

Asociación del antígeno ki67 y otros factores clínico patológicos con el Score de Oncotype DX en carcinomas luminales de mama.

Solana Ceretti, Carolina Feldman**, María Clara Santía*, María José Codoni*, Tomás García Balcarce*, Tomás Ramilo*, Martín Engel*, Federico Bianchi*, Diego Habich*, Roberto Castaño*.*

RESUMEN

Introducción

Los tumores luminales presentan diferencias moleculares y distinto comportamiento. El antígeno ki67 (ki67) es uno de los factores que sirve para diferenciar entre luminal A y B. Las plataformas genómicas pueden identificar qué pacientes se benefician con quimioterapia.

Objetivo

Establecer si existe asociación entre ki67 y Score de Oncotype Dx o score de recurrencia (SR). Evaluar la influencia del ki67 y el SR en la decisión terapéutica, evaluar la asociación entre riesgo clínico y SR, entre invasión linfovascular (ILV) y SR y entre axila positiva (hasta 1 ganglio) y SR.

Material y método

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Se incluyeron 68 pacientes con tumores luminales Her2Neu negativos, T1-T2, axila negativa o positiva hasta 1 ganglio las cuales realizaron Oncotype DX

*Servicio de Ginecología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Servicio de Patología Mamaria, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

entre 2009 y 2020 en el Hospital Alemán. Se clasificaron en SR menor o igual a 25 y mayor a 25 en base al estudio TAILORx donde se demostró que globalmente no hay beneficio con quimioterapia entre 0-25.

Resultados

Se observó asociación entre ki67 y SR en 44 (64,7%) pacientes y fue mayor entre ki67 bajo y SR menor o igual a 25 (77,3%). El tratamiento se basó en el SR. Se observó asociación entre riesgo clínico y SR en 43 (63,2%) pacientes y fue mayor entre bajo riesgo clínico y SR menor o igual a 25 (87,5%). En un 88,8% no existió asociación entre ILV y SR, como así tampoco, entre axila positiva hasta 1 ganglio y SR en un 85,7%.

Conclusiones

Es menester ofrecer a toda paciente con un tumor luminal una plataforma genómica ya que tanto el ki67 como otros factores clínico-patológicos por sí solos no demostraron ser superiores ni suficientes.

Palabras Clave

Score de recurrencia, Oncotype, ki67, asociación.

ABSTRACT

Introduction

Luminal tumors show molecular differences and different behavior. The antigen ki67 (ki67) is one of the factors that differentiate between luminal A and B. Genomic platforms can identify which patients will benefit from chemotherapy.

Objective

To establish if there is an association between ki67 and Oncotype Dx Score or recurrence score (RS). To assess the influence of ki67 and RS on the therapeutic decision, to evaluate the association between clinical risk and RS, between lymphovascular invasion (LVI) and RS, and between positive armpit (up to 1 node) and RS.

Material and method

Retrospective, observational, descriptive study. We included 68 patients with negative Her2Neu luminal tumors, T1-T2, negative or positive axillary up to 1 node, who performed Oncotype DX between 2009 and 2020 at Hospital Alemán. They were classified into RS less than or equal to 25 and greater than 25 based on the TAILORx study, where it was shown that overall there is no benefit from chemotherapy between 0-25.

Results

An association was observed between ki67 and RS in 44 (64.7%) patients and it was greater between low ki67 and RS less than or equal to 25 (77.3%). The treatment was based on RS. An association between clinical risk and RS was observed in 43 (63.2%) patients, and it was greater between low clinical risk and RS less than or equal to 25 (87.5%). In 88.8% there was no association between LVI and RS, as well as between positive axillary up to 1 node and RS in 85.7%.

Conclusions

It is necessary to offer every patient with a luminal tumor a genomic platform since both ki67 and other clinicopathological factors alone did not prove to be superior or sufficient.

Key words

Recurrence score, Oncotype, ki67, association.

INTRODUCCION

A nivel mundial los tres cánceres más frecuentes en la mujer son el de mama, pulmón y colon. Constituyen el 50% de todos los diagnósticos nuevos, y a su vez, el cáncer de mama representa el 30% de esos casos, siendo el tumor maligno más frecuente en la mujer en todo el mundo.¹ Se calcula que 1 de cada 8 mujeres que alcancen los 85 años habrá tenido cáncer de mama a lo largo de su vida. La mortalidad por cáncer de mama en Argentina representa el 9,3%, constituyendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer.²

El cáncer de mama constituye hoy un desafío terapéutico dado que pacientes con el mismo estadio presentan diferencias en la evolución clínica de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. Es importante tener en claro los factores pronósticos y predictivos, entendiendo los primeros como aquella variable que determina la evolución de la enfermedad y los segundos como aquella variable que determina el beneficio de un tratamiento u otro³.

