

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes (Oncotype DX®) sobre la toma de decisión en tratamiento adyuvante: un estudio multicéntrico y colaborativo

*Carola Allemand<sup>1</sup>, Ana Clara Valerio<sup>1</sup>, María Florencia Calvo<sup>1</sup>, Gustavo Izbizky<sup>1</sup>, Ignacio McLean<sup>2</sup>, Francisco Terrier<sup>3</sup>, Juan Luis Uriburu<sup>4</sup>, Federico Coló<sup>5</sup>, Francisco Von Stecher<sup>6</sup>, Lisandro Benitez Gil<sup>7</sup>.*

## RESUMEN

En la actualidad, más de la mitad de las pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo recibe algún esquema de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, sólo algunas de ellas obtendrían un beneficio real en términos de supervivencia. Las plataformas genómicas permiten un mejor entendimiento de la heterogeneidad tumoral entre carcinomas con receptores hormonales positivos, Her2 negativos, habiendo sido validadas como herramientas para identificar aquellas pacientes que obtendrían un beneficio claro con el tratamiento quimioterápico. El objetivo de nuestro estudio es describir el uso de la plataforma genómica Oncotype Dx® y evaluar su impacto sobre la indicación del tratamiento adyuvante, evaluado principalmente a través del cambio de conducta en relación con la indicación final del tratamiento adyuvante

1 Hospital Italiano de Buenos Aires: MD Carola Allemand 0000-0001-9203-8935, Ana Valerio 0000-0001-6321-7790, María Florencia Calvo 0000-0002-2224-1564, Gustavo Izbizky 0000-0002-8511-5733

2 Hospital Universitario Austral, MD Ignacio McLean 0000-0002-4278-4638.

3 Hospital Italiano de La Plata, MD Francisco Terrier <https://orcid.org/0000-0001-9192-9090>.

4 Hospital Británico, MD Juan Luis Uriburu 0000-0001-6476-4067.

5 Instituto Alexander Fleming, MD Federico Coló 0000-0001-9572-233.

6 Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), MD Francisco Von Stecher 0000-0001-9018-9449.

7 CEMA (Rosario), Lisandro Benitez Gil 0000-0003-2543-9178.

Correo electrónico:  
[maria.calvo@hospitalitaliano.org.ar](mailto:maria.calvo@hospitalitaliano.org.ar)

## Material y método

Estudio multicéntrico observacional de cohorte llevado a cabo en distintas Unidades de Mastología de la República Argentina que utilizaran el Oncotype Dx® para esclarecer la indicación del tratamiento adyuvante en pacientes luminales Her2neu negativas en estadio

inicial. Se registraron las decisiones relacionadas con el tratamiento antes y luego de realizar la prueba genómica. El objetivo secundario consistió en describir los eventos en aquellas pacientes en quienes se solicitó dicho estudio.

## Resultados

Entre enero de 2013 y diciembre de 2018, 211 pacientes con carcinomas luminales A o B, Her2neu negativas realizaron el Oncotype Dx® y fueron incluidas en el estudio. Según nuestros registros, 40% de las pacientes experimentó un cambio en la indicación del tratamiento adyuvante luego de realizada la plataforma genómica. De aquellas pacientes que tenían indicación inicial de hormonoterapia según parámetros tradicionales clínico-patológicos, 24% recibió adicionalmente quimioterapia. En relación con las pacientes que tenían indicación inicial de quimio y hormonoterapia, 49% experimentó un cambio en la indicación de su adyuvancia pudiendo realizar únicamente hormonoterapia. En relación a los eventos descritos en las pacientes participantes del trabajo, se registraron 4 muertes específicas por la enfermedad, una muerte por otra causa, 2 recaídas a distancia y un cáncer de mama contralateral.

## Conclusiones

En nuestra población de estudio el uso del Score de Recurrencia (RS) resultó clínicamente significativo en relación al cambio de conducta en la toma de decisión para adyuvancia. En consecuencia, para este grupo de investigadores, ha demostrado ser una herramienta de significativa importancia en la decisión del tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano, luminal, Her2neu negativo.

## Palabras Clave

carcinomas luminales de mama, Oncotype DX®, plataforma genética, quimioterapia adyuvante.

## ABSTRACT

### Objective

Currently, over half of all patients diagnosed with hormone-receptor positive early stage breast cancer will receive some type of adjuvant chemotherapy (CHT), but only a few of them will actually benefit in terms of survival. Genomic platforms allow a better understanding of the heterogeneity among the different types of hormone receptor positive, her2 negative breast cancer, and have proven their validity as tools for identifying those patients who will obtain a clear benefit from CHT. The aim of our study was to analyze the use of the genomic platform Oncotype Dx® in our population and describe its impact on the decision of adjuvant treatment assessed through change in treatment decision.

