendente contar con factores pronósticos confiables que nos permitan decidir con poco margen de error a qué paciente le indicaremos el tratamiento y a cuál no, evitando de esta manera terapias costosas y efectos adversos considerables.

Los factores pronósticos anatómo-patológicos –como el tamaño tumoral, el grado histológico o el compromiso ganglionar–, que durante mucho tiempo fueron las únicas herramientas para definir el tratamiento, han sido complementados, y en muchos casos reemplazados, por marcadores tisulares obtenidos por inmunohistoquímica, como los receptores hormonales, el Ki 67 y la sobreexpresión del receptor de membrana HER2 Neu. Esto derivó en la clasificación genómica del cáncer de mama, diferenciando a los tumores Luminales de los HER2 y de los tumores receptores negativos. El comportamiento biológico agresivo que presentan los tumores Triple Negativos y HER2 Neu justifica, al menos hasta ahora, la indicación de quimioterapia adyuvante en la gran mayoría de los casos; pero, considerando que aproximadamente el 60% al 70% de las pacientes con cáncer de mama tendrán el subtipo Luminal y que el 85% de estas estarán libres de enfermedad a 10 años solo con terapia adyuvante hormonal, es fundamental identificar a aquellas pacientes de este grupo que se beneficiarán con el tratamiento quimioterápico.

Esto llevó al desarrollo, para este grupo, de un ensayo genético de recurrencia basado en la evaluación de 21 genes (*Oncotype Dx*). Este ensayo diseñado para tumores luminales con ganglios negativos fue validado dentro de la rama de tratamiento adyuvante con tamoxifeno del ensayo NSABP B14, estableciendo un riesgo de recurrencia a distancia de 7%, 14% y 31% para pacientes con bajo (<18), intermedio (18 a 30) o alto score (>30) respectivamente.

OBJETIVOS

El objetivo primario del presente estudio es analizar cómo la utilización del ensayo *Oncotype Dx* modifica y condiciona la elección del tratamiento adyuvante.

En segundo lugar, nos propusimos evaluar la evolución de aquellas pacientes con score de recurrencia menor a 10, las cuales han sido clasificadas en el ensayo clínico TailorX como pacientes de bajo riesgo pasibles de ser tratadas solo con terapia hormonal adyuvante.

Por último, buscamos evaluar si existe correlación entre el valor de Ki 67, la invasión linfovascular (ILV) y el score del *Oncotype Dx*.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizan retrospectivamente 62 pacientes atendidas en el Hospital Alemán de Buenos Aires y en la práctica privada con carcinoma de mama, receptores hormonales positivos, HER2 negativo y axila negativa, a las cuales se les solicitó el ensayo de recurrencia *Oncotype Dx*. Las pacientes fueron reclutadas entre noviembre de 2009 y diciembre de 2015, utilizando dicho ensayo para determinar el tipo de tratamiento adyuvante a indicar. Todas las pacientes habían sido previamente evaluadas en ateneo interdisciplinario de Oncología Génito-mamaria del Hospital Alemán, donde se había indicado su tratamiento oncológico, y la decisión de solicitar *Oncotype Dx* surgía de la presencia de alguno de los siguientes factores: GH2-3, ILV, Ki 67 > 20, T1-T2.

Se registran datos clínicos y anátomo-patológicos como la edad, el tamaño tumoral, el grado histológico (GH), la invasión linfovascular (ILV), el compromiso ganglionar, la expresión de receptores hormonales, Ki 67 y HER2 Neu.

Se recolectan los resultados del *Oncotype Dx*, y se considera, en particular, la evolución de las pacientes con score de recurrencia menor a 10, para correlacionarlo con los datos publicados en el ensayo TailorX.

Se analiza el cambio de decisión en cuanto a la indicación de tratamiento adyuvante basado en los resultados del *Oncotype Dx*.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de 49,1 años con un rango entre 28 y 72 años.

El tamaño tumoral promedio fue de 1,7 cm (0,4 a 4 cm).

De los 62 casos analizados, el tipo histológico fue ductal en 38 (61,3%), lobulillar en 10 (16,1%) y mixto en 14 (22,6%).