El advenimiento de la clasificación molecular ha permitido establecer diversos grupos pronósticos con diferente presentación, desarrollo y evolución de la enfermedad. La mayoría de los carcinomas de mama corresponden al subtipo luminal, principalmente luminal A (40%) seguido en frecuencia por luminal B (20%), triple negativo (15-20%), y Her2Neu positivo (10-15%).⁴ Los tumores luminales presentan un patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria, expresan citoqueratinas luminales, receptores de estrógeno y menos del 20% tiene mutación de p53.⁵

En este trabajo se analizarán solamente tumores luminales, los cuales, tienen diferencias moleculares y distinto comportamiento. Aquí radica la importancia del ki67, para diferenciar, entre otros marcadores, entre luminal A y B.

El antígeno ki67 es un marcador de proliferación celular, el cual fue detectado en 1983 por un grupo de trabajo alemán (Gerdes y colaboradores) utilizando un anticuerpo monoclonal murino contra un antígeno nuclear hallado en líneas celulares de linfoma Hodgkin.⁶ Tiene un rol importante en la regulación del ciclo celular ya que está ausente en células quiescentes en G0, presente en baja intensidad en las fases G1, S y G2 y alcanza niveles máximos durante la mitosis.^{7,8,9,10}

El tratamiento de los estadios tempranos del cáncer de mama depende de múltiples factores clínicos y anatomopatológicos, entre otros, y debe ser individualizado en cada caso en particular.

Debido a que los tumores luminales tienen diferente comportamiento, como se expresó anteriormente, es importante recurrir a las plataformas genómicas, ya que con frecuencia resulta complejo identificar qué pacientes realmente se benefician con quimioterapia. La importancia radica en evitar los conocidos efectos adversos del tratamiento en pacientes que, en muchos casos, resultan sobretratadas y evitar, por otro lado, que pacientes resulten subtratadas.

Existen plataformas genómicas con distintos niveles de evidencia, que estudian diferentes tipos de genes. En este trabajo se tratará la

plataforma genómica Oncotype DX que es la que presenta el mayor nivel de evidencia y es la más recomendada por las guías internacionales, no sólo por tener valor pronóstico sino también predictivo. Esta plataforma evalúa 21 genes, 16 asociados al tumor y 5 genes de referencia. Según la expresión de estos genes se establece un score de recurrencia que va de 0 a 100 y representa el riesgo de recaída a distancia a 10 años sólo con el tratamiento hormonal.^{11,12}

Cabe destacar que las pacientes que sin duda se beneficiarán con el desarrollo de las plataformas genómicas son aquellas con tumores luminales con ganglios negativos, ya que ha sido el grupo más sobretratado, debido a que el 85% estará libre de enfermedad a 10 años sólo con terapia hormonal.¹³

Si bien las plataformas genómicas deben ser ofrecidas a todas las pacientes que cumplan las condiciones necesarias para la solicitud, no toda paciente tiene acceso a dicha herramienta por su alto costo económico, por lo que en esos casos el ki67 ha sido considerado un factor de peso para la decisión terapéutica.

En este trabajo se observará principalmente si existe asociación entre el ki67 y el Score de Oncotype DX en tumores luminales de mama.

OBJETIVO

El objetivo primario del presente estudio es establecer si existe asociación entre el ki67 y el SR en tumores luminales de mama. En segundo lugar, evaluar la influencia del ki67 y el SR en la decisión terapéutica, evaluar si se establece una asociación entre el riesgo clínico (determinado por el tamaño tumoral y el grado histológico (GH)) y el SR, entre la ILV y el SR, y por último entre axila positiva (hasta 1 ganglio) y el SR.

MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Se incluyeron 68 pacientes de sexo femenino con una mediana de edad de 57 años con carcinomas infiltrantes de mama cuyas anatomías patológicas por inmunohistoquímica correspondían a tumores luminales Her2Neu negativos con un tamaño tumoral entre 0,5 y 5 cm (T1-T2) con axila negativa o positiva hasta 1 ganglio que realizaron Oncotype DX entre los años 2009 y 2020 en el Hospital Alemán de Buenos

Aires. La plataforma se solicitó a más pacientes en este período de tiempo, las cuales también cumplían las condiciones necesarias previamente nombradas para la solicitud, pero por falta de cobertura o por razones económicas no la realizaron. Las pacientes se clasificaron en dos grupos según el resultado del score de recurrencia, menor o igual a 25 y mayor a 25, en base a la evidencia del estudio TAILORx donde se demostró que globalmente no hay beneficio con la quimioterapia cuando el score es entre 0-25.¹⁴

Se excluyeron pacientes masculinos, tumores no luminales y luminales Her2Neu positivos, bilaterales, mayores de 5 cm y axila con más de 1 ganglio positivo.