### Material and method

this was a real world collaborative observational study, which was performed across several Breast Units in Argentina. Patients who underwent Oncotype Dx® testing to determine adjuvant treatment were included. Decisions regarding treatment were settled before and after the oncotype was performed by the tumor boards of each Breast Unit.

### Results

From January 2013 to December 2018, 211 patients with luminal A or B, her 2 negative breast cancer who underwent Oncotype Dx® testing were included. We found that treatment decisions were modified after Oncotype DX in approximately 40% of patients. In 24% percent of cases, chemotherapy was added to the initial treatment plan although endocrine therapy alone had initially been considered (potential subtreatment); and on the other hand, 49% of all patients were able to receive endocrine therapy only when, due to traditional prognostic factors, they would have received chemotherapy (potential over-treatment).

## Conclusions

In our population, we found that the use of the Recurrence Score was associated with a significant change in treatment recommendation. We therefore consider it to be a very important tool and a decisive factor for the selection of adjuvant treatment in patients with hormone receptor positive, her2neu negative early breast cancer.

## Key words

Breast cancer; Adjuvant chemotherapy; Early breast cancer; Estrogen receptor; Genomics.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos años, el análisis genómico y molecular han adquirido un rol de gran relevancia en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. En la actualidad, se estima que hasta 60% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio inicial que expresan receptores hormonales recibirá algún esquema de quimioterapia adyuvante; pero únicamente entre 2 y 10% de ellas obtendría algún beneficio en términos de supervivencia.<sup>1,2</sup> Las pruebas genómicas permiten mejorar la comprensión de la heterogeneidad de los diferentes tipos de cáncer de mama.<sup>3</sup> Estas pruebas han demostrado su validez como herramientas para identificar aquellas pacientes que obtendrán un claro beneficio que justifique la indicación del tratamiento quimioterápico.<sup>4</sup> De esta manera se busca cumplir con premisas fundamentales en el tratamiento del carcinoma de mama: ajustar la adyuvancia al riesgo de recaída de cada paciente en forma individualizada evitando así la exposición a potenciales toxicidades y complicaciones no deseadas.<sup>4,5,6</sup>

Dentro del abanico de pruebas genómicas disponibles, se encuentra el Oncotype Dx<sup>®</sup> que permite el cálculo de un índice pronóstico que varía en un rango de 0 a 100 (Recurrence Score<sup>®</sup>, RS). Este valor representa una proyección teórica del riesgo de metástasis a distancia a 10 años. Históricamente, los parámetros clínicos y patológicos han sido los factores pronósticos tradicionales a partir de los cuales se ha determinado el tratamiento adyuvante. Ante la incorporación del RS a la planificación de adyuvancia, se ha descrito un cambio en la indicación muy variable, que oscila entre 27%-74% según las distintas guías.<sup>7,8</sup>

El estudio TAILORx demostró que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama luminal en estadio temprano no se benefician de la quimioterapia y establece al Oncotype como estándar de referencia.<sup>9</sup> La publicación de los resultados del estudio prospectivo RxPONDER en pacientes con axila positiva, ha demostrado la validez del uso del RS para definir la indicación de adyuvancia en pacientes postmenopáusicas. Previamente a la publicación de dicho ensayo, ya varios grupos de trabajo habían publicado reportes de cambio de conducta en pacientes con axila positiva (1-3 ganglios) que alcanzaban incluso hasta un 51% de las decisiones. Para estas pacientes este cambio de conducta tiene un gran impacto ya que les evitaría la indicación de una quimioterapia probablemente no beneficiosa a pesar de presentar un factor pronóstico adverso como ha sido considerado clásicamente el compromiso axilar.<sup>10,11</sup>

Planteado el interrogante de definir el mejor tratamiento adyuvante en las pacientes con carcinoma de mama de tipo luminal, Her2neu negativo, el objetivo primario de este trabajo fue analizar el uso del RS y su impacto en la indicación del tratamiento adyuvante, evaluado principalmente a través del cambio de conducta.

Secundariamente describiremos las características clínicas y patológicas de la población de pacientes en quienes se solicitó dicho estudio, los tratamientos adyuvantes indicados en los diferentes grupos y los eventos registrados durante el seguimiento.

Este trabajo se realizó de manera colaborativa entre algunos de los principales centros de Mastología de la Argentina, lo cual constituye en sí mismo un hecho novedoso de integración y participación conjunta de las distintas Unidades de Mastología de nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo es un estudio de cohorte observacional multicéntrico. Realizado en las siguientes unidades de Mastología de la República Argentina: Unidad de Mastología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Universitario Austral, Hospital Italiano de La Plata, CEMIC, Hospital Británico, Instituto Alexander Fleming, y Centro de Mastología de Rosario (CEMA).