Tabla I. Características clínicas y anátomo-patológicas

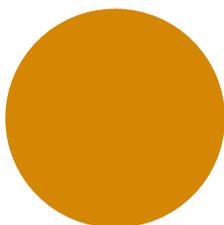
Número de pacientes	62
Edad Promedio	49,1 (28 - 72)
Tamaño Tumoral (cm)	1,7 (0,4 - 4)
Grado Histológico	
I	9 (14,5%)
II	32 (51,6%)
III	14 (22,6%)
SD	7 (11,3%)
Tipo Histológico	
Ductal	38 (61,3%)
Lobulillar	10 (16,1%)
Mixto	14 (22,6%)
Ki 67 (Alto >20%)	
Bajo	40 (64,5%)
Alto	22 (35,5%)
ILV	
Ausente	46 (74,2%)
Presente	16 (25,8%)
Ganglio Centinela	
Negativo	60 (96,8%)
Micrometástasis	2 (3,2%)

Tabla II. Score de recurrencia

Score de recurrencia Oncotype Dx	Número de pacientes (%)
Bajo	30 (48,4%)
Intermedio	25 (40,3%)
Alto	7 (11,3%)

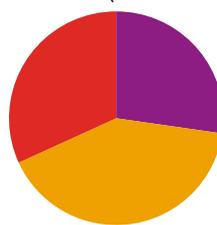
Gráfico 1. Relación entre score de recurrencia y Ki 67

Score Recurrencia Alto (7 Pacientes)



Ki 67 Alto Ki 67 Bajo

Ki 67 Alto (22 Pacientes)



■ Score Bajo ■ Score Intermedio ■ Score Alto

En cuanto al grado histológico (GH), 9 tumores (14,5%) fueron GH1, 32 (51,6%) GH2, 14 (22,6%) GH3, y en 7 casos (11,3%) no hay registro del grado tumoral.

Un total de 60 pacientes (96,8%) tuvieron ganglio centinela negativo y 2 pacientes (3, 2%) presentaron micrometástasis por inmunohistoquímica.

El Ki 67 según Saint Gallen 2015 (valor de corte de 20%) fue bajo en 40 pacientes (64,5%) y alto en 22 (35,5%).

La ILV estuvo presente en 16 pacientes (25,8%) y ausente en las 46 pacientes restantes (74,2%), (Tabla I)

Con respecto a los resultados del *Oncotype Dx*, se obtuvo un score de recurrencia bajo en 30 pacientes (48,4%), intermedio en 25 (40,3%) y alto en 7 pacientes (11,3%). (Tabla II)

Dentro del grupo de 30 pacientes con score de recurrencia bajo, tuvimos 11 (17,7% del total) con score menor o igual a 10.

Las 7 pacientes con score de recurrencia alto presentaban Ki 67 mayor a 20% (alto), 6 de las cuales tuvieron Ki 67 mayor a 40%. De las 15 pacientes restantes con Ki 67 alto, 9 resultaron tener score de recurrencia intermedio y las 6 pacientes restantes score de recurrencia bajo. (Gráfico 1)

De las 62 pacientes evaluadas por el ateneo multidisciplinario de Oncología Génito-mamaria previo al resultado del *Oncotype Dx*, se había indicado quimioterapia adyuvante y hormonoterapia a 26 (41,9%) y hormonoterapia sola a 36 (58,1%). Por consenso de ateneo, se decidió indicar hormonoterapia sola a pacientes con valor de *Oncotype Dx* de 24 o menos.

En 16 casos (26%), se decidió cambiar la conducta adoptada previo al resultado del *Oncotype Dx*.

De las 26 pacientes con indicación de quimioterapia (QT) por ateneo, luego de la prueba, a 14 pacientes (53,85%) se les mantuvo la indicación de quimioterapia, 7 por obtener score alto y 7 por obtener score intermedio mayor a 24 (score intermedio alto). Las 12 pacientes restantes tuvieron indicación de hormonoterapia sola (HT) por score intermedio bajo (menor a 24), lo que significó una disminución en la indicación de quimioterapia para este grupo de 46,15%. (Tabla III)

De las 36 pacientes con indicación de hormonoterapia sola, luego de la prueba se indicó quimioterapia a 4 (11,1%), todas por presentar score de recurrencia intermedio alto. De las restantes 32 pacientes

Tabla III. Análisis de las 26 pacientes con indicación de quimioterapia según ateneo

Score	QT post <i>Oncotype</i>	HT post <i>Oncotype</i>
Score Alto	7	0
Score Intermedio Alto	7	0
Score Intermedio Bajo	0	12
Score Bajo	0	0
26 pacientes (100%)	14 pacientes (53,85%)	12 pacientes (46,15%)

Tabla IV. Análisis de las 36 pacientes con indicación de hormonoterapia según ateneo

Score	QT post <i>Oncotype</i>	HT post <i>Oncotype</i>
Score Alto	0	0
Score Intermedio Alto	4	0
Score Intermedio Bajo	0	2
Score Bajo	0	30
36 pacientes (100%)	4 pacientes (11,11%)	32 pacientes (88,89%)

(88,89%), 30 tuvieron score de recurrencia bajo y 2 intermedio bajo. (Tabla IV)

Con una mediana de seguimiento de 40 meses (rango 4-72 meses), se presentaron 2 recurrencias locales: una con score de recurrencia alto y la otra con score intermedio alto.