Las variables que se midieron fueron la edad, el tamaño tumoral, el grado histológico, el riesgo clínico utilizando los mismos criterios que el estudio TAILORx (bajo: GH1 menor o igual a 3 cm, GH2 menor o igual a 2 cm, GH3 menor o igual a 1 cm y alto: GH1 mayor a 3 cm, GH2 mayor a 2 cm o GH3 mayor a 1 cm)¹⁴, la invasión linfovascular, el estado ganglionar, la inmunohistoquímica del tumor (receptores de estrógeno y progesterona, Her2Neu y ki67), el score de recurrencia y la decisión terapéutica.

Todas las piezas quirúrgicas se analizaron en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Alemán. Una vez recibidas las piezas de cuadrantectomía y mastectomía, se orientaron según reparos, se seccionaron en lonjas paralelas con un grosor máximo de 0,3 cm y se evaluó el parénquima en búsqueda de la lesión. Una vez localizada, se tomaron las medidas macroscópicas, y se evaluó la distancia a los márgenes. Se tomaron tacos de la lesión. El material se fijó en formol al 10% con un mínimo de 6 horas y máximo de 72 horas, siendo estrictos en este punto ya que la fijación prolongada o la subfijación pueden arrojar falsos negativos. Luego de estudiar el tumor con tinción de hematoxilina - eosina, se seleccionó el taco y se realizó el estudio de inmunohistoquímica para evaluar receptores de estrógeno y progesterona, Her2Neu y ki67.

Los tumores luminales A se definieron como receptores hormonales positivos, Her2Neu negativo y ki67 <20% y los luminales B como receptores de estrógeno positivos, Her2Neu negativo, receptores de progesterona <20% o ki67 >20%.¹⁵ Se excluyeron los luminales Her2Neu positivos.

El método standard y el que se utilizó para determinar la proliferación celular fue la evaluación del porcentaje de células tumorales que expresó la proteína ki67 usando el anticuerpo monoclonal MIB-1 en 5 focos (frente de invasión, 2 hot-spot y 2 intermedios) contando

no menos de 500 células en secciones de tejido fijado en formol e incluido en parafina.

Hasta el momento no se ha establecido un punto de corte estricto para el ki67, ya que fue variando a través del tiempo. En el año 2009, en el consenso internacional de expertos de St. Gallen se propusieron 3 categorías: baja (<15%), intermedia (16 a 30%) y alta (>30%)^{16,17}, luego en 2011 recomendaron un valor de 14% y posteriormente en el año 2013 y 2015 de 20% y de 20 a 29% respectivamente.^{18,19,20}

En este trabajo se consideró como punto de corte 20%.

Los datos se recolectaron a través de la historia clínica digital.

RESULTADOS

El rango de edad de las pacientes fue entre 33 y 77 años con una mediana de edad de 57 años.

El tamaño tumoral promedio fue de 1,8 cm, 22 (32,4%) fueron T1 y 46 (67,6%) T2. En cuanto al tipo histológico, 45 (66,2%) tumores correspondían al tipo ductal o no especial (NOS), mientras que 10 (14,7%) al tipo lobulillar, 10 (14,7%) al tipo mixto, 2 (2,9%) al tipo micropapilar y 1 (1,5%) al tipo mucinoso. Con respecto al grado histológico, 9 (13,2%) tumores eran GH1, 41 (60,3%) GH2, 17 (25%) GH3 y en 1 (1,5%) caso no hubo registro del grado tumoral.

La plataforma Oncotype DX se realizó en 68 pacientes, en 54 (79,4%) casos el score de recurrencia fue menor o igual a 25, y en 14 (20,6%) mayor a 25.

Del total de pacientes, 38 (55,9%) de ellas tenían ki67 menor a 20%, de las cuales 34 (89,5%) tenían un score de recurrencia menor o igual a 25 y 4 (10,5%) mayor a 25. Las 30 (44,1%) pacientes restantes tenían un ki67 mayor a 20%, de las cuales 20 (66,6%) tenían un score de recurrencia menor o igual a 25 y 10 (33,3%) mayor a 25.