El período de estudio comprendido fue de enero de 2013 a diciembre 2018. Las pacientes incluidas en el presente trabajo fueron las diagnosticadas, tratadas y seguidas con diagnóstico de cáncer de mama con inmunofenotipo Luminal A o B sin sobreexpresión del oncogén her2neu, que realizaron el estudio Oncotype.

Los datos clínicos y patológicos fueron obtenidos de la Historia Clínica de cada centro. Todas las pacientes fueron presentadas y discutidas en el Comité de Tumores semanal de la Unidad de Mastología correspondiente.

Con respecto a los parámetros histológicos, se consensuaron, sistematizaron y evaluaron según los siguientes lineamientos:

- Receptores hormonales: inmunohistoquímica automatizada y cuantificación según Score de Allred (intensidad + proporción).
- Her2neu: inmunohistoquímica automatizada y en caso de resultado equívoco fue confirmado mediante biología molecular con técnicas FISH, CISH ó SISH
- Ki67 fue tomado como parámetro para subdividir en inmunofenotipos Luminal A y B, evaluado promediando 3 campos.

En todos los casos se planteó inicialmente el tratamiento adyuvante según los datos clínico-patológicos previo a solicitar la plataforma genómica. Se dejó registro en el Libro de Actas de cada Unidad de Mastología de la indicación sugerida en el comité de tumores.

Luego de obtener el resultado de la prueba genómica (RS), se discutió nuevamente el caso en el comité de tumores, elaborando la nueva indicación de adyuvancia. Se dejó constancia en el Libro de actas dicha indicación, documentando en el mismo momento si existió un cambio de conducta a partir del RS.

En todos los casos se respetó la indicación que fue determinada a partir del resultado de la plataforma. En las pacientes con resultado de RS intermedio, se consensó el tratamiento según factores pronósticos tradicionales en conjunto con la paciente.

### **Análisis estadístico**

Se presentarán las variables continuas como media y desvío estándar o mediana e intervalo inter cuartil para las variables cuantitativas. Se presentarán las variables categóricas como frecuencia observada y frecuencia relativa (porcentaje). Se considerarán estadísticamente significativas las probabilidades estimadas menores a 5%. El análisis estadístico se realizará con el software estadístico PSPP 0.8.

### **Consideraciones éticas**

Por tratarse de una investigación Biomédica, todos los integrantes del proyecto se comprometieron a conocer y cumplir con todos los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales e internacionales como la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

El presente es un estudio observacional que tuvo como objetivo final establecer si el score de recurrencia de 21 genes resultó determinante para definir el tratamiento quimioterápico adyuvante. Teniendo en cuenta que la información obtenida se obtuvo a partir de los registros de las historias clínicas, el comité de ética institucional no consideró necesario contar con un consentimiento informado. Asimismo, los resultados del presente estudio no afectarán bajo ninguna circunstancia el diagnóstico y/o tratamiento de las pacientes evaluadas. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, utilizando una base de datos codificada (de cada centro) y con acceso restringido solo para el personal autorizado (Dra. Carola Allemand y Dra. Ana Valerio) a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 Ley de Habeas data.

## RESULTADOS

Entre enero de 2013 y diciembre de 2018 se incluyeron 211 pacientes con cáncer de mama inmunofenotipo Luminal A o B sin sobreexpresión del oncogén Her2neu que realizaron el estudio Oncotype Dx. Todas ellas fueron diagnosticadas, tratadas y seguidas en diferentes Unidades de Mastología de Argentina. Las características clínicas e histopatológicas de estas pacientes se encuentran descritas en la Tabla 1. La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas en estadio I (72%) de tipo histológico ductal infiltrante no especial (76%). Se incluyeron sólo 24 pacientes (11%) con axila positiva.

Tabla 1. Características Clínico-Patológicas	N (%)	RS <11	11 . 25	>25	
<b>Estadio</b>					
I	148 (72)	27 (12.7)	83 (39.3)	38 (18)	
II	62 (29.3)	5 (2.3)	34 (16.1)	23 (10)	
III	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	p=0.16
<b>Tipo Histológico</b>		<b>RS &lt;11</b>	<b>11 . 25</b>	<b>&gt;25</b>	
Invasor NOS	162 (76.7)	18 (11.1)	88 (54.3)	56 (34.6)	
Lobulillar	30 (14.2)	6 (20)	20 (66.7)	4 (13.3)	
Mucinoso	3 (1.4)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	
Otros	16 (7.5)	6 (2.8)	8 (3.7)	2 (0.9)	p=0.009
<b>Receptor de Estrógenos</b>		<b>RS &lt;11</b>	<b>11 . 25</b>	<b>&gt;25</b>	
Negativo	1 (0.5)	0	0	1	
Positivo	210 (99.5)	32 (15.2)	117 (55.8)	61 (29)	p=0.299
<b>Receptor de Progesterona</b>		<b>RS &lt;11</b>	<b>11 . 25</b>	<b>&gt;25</b>	
Negativo	21 (9.9)	0 (0)	6 (28.5)	15 (7.5)	
Positivo	190 (90.09)	32 (16.9)	111 (58.4)	47 (24.7)	p=0.0001
<b>Compromiso Axilar</b>		<b>RS &lt;11</b>	<b>11 . 25</b>	<b>&gt;25</b>	
Negativo	178 (84.3)	20 (15.5)	100 (53.5)	58 (31)	
ITC - micrometástasis	9 (4.2)	2 (22.2)	6 (66.7)	1 (11.1)	
Mactometástasis	12 (5.6)	0	9 (75)	3 (25)	
Perforación Capsular	4 (1.8)	1 (33.3)	3 (66.7)	0	p=0.45