DISCUSIÓN

El ensayo de recurrencia de 21 genes *Oncotype Dx* es una herramienta disponible en nuestro país. Esta plataforma genómica ya ha sido incluida en las principales guías internacionales confeccionadas por las más importantes entidades dedicadas al tratamiento del cáncer de mama.

Coincidiendo con los trabajos que dieron lugar a su validación, en nuestra serie el *Oncotype Dx* se realizó en pacientes con tumores de receptores hormonales positivos y HER2 negativo, las cuales, si bien eran pacientes de buen pronóstico, presentaban algún factor que daba lugar a plantear la necesidad de quimioterapia adyuvante, basándose en recomendaciones de guías internacionales.

En coincidencia con los resultados que exponemos, la aplicación del *Oncotype Dx* ha modificado globalmente la conducta en el 20 al 50% de las pacientes en diferentes series, principalmente en pos de la reducción significativa de la indicación de quimioterapia. En nuestra serie tuvimos 26% de cambio de conducta respecto de la decisión inicial del ateneo interdisciplinario de Oncología Génito-mamaria; y, en particular, al analizar al grupo con indicación de quimioterapia previa según factores anatomopatológicos clásicos, encontramos una reducción del 46,15% en su indicación.

La utilización del Ki 67 como herramienta en la toma de decisiones terapéuticas es controvertida. En nuestra serie, encontramos correlación entre score de recurrencia alto y Ki 67 elevado, ya que todas las pacientes con score de recurrencia mayor a 30 presentaban Ki 67 elevado, siendo en 6 de las 7 pacientes mayor al 40%; sin embargo, de las 22 pacientes con Ki 67 elevado, 15 (68,1%) no presentaron score de recurrencia alto, por lo que el Ki 67 es solo una herramienta útil que debe ser considerada como un elemento más en la toma de decisiones.

La invasión linfovascular (ILV) presente es considerada uno de los elementos más importantes a la hora de solicitar una plataforma genómica y también para la decisión de realizar quimioterapia adyuvante. En nuestra serie, de las 7 pacientes con score de recurrencia alto, solo 3 tenían ILV, o, dicho de otra manera, de las 16 pacientes con ILV, solo 3 presentaban score de recurrencia alto, por lo que, en nuestra experiencia, no encontramos correlación entre score de *Oncotype Dx* alto e ILV, aunque es necesario un mayor número de casos para sacar conclusiones.

Las pacientes con score de recurrencia bajo, sobre todo aquellas con score igual o menor a 10, tal como lo expone el trabajo TailorX, tienen muy buen pronóstico tratadas solo con hormonoterapia. De las 62 pacientes evaluadas en nuestra serie, con una mediana de seguimiento de 40 meses, tuvimos 11 pacientes (17,7%) con score de recurrencia menor o igual a 10. En todo el grupo de estudio, a la fecha, hemos tenido solo 2 recurrencias de enfermedad, ninguna con score de recurrencia bajo.

CONCLUSIONES

Las pacientes con cáncer de mama temprano subtipo Luminal presentan globalmente buen pronóstico y la mayoría de ellas no se beneficia de la quimioterapia adyuvante. Es importante desarrollar herramientas que nos permitan seleccionar adecuadamente qué tratamiento adyuvante debe recibir este grupo de pacientes. Resulta insuficiente basarse en criterios anatómo-patológicos clásicos para tomar esta decisión, y el advenimiento de las plataformas genómicas nos permite acercarnos al tratamiento ideal para esta patología.

Es necesario que se realicen los esfuerzos necesarios para que la utilización de las plataformas genómicas sean parte del diagnóstico y evaluación de las pacientes con cáncer de mama temprano subtipo Luminal.

El *Oncotype Dx* es una plataforma genómica validada como factor pronóstico y predictivo. De acuerdo con nuestros resultados, podemos concluir que es una herramienta valiosa en la toma de decisiones para tumores de mama con receptores hormonales positivos, HER2 Neu negativo, con ganglios negativos, ya que modificó la indicación de la adyuvancia en un 26% de las pacientes para nuestra serie. El mayor beneficio del uso de esta herramienta es la no realización de quimioterapia, disminuyendo significativamente su indicación y evitando, de esta manera, terapias costosas con elevada morbilidad aguda y crónica.

Tanto el Ki 67, la ILV como el GH son herramientas utilizadas a la hora de tomar decisiones, aunque ninguna con peso suficiente como elemento aislado.