Gráfico 1. Resultado del score de recurrencia.

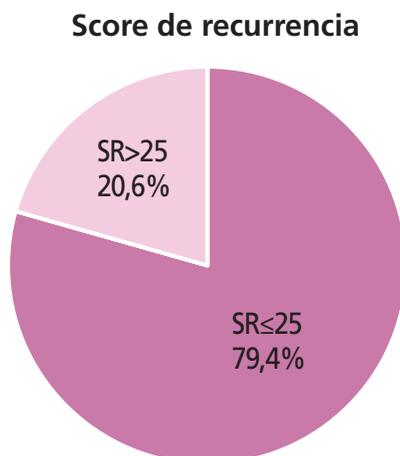


Gráfico 2. Ki67 y asociación según ki67 con el score de recurrencia.

Se observó asociación entre el ki67 y el score de recurrencia en 44 (64,7%) pacientes, mientras que en 24 (35,3%) no hubo asociación.

Evaluando las 44 (64,7%) pacientes en las que existió asociación, de las 34 (77,3%) que tenían ki67 menor a 20% y score de recurrencia menor o igual a 25, 31 (91,2%) de ellas fueron tratadas con radioterapia y hormonoterapia y 3 (8,8%) con hormonoterapia solamente porque se les había realizado mastectomía. Las 10 (22,7%) pacientes restantes tenían ki67 alto y score de recurrencia mayor a 25, 9 (90%) fueron tratadas con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia y 1 (10%) con quimioterapia y hormonoterapia solamente porque se les había realizado mastectomía.

Dentro de las 24 (35,3%) pacientes en las cuales no se observó asociación, las 4 (16,6%) que tenían ki67 bajo y score de recurrencia mayor a 25, 3 (75%) fueron tratadas con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia y 1 (25%) con radioterapia y hormonoterapia. Las 20 (83,3%) pacientes restantes que tenían ki67 elevado y score de recurrencia menor o igual a 25, 14 (70%) fueron tratadas con radioterapia y hormonoterapia y 6 (30%) con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia.

Del total de pacientes, 40 (58,8%) de ellas tenían bajo riesgo clínico, de las cuales 35 (87,5%) tenían score de recurrencia menor o igual a 25 y 5 (12,5%) mayor a 25. Por otro lado, 27 (39,7%) pacientes tenían alto riesgo clínico, de las cuales 19 (70,4%) tenían score de recurrencia menor o igual a 25 y 8 (29,6%) mayor a 25 y en 1 (1,5%) caso no se pudo establecer el riesgo ya que no se identificó el GH.

Gráfico 3. Riesgo clínico y asociación según riesgo clínico con el score de recurrencia.

Se observó asociación entre riesgo clínico y SR en 43 (63,2%) pacientes, mientras que en 24 (35,3%) no hubo asociación.

De las 68 pacientes en estudio, 9 de ellas presentaron ILV positiva, es decir un 13,2%, de las cuales 8 (88,8%) presentaron score de recurrencia menor o igual a 25 y 1 (11,1%) mayor a 25.

Del total de pacientes, 53 (77,9%) tuvieron ganglio centinela negativo, 7 (10,3%) micrometástasis, 7 (10,3%) ganglio centinela positivo (macrometástasis), mientras que en 1 (1,5%) caso no se realizó biopsia de ganglio centinela. Dentro del grupo de las 7 (10,3%) pacientes con ganglio positivo, 6 de ellas (85,7%) tuvieron score de recurrencia menor o igual a 25 y 1 (14,3%) mayor a 25.

DISCUSIÓN

En el carcinoma de mama, se sabe que un valor elevado de ki67 se asocia con peor evolución y que constituye por sí solo un factor pronóstico para la probabilidad de estar libre de metástasis a distancia y sobrevida libre de enfermedad sin ser tan concluyente para la sobrevida global.^{7,21}

Por otro lado, el Oncotype DX es una plataforma genómica validada como factor pronóstico y predictivo y la más reconocida a nivel nacional e internacional. Si bien tiene un costo elevado, está disponible en Argentina. El panel de 21 genes incluye el gen del ki67, pero su expresión está solamente reportada como parte del score de recurrencia y no individualmente.¹³

El Oncotype DX en nuestro Hospital se realizó en 68 pacientes mujeres con una mediana de edad de 57 años con tumores con un tamaño promedio de 1,8 cm. La mayoría eran carcinomas ductales o de tipo no especial, GH2, ganglio centinela negativo y todos tenían receptores hormonales positivos y Her2Neu negativo que si bien suelen ser tumores de buen pronóstico, en ciertas ocasiones, plantean la posibilidad de realizar tratamiento con quimioterapia. De aquí la importancia de las plataformas genómicas.