La distribución de resultados de Oncotype en base a la clasificación de Recurrence Score actual en toda la población estudiada (N: 211) fue la siguiente: 20% obtuvo un RS bajo (42 pacientes), 51% obtuvo un RS intermedio (107 pacientes) y un 29% obtuvo un RS alto (62 pacientes). Si analizamos los estudios solicitados previo al TAILORx en la población estudiada (N: 176), la distribución fue la siguiente: 52% obtuvo un RS bajo (92 pacientes), 30% obtuvo un RS intermedio (53 pacientes) y sólo 17% obtuvo un RS alto (31 pacientes).

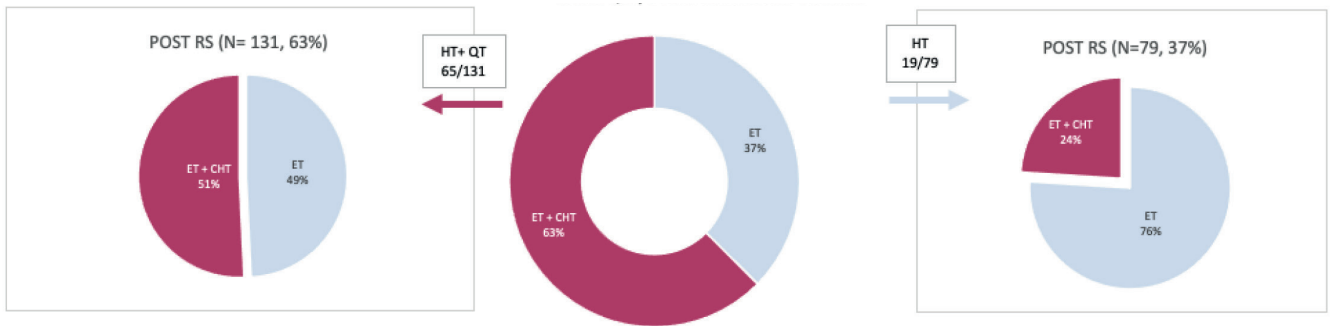
La indicación del tratamiento adyuvante con hormonoterapia, sola o en combinación con quimioterapia, se realizó según los lineamientos de guías internacionales y normas de prácticas institucionales. Para analizar los resultados, se tuvo en cuenta el momento de solicitud de la prueba genómica, dado que muchas pacientes fueron definidas antes de la publicación del estudio TAILORx. De las 176 pacientes tratadas previo al TAILORx, se les ofreció: a aquellas con RS bajo, hormonoterapia; a las de RS alto, quimioterapia según lo consensuado en guías internacionales y normas de prácticas institucionales. Con respecto a las pacientes con RS en rango intermedio, se consensuó ofrecer quimioterapia en base a factores pronósticos tradicionales y a aquellas pacientes con RS mayor a 24.<sup>4</sup>

La conducta adoptada en las 35 pacientes incluidas luego de la publicación del TAILORx fue: aquellas con RS bajo hormonoterapia y a las de RS alto quimioterapia. Con respecto a las pacientes con RS en rango intermedio, se tuvo en cuenta la edad de la paciente al momento de la indicación. Las pacientes mayores de 50 recibieron hormonoterapia y a las pacientes menores de 50 se les ofreció quimioterapia en base a factores pronósticos tradicionales y con RS mayor a 21.

En base a nuestros registros, se consideró que en 84 casos (40%) hubo un cambio de conducta en la indicación de tratamiento adyuvante luego del uso del Oncotype Dx. De ellas, 19 pacientes (24%) que por parámetros clínico-patológicos hubieran recibido únicamente hormonoterapia, ajustaron su tratamiento con el agregado de una quimioterapia. El restante 76% de cambios de conducta en la indicación tuvo que ver con la indicación únicamente de hormonoterapia cuando por parámetros tradicionales hubieran recibido algún esquema de quimioterapia. Antes del RS, 63% de las pacientes habían sido consideradas candidatas a quimio hormonoterapia adyuvante y 37% a hormonoterapia sola (gráfico compuesto 1,2,3). Luego de haber obtenido el RS, la mayoría de las pacientes pudo realizar únicamente hormonoterapia (59%). Al describir el impacto del RS en relación al cambio de conducta en la indicación del tratamiento adyuvante, podemos ver como 60% de las pacientes mantuvieron la indicación inicial y 40% la modificó.