Las pacientes con score de recurrencia igual o menor a 10 tienen muy buen pronóstico tratadas solo con hormonoterapia, aunque no podemos sacar conclusiones al respecto por el bajo número de recurrencias (2 pacientes) en nuestro grupo de estudio.

REFERENCIAS

1. Globocan 2012. <<http://globocan.iarc.fr/>>.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer V.1., 2015.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 (9472): 1687-1717.
4. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (27): 2817-2826. doi:10.1056/NEJMOa041588.
5. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, Watson D *et al.* Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010; 28 (10): 1677-1683.
6. Paik, Tang, Shak, Kim, Baker *et al.* Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-3734.
7. Carlson JJ and Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013 August; 141 (1): 13-22.
8. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS *et al.* Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. TailorX. *N Engl J Med* 2015; 373: 2005-2014.
9. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer. Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer.
10. Petracci F, Loza J, Coló F y Chacón R. Evaluación prospectiva de pacientes testeadas con Oncotype DX® en Cáncer de Mama Temprano RE+ / RP± / HER2- en el instituto Alexander Fleming.

DEBATE

Dr. González: Se abre la discusión. ¿Alguien quiere hacer algún comentario sobre el trabajo?

Dr. Billinghamurst: Te felicito. Muy didáctica la charla; y, la verdad, es fácil de seguir. Pero la pregunta es, los casos que caen en Oncotype en la situación intermedia, en general, se comportan mucho más como bajo riesgo que como alto riesgo: ¿cuál es el criterio que usaron para poner ustedes 24 como punto de corte, o simplemente fue arbitrario?

Dr. Toziano: Son las dos cosas. Mónica Morrow lo dijo también en el último Congreso de Mastología. Lo tomamos, pero sobre la base de todas las publicaciones, TaylorX también. Ella señaló en 25 el corte intermedio, nosotros tomamos 24. Fue una decisión que tomamos en el Servicio.

Dr. González: Yo iba a preguntar lo mismo que el Dr. Billinghamurst; me ganó de mano. Pero, aparentemente, fue una cosa empírica, o sea discutieron eso. Les salió bien, porque, en realidad, las pacientes que recayeron fueron las de arriba ¿no? Por suerte, porque si alguna era de abajo era más complicado. La otra pregunta: ¿compararon con alguna otra plataforma?

Dr. Toziano: En realidad, ahora estamos empezando a usar otra plataforma, pero cuando nosotros hicimos el trabajo, estábamos usando esa plataforma.

Dr. González: ¿Y qué plataforma están usando en este momento?

Dr. Toziano: A veces, muy pocas, el MammaPrint.

Dr. González: Ahí tenemos alto riesgo y bajo riesgo...

Dr. Toziano: No, ahí es directamente alto y bajo, es una sola...

Dr. González: Pero ahí ya toman la conducta de acuerdo con el alto y bajo riesgo.

Dr. Toziano: Sí, señor.

Dr. Castaño: Una pequeña aclaración. El MammaPrint tiene la ventaja de que es alto o bajo el riesgo y no tiene un grupo intermedio. Pero no tiene factor pronóstico. La discusión no es elegir MammaPrint u Oncotype. Pero a mí, particularmente, el factor pronóstico me interesa. El grado intermedio también nos interesa; y, si bien es empírico, no es porque se nos ocurrió. Sí hay un consenso; y consenso significa ponerse de acuerdo, no tener la razón; hay un consenso del NCBA que toma entre 24 y 25 como factor de corte. Cuando Michael Chang presenta el protocolo de Oncotype, está diciendo que tienen casi un 40% de un grupo intermedio; en forma empírica, eso es cierto –y estamos de acuerdo–; por debajo de 25 optan por la hormonoterapia y por encima de 25 por la quimioterapia. Teniendo en cuenta que el beneficio global del grupo intermedio de ese 40% con la quimioterapia no ha sido superior al 3,5%... Obviamente, esto también es pactado y va también como respuesta al doctor Billinghamurst. No es una indicación, es una sugerencia o un consejo a conversar con la paciente. Hay pacientes que ese 3-4% de beneficio potencial con la quimioterapia lo compran, y hay pacientes que dicen no. Si tengo 23, 30 o 19, no hago quimioterapia. Pero es cierto lo que ustedes están diciendo.

Dr. González: Además, una cosa interesante que fue leída, pero probablemente pasó desapercibida, es la importancia de trabajar en equipo. Porque una tenía un multidisciplinario previo y post. Este tipo de decisiones es interesante porque, en realidad, estamos bajando la indicación de quimioterapia a un 46% de pacientes. No es menor con un tema que es importante. ¿Alguna otra pregunta, algún otro comentario? Bueno, gracias. Seguimos con el próximo trabajo.

Dr. Toziano: Gracias, doctor.