De las 68 pacientes que realizaron Oncotype DX, se observó que en 44 (64,7%) casos hubo asociación entre el ki67 y el score de recurrencia y en 24 casos no (35,3%). La asociación fue mayor entre ki67 bajo y score de recurrencia menor o igual a 25, la cual se dio en 34 (77,3%) pacientes, mientras que la asociación entre ki67 alto y score de recurrencia mayor a 25 se observó sólo en 10 (22,7%) pacientes. En base a esto, es interesante observar la conducta terapéutica instaurada.

De las 34 (77,3%) pacientes que tuvieron ki67 bajo y score de recurrencia menor o igual a 25 se les indicó radioterapia a aquellas que habían realizado un tratamiento conservador y todas fueron tratadas con hormonoterapia solamente evitando la quimioterapia, coincidiendo con los trabajos publicados, en los cuales se demostró que este grupo no se beneficia con quimioterapia, independientemente del valor del ki67. De las 10 (22,7%) pacientes que tenían ki67 alto y score de recurrencia mayor a 25, se les indicó radioterapia a aquellas con tratamiento conservador y todas recibieron quimioterapia y hormonoterapia, ya que está demostrado el beneficio en pacientes con SR mayor a 25.^{12,22}

De las 24 (35,3%) pacientes en las cuales no se observó asociación entre ki67 y score de recurrencia, las 4 (16,6%) que tenían ki67 bajo y score de recurrencia mayor a 25, a todas se les indicó quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia pero 1 (25%) de ellas no aceptó la quimioterapia. En estas pacientes, si nos hubiésemos basado en el valor del ki67, hubiesen resultado subtratadas. Las 20 (83,3%) pacientes restantes que tenían ki67 elevado y score de recurrencia menor o igual a 25, 14 (70%) fueron tratadas con radioterapia y hormonoterapia basado en el score de recurrencia, de lo contrario hubiesen resultado sobretratadas y las 6 (30%) pacientes restantes fueron tratadas con quimioterapia, además de radioterapia y hormonoterapia. Si analizamos estas últimas 6 (30%) pacientes, observamos que eran menores de 50 años y tenían un score entre¹⁸⁻²⁵, rango que corresponde al riesgo intermedio de las publicaciones de Oncotype DX previo a la publicación del TAILORx, lo cual motivó en ese momento la indicación de quimioterapia por SR y edad. Es importante mencionar

que es en este grupo de pacientes en el cual, luego de la publicación del TAILORx, se vio una disminución de la recaída a distancia a 9 años de aproximadamente 1,6% para SR entre 16-20 y de 6,5% para SR entre 21-25 con la adición de quimioterapia.^{14,22} Cabe destacar que no está claro si este beneficio se debe al efecto de la quimioterapia o a la supresión endócrina causada por la menopausia inducida por la quimioterapia.

Con respecto a la asociación entre riesgo clínico y score de recurrencia se observó asociación en 43 (63,2%) pacientes y fue mayor en el grupo que tenía bajo riesgo clínico y score de recurrencia menor o igual a 25, representado por 35 (81,4%) pacientes en comparación con el grupo que tenía alto riesgo clínico y score de recurrencia mayor a 25, representado por 8 (18,6%) pacientes.

Es interesante analizar en profundidad la asociación entre riesgo clínico y score de recurrencia. Del total de pacientes, 40 (58,8%) de ellas tenían bajo riesgo clínico, de las cuales 35 (87,5%) tenían score de recurrencia menor o igual a 25, por lo tanto, en este grupo como se dijo anteriormente existió asociación. Sin embargo, queda un porcentaje de pacientes (12,5%) no despreciable, con score de recurrencia mayor a 25, el cual si nos hubiésemos basado en el riesgo clínico para decidir el tratamiento, hubiesen resultado subtratadas. Por otro lado, 27 (39,7%) pacientes tenían alto riesgo clínico, de las cuales sólo 8 (29,6%) tenían score de recurrencia mayor a 25, por consiguiente si bien en este grupo como se dijo anteriormente existió asociación, fue baja. Las 19 (70,4%) pacientes restantes tenían score de recurrencia menor o igual a 25 y si nos hubiésemos basado en el riesgo clínico para la decisión terapéutica hubiesen resultado sobretratadas. Dicho esto, cabe resaltar la importancia del Oncotype DX en la decisión terapéutica, ya que no siempre el riesgo clínico representa la necesidad o no de realizar quimioterapia. Por otro lado, es interesante mostrar la semejanza de nuestros resultados con aquellos publicados en el TAILORx.¹⁴ En este último se vio una asociación entre bajo riesgo clínico y score de recurrencia menor o igual a 25 en un 91% y un 9% restante que correspondía a bajo riesgo clínico y score de recurrencia mayor a 25 que representa el porcentaje de pacientes subtratadas, mientras que en alto riesgo clínico se vio una asociación con score de recurrencia mayor a 25 sólo en un 27% y un 73% representaba a aquellas pacientes con alto riesgo clínico y score de recurrencia menor o igual a 25, que es el porcentaje de pacientes sobretratadas.