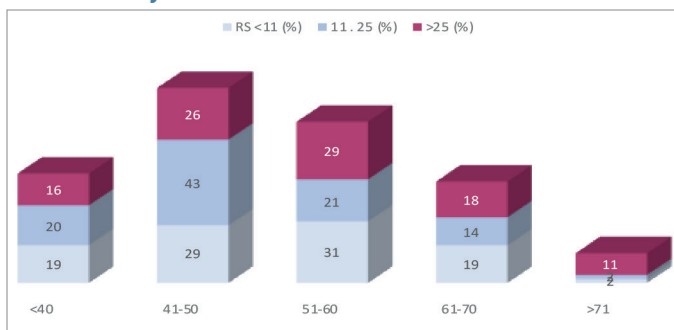


Gráfico 1, 2 y 3. Plan terapéutico original.



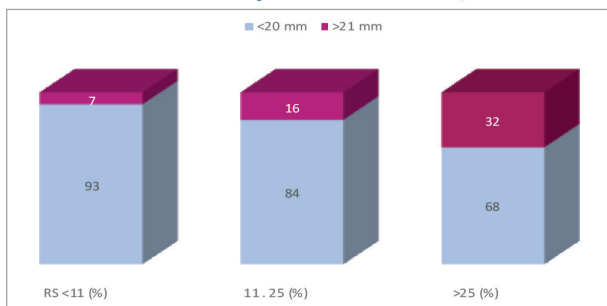
En relación al global de los tratamientos indicados en el total de la población estudiada, 85 de las 211 pacientes hicieron adyuvancia con quimioterapia y hormonoterapia (40%). En ellas, la quimioterapia indicada fue CMF (Ciclofosfamida, Metotrexato y 5-Fluorouracilo) en 24 pacientes, Antraciclinas (AC) por 4 ciclos en combinación con Paclitaxel por 12 ciclos en 33 pacientes, únicamente AC por 4 ciclos en 7 pacientes y las restantes 23 realizaron otros esquemas alternativos según consideración del equipo tratante. La hormonoterapia indicada fue Tamoxifeno en 50 pacientes, Anastrozol en 23 pacientes y 8 pacientes realizaron Tamoxifeno o Anastrozol más análogos de LHRH (Goserelin). De las 130 pacientes a las que se les indicó únicamente endocrinoterapia: 78 se encuentran en tratamiento con tamoxifeno, 43 pacientes con inhibidores de aromatasa y 9 pacientes reciben hormonoterapia asociado a análogos de LHRH (Goserelin). Se incluyeron 24 pacientes con axila positiva, de las cuales 9 tenían micrometástasis del ganglio centinela y 15 macrometástasis. Se realizaron 2 linfadenectomías axilares, sin presencia de otros ganglios no centinela positivos. De las 24 pacientes con axila positiva, 4 completaron quimioterapia con antraciclinas y 11 hicieron tratamiento hormonal en base al RS.

Gráfico 4. Edad y RS

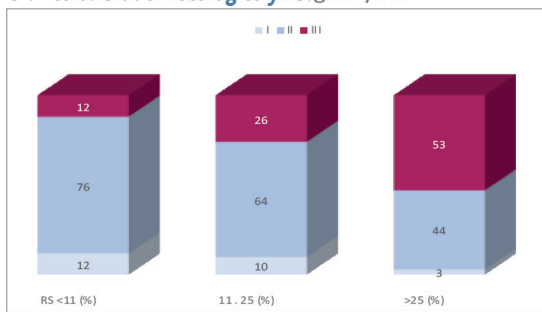


Teniendo en cuenta el resultado del RS se realizó un subanálisis según la edad, el tamaño tumoral, el grado tumoral y el Ki 67 (Gráficos 4, 5, 6 y 7 respectivamente). Al analizar la edad de las pacientes, 25% de las mujeres menores de 40 años tuvieron RS de alto riesgo (RS>25), 54 % intermedio (RS 11-25) y 21 % RS de bajo riesgo. En las mujeres mayores de 70 años, el 32% de las pacientes obtuvo un RS de alto riesgo. Con respecto al tamaño tumoral, 24% (42) de las pacientes con tumores menores a