Con respecto a la asociación entre la invasión linfovascular y el score de recurrencia, se observó que del total de pacientes en estudio, 9 (13,2%) de ellas presentaron ILV positiva, de las cuales 8 (88,8%)

presentaron score de recurrencia menor o igual a 25 y sólo 1 (11,1%) presentó score de recurrencia mayor a 25, por lo tanto, si bien el número de pacientes con ILV positiva es bajo, en un 88,8% de los casos no se pudo establecer asociación.

Del total de pacientes, 7 (10,3%) tuvieron ganglio centinela positivo, de las cuales en 6 (85,7%) de ellas el resultado del score de recurrencia fue menor o igual a 25 y sólo en 1 (14,3%) el score fue mayor a 25, por lo cual, si bien la muestra no es representativa, en un 85,7% de los casos no se pudo establecer asociación.

Si bien algunos estudios sostienen que la combinación de los datos de la inmunohistoquímica con los parámetros clínico-patológicos proveen información pronóstica superior al Oncotype DX solo, este último tiene gran peso por sí mismo a la hora de establecer el pronóstico y respuesta al tratamiento. Por lo tanto, es menester ofrecer a toda paciente con un tumor luminal la posibilidad de realizar una plataforma genómica ya que tanto el ki67 como otros factores clínico-patológicos por sí solos no demostraron ser superiores ni suficientes.^{23,24}

Uno de los sesgos que debemos mencionar de este trabajo es que la solicitud de la plataforma Oncotype DX está muchas veces influenciada por los niveles de ki67, ya sea desde el punto de vista médico o desde las coberturas médicas, con lo cual el ki67 es un dato ya conocido al momento de solicitar la plataforma. Por otro lado, sería interesante para el futuro reclutar más casos para obtener mayor evidencia y poder plantear conclusiones más sólidas.

CONCLUSION

Hoy en día tanto el ki67 como el Oncotype DX son herramientas fundamentales para la toma de decisiones terapéuticas en el carcinoma luminal de mama. Si bien son pacientes que en general tienen buen pronóstico, es verdaderamente importante identificar qué pacientes realmente se benefician con el uso de quimioterapia.

Como vimos en este trabajo, existió una alta asociación entre ki67 bajo y score de recurrencia menor o igual a 25, no así entre ki67 alto y score de recurrencia mayor a 25 donde la asociación fue baja. En todos los casos el tratamiento se decidió en base al Score de Oncotype DX aún en los que había discordancia por tener alto nivel de evidencia y valor predictivo. Por lo tanto, podemos decir que el ki67 es

un factor pronóstico útil a tener en cuenta para la toma de decisiones cuando no disponemos de Oncotype DX para identificar pacientes con un mayor riesgo de recurrencia, pero no alcanza como factor individual para la implementación o no de la quimioterapia.

Por otro lado, cabe mencionar que una paciente con bajo riesgo clínico nos aporta información pronóstica confiable en caso de no contar con el Oncotype DX, más allá de que algunas pacientes serán subtratadas, ya que en nuestro trabajo se observó una asociación del 87,5% entre bajo riesgo clínico y score de recurrencia menor o igual a 25, mientras que frente a una paciente con alto riesgo clínico es trascendental contar con el Oncotype DX para evitar sobretratamientos ya que entre alto riesgo clínico y score de recurrencia mayor a 25 se vio una pobre asociación de sólo el 29,6%.

A pesar de que necesitaríamos una muestra mayor para sacar conclusiones, vimos que no se observó asociación en la mayoría de los casos entre ILV positiva y el score de recurrencia ni entre el estado axilar con hasta 1 ganglio positivo y el score de recurrencia por lo que estos no serían factores influyentes en el resultado del SR.

Por último, cabe destacar la importancia del trabajo multidisciplinario en estos casos consensuando las estrategias terapéuticas en cada paciente en particular. En el Hospital Alemán intervino un grupo de médicos de diferentes especialidades que discutieron y establecieron el tratamiento de cada una de las pacientes que se incluyeron en este trabajo para maximizar los beneficios y minimizar los daños.

REFERENCIAS

1. Siegel R., Miller K., Jemal A. (2020). Cancer Statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 70 (1) 7-28. ◀
2. Globocan 2018 Argentina. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf> ◀
3. Ramilo T. (2019). Estudio TAILORx: plataformas genómicas que revolucionan la decisión terapéutica en el cáncer de mama. Proago. Buenos Aires, Argentina. Editorial Panamericana. ◀
4. Consenso Nacional inter-sociedades. (2016). Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. ◀
5. Imigo F., Mansilla E., Poblete M, et al. (2011). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuadernos de Cirugía*, 25 (1) 67-74. ◀
6. Brusco C. (2015). Marcadores biológicos en el cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*, 34 (124) 67-11. ◀
7. Gwin K., Pinto M., Tavassoli F. (2009). Complementary Value of the ki-67 Proliferation Index to the Oncotype DX Recurrence Score. *International Journal of Surgical Pathology*, 17 (4) 303-310. ◀ ◀
8. Thakur S., Li H., Chan A. (2017). The use of automated ki67 analysis to predict Oncotype DX risk-of-recurrence categories in early-stage breast cancer. *Plos ONE*, 13 (1) 1-18. ◀
9. Sturla O., Frascaroli C., Santiso N., et al. (2018). Luminal B. Factor pronóstico y predictivo del ki67. *Revista Argentina de Mastología*, 36 (133) 101-115. ◀
10. Cusati M., Herrera de la Muela M., Hernaez D. (2014). Correlación entre la expresión de ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 27 (4) 163-169. ◀
11. Williams D., Cohen C., Darrow M. (2011). Proliferation (ki-67 and Phosphohistone H3) and Oncotype DX Recurrence Score in Estrogen Receptor-positive Breast Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 19 (5) 431-436. ◀
12. Sparano J., Paik S. (2008). Development of the 21-Gene Assay and Its Application in Clinical Practice and Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26 (5) 721-728. ◀ ◀
13. Toziano M., Bianchi F., Ramilo T., et al. (2018). Influencia del score de recurrencia Oncotype DX en la decisión del tratamiento adyuvante del cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*, 36 (133) 79-88. ◀ ◀
14. Sparano J., Gray R., Ravdin P., et al. (2019). Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 380 2395-2405. ◀ ◀
15. Jackisch C., Harbeck N., Huober J, et al. (2015). Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus. *Breast care*, 10 (3) 211-219. ◀
16. Penault-Llorca F., Radosevic-Robin N. (2016). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*, 1-6. ◀
17. Denkert C., Budczies J., Minckwitz G., et al. (2015). Strategies for developing ki67 as useful biomarker in breast cancer. *The Breast*, 24 67-72. ◀
18. Coates A., Winer P., Goldhirsch R., et al. (2015). Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Annals of oncology advance*, 26 (8) 1533-1546. ◀ ◀
19. Zambó V., Vizkeleti L., Marcell Szász A. (2017). Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Pathology*, 12 (1) 2-12. ◀ ◀
20. Bustreo S., Osella-Abate S., Cassoni P. (2016). Optimal ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow up. *Breast Cancer Res Treat*, 157 363-371. ◀ ◀
21. Yang Hung C., López I., Lizardo A., et al. (2012). Expresión de ki-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama. *Revista venezolana Oncología*, 24 (2) 107-124. ◀ ◀
22. Sparano J., Gray R., Makower D., et al. (2018). Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 379 111-121. ◀ ◀ ◀
23. Klein M., Dabbs D., Shuai Y., et al. (2013). Prediction of the Oncotype DX recurrence Score: use of pathology-generated equations derived by linear regression analysis. *Modern Pathology*, 26 658-664. ◀ ◀
24. Sahebjam S., Aloyz R., Pilavdzic D, et al. (2011). Ki 67 is a major, but not the sole determinant of Oncotype DX recurrence score. *British Journal of Cancer*, 105 1342-1345. ◀ ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Está claro en las conclusiones del trabajo y en el estudio que han hecho, la asociación no alta entre el Ki-67 alto y el Recurrence Score en un 65%, la verdad es que un 35% en que no hubo correlación realmente es mucho. Como la Dra. Ceretti bien mencionó, mayor fue la asociación cuando el Ki-67 era bajo y eso sí se correlacionaba con un riesgo de recurrencia bajo, en alrededor del 80%, pero en la otra mano hubo muy baja asociación cuando el Ki-67 es alto y que eso se correlaciona con un riesgo de recurrencia alto, fue muy bajo, menos del 23% y siguiendo esto muchas pacientes pueden ser sobretratadas. Lo mismo ocurre con el riesgo clínico y esto referido al tamaño tumoral y al grado histológico, hubo una alta correlación con bajo riesgo clínico que se acompañe de bajo riesgo de recurrencia, más del 80%. Pero nuevamente es muy baja la correlación cuando hay alto riesgo clínico que eso se acompañe de alto riesgo de recurrencia y de la misma forma, como concluyó recién la Dra. Ceretti, siguiendo esto serían sobretratadas muchas pacientes. Siempre caemos en esto y lamentablemente tenemos que decirlo, que somos pobres y esta es una buena selección para ver a quien se lo pedimos. Está claro que con esta baja asociación se la tendríamos que pedir a todos los luminales. Pero bueno, nuevamente es una discusión que por el momento en un país como el nuestro nunca va a acabar.