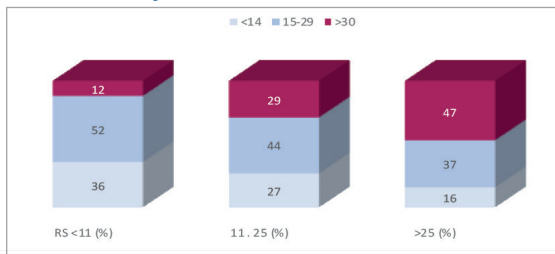
**Gráfico 5. Tamaño tumoral y RS**



**Gráfico 6. Grado histológico y RS**



**Gráfico 7. Ki-67 y RS**



2 cm presentaron RS de alto riesgo de recurrencia, mientras que el 50% de las pacientes con tamaños tumorales mayores a 2 cm obtuvieron RS de alto riesgo (p=0,001). Al analizar el grado histológico, sólo 2 pacientes con tumores de bajo grado histológico tuvieron RS de alto riesgo, mientras que el 50% de los tumores de alto grado histológico tuvieron RS de alto riesgo (p=0,0001). En relación al índice de proliferación Ki-67, se puede observar cierta correlación entre este valor y el RS. No obstante, este hallazgo no es absoluto, al considerar que 16% de las pacientes con RS alto (RS>25) presentaron Ki-67<14% y 12% de las pacientes con Ki-67>30% obtuvieron RS de bajo riesgo. Estos resultados están en concordancia con los publicados en la literatura. Gluz et al. en el estudio Plan B ya describían cierta correlación, pero que aproximadamente un 15% de las pacientes con Ki-67 <20 presentaban RS de alto riesgo (>25) y por otra parte un porcentaje no despreciable de pacientes con Ki-67 >30 presentaban RS de bajo riesgo.<sup>12</sup>

Con respecto a los eventos documentados en las pacientes participantes del trabajo, se registraron 4 muertes específicas por la enfermedad, una muerte por otra causa, 2 recaídas a distancia y un cáncer de mama contralateral, con un seguimiento de 48-81 meses.

## DISCUSIÓN

El tratamiento sistémico adyuvante ha reducido significativamente la mortalidad por cáncer de mama. Sin embargo, aún en condiciones óptimas de disponibilidad terapéutica, muchas pacientes no reciben el tratamiento más adecuado a sus necesidades. Esto a veces se debe a sobre- tratamientos (recibiendo citotóxicos de los cuales no obtendrán beneficio) como así también a sub- tratamientos.

Esto resalta la importancia de biomarcadores que ofrezcan la oportunidad de estratificar a las pacientes para poder indicar tratamientos con mayor precisión.<sup>6,13</sup>

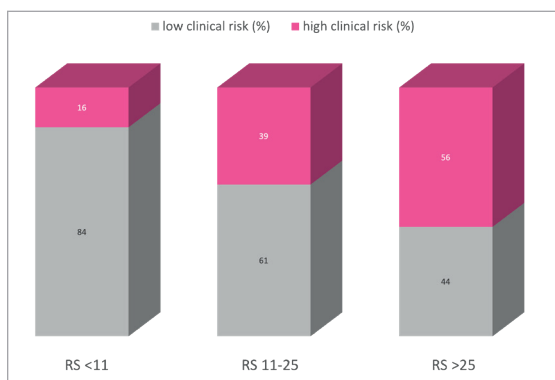
Hasta hace 10 años, la selección de tratamiento adyuvante se basaba primariamente en factores clínicos y patológicos tradicionales, anatómicos o biológicos determinados por la inmunohistoquímica. Con excepción del rol predictivo del receptor estrogénico o el status Her-2neu para respuesta a la endocrinoterapia y terapias anti-her respectivamente, hasta el momento no se había descrito ningún factor específico que pueda predecir respuesta a tratamiento quimioterápico.

El Recurrence Score otorgado por la aplicación de la prueba genómica Oncotype Dx®, ofrecería una herramienta concreta para la estratificación de pacientes en base a su riesgo de recurrencia. El score ha sido validado clínicamente mediante estudios retrospectivos y prospectivos. Los estudios de validación retrospectiva estuvieron basados en el NSABP B-14 y NSABP B-20, los cuales evaluaron y siguieron a largo plazo a pacientes tratadas con tamoxifeno versus tamoxifeno más quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF).<sup>7,8,14</sup>

En la literatura publicada, se ha descrito un impacto variable del uso del Recurrence Score en la indicación de tratamiento sistémico adyuvante. Esta variabilidad se evidencia en el cambio de conducta a partir del uso del mismo, que oscila entre un 27% y un 74% dependiendo las series que sean tomadas en consideración, las guías de tratamiento adyuvante más habitualmente consultadas en cada población y también la disponibilidad de realizar el estudio genómico.<sup>10,15,11</sup> A partir de la publicación de los resultados del RxPONDER y tomando como sustrato previo los estudios de validación retrospectiva que habían publicado reportes de cambio de conducta de hasta un 51% en pacientes con axila positiva (1-3 ganglios), evidenciamos que hasta en un 33% de las pacientes se podría evitar la indicación de quimioterapia potencialmente no beneficiosa aún en esta población de pacientes.<sup>16,17</sup>

El estudio TAILORx publicado en 2018<sup>9</sup>, demostró que la mayoría de las pacientes no se benefician con el agregado de la quimioterapia por sobre la endocrinoterapia. De esta manera se establece al Oncotype cómo estándar de referencia para pacientes con carcinoma de mama inicial receptores hormonales (RH) positivos, Her2Neu negativo axila negativa, aportando claridad a las decisiones del tratamiento adyuvante. Entendiendo que los factores de riesgo clínico (grado histológico y tamaño tumoral) no son por sí solos suficientes para definir la adyuvancia, demostró que hasta un 73% de las pacientes con alto riesgo clínico tenían resultados de RS de 0-25 y podrían haber recibido sobretratamiento sin dicho resultado. Por otra parte, 43% de las pacientes con RS 26-100 tenían bajo riesgo clínico y podrían haber

Gráfico 8.



resultado subtratadas sin el resultado de la plataforma. Se interpreta, entonces, que de esta manera se puede identificar hasta 85% de mujeres a las que se les puede evitar la quimioterapia adyuvante, especialmente si son mayores de 50 años y tienen un RS menor de 25, y a mujeres menores de 50 años con un RS menor de 15. En nuestra serie pudimos observar que el 44% de las pacientes con RS>26 eran consideradas de bajo riesgo clínico, similar a lo reportado por Sparano. En el otro extremo, 16% de las pacientes con RS<10 eran consideradas de alto riesgo clínico (Gráfico 8).

Tal como mencionamos, en nuestra serie la distribución de resultados de Oncotype en base a la clasificación de Recurrence Score actual fue la siguiente: 20% obtuvo un RS bajo, 51% obtuvo un RS intermedio y un 29% obtuvo un RS de alto riesgo similar a lo publicado en el estudio TAILORx que fue del 27%, 43% y de 30% respectivamente.<sup>9</sup>

Con respecto a la tasa de cambio de conducta, 40% de las pacientes tuvieron una modificación en su tratamiento, la mayoría de ellas con una reducción significativa en la indicación de quimioterapia. Al analizar la planificación inicial de los tratamientos, 79 pacientes (37%) eran candidatas a recibir hormonoterapia como único tratamiento considerando factores clínico-patológicos. Por otra parte 131 pacientes (63%) tenían indicación de quimioterapia en combinación con hormonoterapia. Luego de realizar el RS, se constataron cambios en la recomendación de los tratamientos: 24% de las pacientes que inicialmente hubieran recibido solamente HT, ajustaron su tratamiento recibiendo quimioterapia adicionalmente. Por otra parte, 49% de las pacientes que inicialmente hubieran recibido quimioterapia, pudieron realizar únicamente hormonoterapia. En otras palabras, aproximadamente un cuarto de las pacientes en el grupo inicial de HT sola hubiese estado subtratada y casi la mitad de las pacientes con indicación inicial de quimioterapia hubiera estado sobretratada, considerando los resultados de la plataforma genética (gráfico 3).

Nuestra tasa de cambio de conducta se encuentra en concordancia con lo reportado en la literatura, aunque en el extremo superior, lo cual probablemente pueda atribuirse a un sesgo de selección. Como puede apreciarse a partir de la tabla 1, la mayoría de las pacientes incluidas en nuestra población de estudio fueron pacientes con tumores de inmunofenotipo Luminal B-like, estratificadas según Ki 67. Esta distribución probablemente represente uno de los motivos por los cuales la tasa de cambio de conducta sea ligeramente superior a lo publicado en la literatura, dado que las pacientes de menor ries-

go teórico (luminal-A-like por inmunohistoquímica) frecuentemente no tienen acceso a realizar la plataforma por motivos de cobertura del costo del estudio. En cambio, las pacientes Luminal B-like por inmunohistoquímica suelen contar con la cobertura de la prepaga de salud para realizar la plataforma.

En la actualidad, las pacientes con tumores luminales gracias a la hormonoterapia y las demás terapias sistémicas han reducido significativamente la tasa de eventos como las recaídas locales y a distancia. En nuestra población documentamos 4 muertes por la enfermedad y una recaída a distancia. Es probable que un mayor tiempo de seguimiento y ampliación de la población incluida nos permita obtener mayores conclusiones en relación al RS y el pronóstico a largo plazo en nuestra población.