Dr. Núñez de Piero: Felicidades Dra. Ceretti. Es muy importante que uno vaya corroborando con números locales lo que se publica en la literatura internacional. Es muy valioso. Algunos aportes respecto a lo que usted estaba comentando. En todos los trabajos internacionales el índice de correlación entre el valor del Ki-67 y el Recurrence Score está en 0.7 que es prácticamente lo que a usted le ha dado, lo cual es considerado un índice moderado desde el punto de vista estadístico y pobre desde el punto de vista clínico, porque como dijo el Dr. Uriburu, una de cada tres pacientes queda fuera de rango. En cuanto a la correlación entre

valores del Recurrence Score y Ki-67 ustedes mismos como Hospital Alemán han sido coautores de un trabajo que, cuatro países latinoamericanos, por supuesto entre ellos la Argentina, presentaron en ASCO 2020, el estudio REGISTRY, en el cual se muestra que ninguno de los factores clinicopatológicos tiene una correlación aceptable con el resultado del Recurrence Score. Respecto a la probabilidad de que resultados de Ki-67 bajo conlleven a Recurrence Score bajos, acá hay una pequeña diferencia. El estudio Plan B, que es un estudio prospectivo del grupo alemán occidental, que incluyó un número naturalmente muy importante de pacientes, mostró que el 9% de pacientes que tienen Recurrence Score por encima de 25 es solamente cuando el Ki-67 tiene valor de corte en 14. Cuando el valor de corte se lleva hasta 20 el porcentaje de pacientes con Recurrence Score entre 0 y 25 puede llegar hasta el 40%. Por último en el año 2018 el Dr. Bello publicó un análisis respecto a una observación que Ud. hizo que es muy interesante porque esto a veces se pasa por alto, que es si la axila positiva tiene algún impacto en el Recurrence Score. Bello analizó más de 650.000 pacientes estudiadas con Oncotype e hizo la diferenciación en aquellas con axila negativa con micrometástasis o con macrometástasis. En todos los casos el Recurrence Score por encima de 25 estuvo entre el 14% y el 17%, es decir la positividad de la axila no expresa la biología tumoral subyacente. En cuanto a la correlación entre el resultado del Recurrence Score y el tratamiento, dos cosas, si la paciente es axila negativa y en la medida que ustedes con muy buen criterio toman el riesgo clínico en consideración, entonces las pacientes con Recurrence Score entre 16 y 20 no tienen un 1.6% de beneficio, que es el promedio. Aquellas con riesgo clínico bajo el beneficio es 0, de hecho estadísticamente es -0.3%, mientras que en aquella de riesgo clínico alto el beneficio es 6.5%, que no tiene nada que ver con el del otro grupo, el número por casualidad es igual. Para las decisiones terapéuticas, no solamente con

el caso de axila negativa, que con esto estaríamos saldados con lo que ya dijimos, si no que en el caso de axila positiva, probablemente ustedes no disponían cuando estuvieron elaborando este trabajo de los resultados del RxPONDER, que cambia sustantivamente la cosa. Felicitaciones a todo el grupo,

muy serio, e insisto en la importancia de tener cifras propias.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dr. opino lo mismo de replicar nuestros propios números y hablar de nuestra experiencia.