## CONCLUSIÓN

En nuestra población, el uso de la plataforma genómica Oncotype DX® y el Recurrence Score, resultó clínicamente significativa en relación al cambio de conducta de los tratamientos instaurados, resultando así un factor decisivo en la indicación de la adyuvancia en pacientes con receptores hormonales positivos y her2neu negativo. Si bien puede mencionarse un sesgo de selección a la hora de solicitar el estudio, esto se debe fundamentalmente a una limitante económica por falta de cobertura por las prepagas o posibilidad económica privada. Pese a esto, consideramos que el RS es una herramienta valiosa y en muchos casos deseable para poder ajustar y personalizar los tratamientos de nuestras pacientes, evitando en algunos casos una exposición innecesaria a efectos adversos de los tratamientos citotóxicos, como así también identificando a aquellas pacientes que con mayor certeza puedan obtener un beneficio con el tratamiento en términos de sobrevida.

## REFERENCIAS

1. Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomized Trials [Internet]. Vol. 106, *Obstetrics & Gynecology*. 2005. p. 407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000173956.06308.f7> ◀
2. Ribnikar D, Cardoso F. Tailoring Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Based on Tumor Biology or Tumor Burden? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e31–8. ◀
3. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2817–26. ◀
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2005–14. ◀◀
5. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8–30. ◀
6. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Apr;18(4):452–78. ◀◀
7. Markopoulos C, van de Velde C, Zarca D, Ozmen V, Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information? *Eur J Surg Oncol*. 2017 May;43(5):909–20. ◀◀
8. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, 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 Apr 1;28(10):1677–83. ◀◀
9. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111–21. ◀◀◀
10. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1671–6. ◀◀
11. Partin JF, Mamounas EP. Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clinicopathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3399–406. ◀◀
12. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2341–9. ◀
13. Mc Lean I et al PF. Comparación de la estratificación de riesgo de recurrencia de cáncer de mama con score IHC4+C y Score de Recurrencia de 21 genes. Estudio retrospectivo de evaluación de impacto teórico en toma de decisión. *Rev Arg Mastología*. 2015;34(125):41–51. ◀
14. Petracci F, Loza J, Coló F, Chacón R. Evaluación prospectiva de pacientes testeadas con Oncotype Dx® en Cáncer de Mama Temprano RE+/RP+/her2- en el Instituto Alexander Fleming. *Revista Argentina de Mastología*. 2016;36(127):90–102. ◀
15. Enewold L, Geiger AM, Zujewski J, Harlan LC. Oncotype Dx assay and breast cancer in the United States: usage and concordance with chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 May;151(1):149–56. ◀
16. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, Alba E, García-Saenz JA, Corominas JM, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer [Internet]. Vol. 23, *Annals of Oncology*. 2012. p. 625–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr278> ◀
17. Oratz R, Kim B, Chao C, Skrzypczak S, Ory C, Bugarini R, et al. Physician survey of the effect of the 21-gene recurrence score assay results on treatment recommendations for patients with lymph node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract*. 2011 Mar;7(2):94–9. ◀

## DEBATE

**Dra. Azar:** Primero felicitarte por el trabajo y a todos los que participaron en este trabajo multicéntrico. Así es como deberíamos trabajar en todo. Muy interesante esto de poder validar estas plataformas que a veces uno piensa si se adaptarán a nuestra población y ver que sí y que nos sirven a nosotros también. Eso me parece muy válido.

**Dr. Terrier:** Yo no opino del trabajo porque soy también autor pero, como dice Eugenia, creo que eso es lo más importante. La mayoría de los resultados ratifica lo de la literatura. Justamente, a veces, una de las críticas es “esto no está validado en nuestra población”. Así que me parece que es lo más importante.

**Dra. Calvo:** Creo que es nuestro desafío, somos una población que tiene como los dos extremos, muchos casos y muchas muertes, como lo peor de los dos mundos. Tenemos un estilo de vida muy occidentalizado con mucha incidencia y también muchas limitantes, con una tasa de sobrevida me-

nor a la de los países desarrollados. Me parece que está muy bueno que podamos analizar cómo se comporta nuestra población y cómo podemos hacer que estas intervenciones sean más accesibles para todos. Es una herramienta que ha demostrado su costo-efectividad en un montón de sistemas de salud, incluso tiene en sistemas de salud social. El Oncotype hoy por hoy en Canadá, Reino Unido es un estándar de cuidado y me parece que eso es algo que hay que pensar también a nivel local.

**Dr. Terrier:** La demostración del Oncotype es innegable, nosotros tenemos un problema de accesibilidad y por eso el sesgo que decías, en general todos los que lo hemos pedido, lo hacemos más en el más Luminal B malo que en el próximo al A.

**Dra. Calvo:** Sí totalmente de acuerdo.

**Dr. Terrier:** Muchas gracias, Dra. Damos por finalizada la 6ta. Sesión Científica.