

## SESIÓN CIENTÍFICA

# ¿Podemos predecir qué pacientes se beneficiarán de la terapia endócrina extendida? Evaluación de CTS 5 en pacientes del Registro de Cáncer de Mama.

Julia Ibarra<sup>1</sup>, Josefina Rodríguez<sup>2</sup>, Francisco E. Gago<sup>3</sup>, Javier I. J. Orozco<sup>4</sup>

## RESUMEN

### Introducción

Luego de 5 años de endocrinoterapia, el riesgo de recurrencia persiste en pacientes con cáncer de mama iniciales con receptor hormonales (RH) positivos. El modelo CTS5 (Clinical Treatment Score at 5 years) valora el riesgo de recurrencia a distancia tardía (RDT) y permite estimar el beneficio de la endocrinoterapia extendida (EE).

### Objetivo

Validación clínica del modelo CTS 5 en una cohorte de pacientes con cáncer de mama de la República Argentina.

### Material y método

Estudio retrospectivo que incluyó pacientes con cáncer de mama invasor, no metastásico, con RH positivos de la base de datos de SAM/RCM. Modelos de Kaplan-Meier seguidos de análisis de regresión de Cox estimaron el valor pronóstico de CTS 5.

1. Servicio de Tocoginecología Clínica Pasteur, Neuquén, Argentina. Jefe de Servicio.
2. Servicio de Tocoginecología Clínica Pasteur. Mastóloga. Neuquén, Argentina.
3. Departamento de Tocoginecología Hospital Italiano de Mendoza. Mendoza, Argentina. Jefe de Departamento.
4. Saint John's Cancer Institute. Santa Monica, California, USA. Research Scientist.

Correo electrónico: drajuliaibarra@gmail.com

## Resultado

De las 1.876 pacientes seleccionadas, 1.070 (57,2%), 470 (25%) y 333 (17,8%) pacientes fueron clasificados como CTS 5 bajo, intermedio y alto, respectivamente. La media de supervivencia libre de RDT fue de 23,9 años para pacientes de CTS 5-riesgo bajo, 19,8 años para pacientes de CTS 5-riesgo intermedio, y 20,4 años para CTS 5-riesgo alto (log-rank test,  $p=0,003$ ). Existió una asociación con un mayor riesgo de RDT en CTS 5-riesgo intermedio (HR:3,85; IC95% 1,51–9,80;  $p=0,005$ ) y CTS 5-alto (HR:4,19; IC95% 1,56–11,28;  $p=0,004$ ), en comparación con CTS 5-bajo riesgo.

## Conclusión

Pacientes con CTS 5-bajo se asociaron con un bajo riesgo de RDT. La mayoría de las pacientes (57%) no se beneficiarían de EE.

## Palabras Clave

Endocrinoterapia extendida, recurrencia a distancia tardía, modelo CTS5, cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

## ABSTRACT

### Introduction

After five years of adjuvant endocrine therapy, the risk of distant recurrence persists in patients with early-stage hormone receptor (HR)-positive breast cancer. The Clinical Treatment Score at 5 years (CTS5) model assesses the risk of late distant recurrence (LDR) and estimates the benefit of extended endocrine therapy (EE).

### Objective

Clinical validation of the CTS5 model in a cohort of patients with breast cancer in the Argentine Republic.

### Materials and method

Retrospective study that included patients with invasive, non-metastatic HR-positive breast cancer from the SAM/RCM database. Kaplan-Meier models followed by Cox regression analysis estimated the prognostic value of CTS5.

## Results

Of the 1,876 patients selected, 1,070 (57.2%), 470 (25%), and 333 (17.8%) patients were classified as CTS5-low, intermediate, and high, respectively. The median LDR-free survival was 23.9 years for CTS5-low risk, 19.8 years for CTS5-intermediate-risk, and 20.4 years for CTS5-high risk (log-rank test,  $p=0.003$ ). There was an association with a higher risk of LDR in CTS5-intermediate risk (HR: 3.85; 95% CI 1.51–9.80;  $p=0.005$ ) and CTS5-high (HR: 4.19; 95% CI 1.56–11.28,  $p=0.004$ ), compared to CTS5-low risk.

## Conclusion

Patients with low CTS5 were associated with a low risk of RDT. The majority of patients (57%) would not benefit from EE.

## Key words

Extended endocrine therapy, late distant recurrence, CTS5 model, hormone receptor-positive breast cancer

## INTRODUCCIÓN

En el año 2022, la estimación mundial de cáncer de mama fue de 2.296.840 nuevos casos y de 666.103 muertes con una tasa ajustada por edad de 46.8 mujeres por cada 100.000. En Argentina es el cáncer más frecuente y se estima que hubo 21.631 casos nuevos y 6.436 muertes asociadas al cáncer de mama en el año 2022.<sup>1</sup> Aproximadamente, el 75% de los carcinomas invasores de mama expresan receptores hormonales, por lo que, la terapia endocrina (TE) adyuvante es uno de los pilares del tratamiento tanto en la enfermedad temprana como avanzada. La administración de TE con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa durante 5 años está asociada con una significativa reducción de la tasa de recurrencias loco-regionales y a distancia, y de la mortalidad por cáncer de mama.<sup>2</sup> Sin embargo, las tasas de recurrencia tardías luego de 5 años de terapia endocrina son sustanciales, ocurriendo aproximadamente la mitad de todas las recurrencias luego de los cinco años de TE adyuvante.<sup>3</sup> Si bien extender dicha terapia más allá de los 5 años puede ofrecer mayor protección y de esta manera reducir el riesgo de recurrencias, también se ha asocia-

do a un mayor riesgo a eventos adversos, tales como carcinoma de endometrio, eventos tromboembólicos u osteoporosis. Por esto, es esencial obtener una apropiada selección de aquellas pacientes que presenten un mayor riesgo de recurrencias tardías, y un eventual mayor beneficio de la TE adyuvante extendida.

Existen en la actualidad diversas herramientas clínicas y moleculares que ayudan a determinar qué pacientes presentarían un mayor beneficio con la terapia endocrina extendida. Breast Cancer Index (BCI) es una plataforma molecular que evalúa la expresión génica de vías de proliferación y señalización estrogénica. BCI tiene valor pronóstico y es en la actualidad el único test validado para predecir el beneficio de la terapia endocrina extendida.<sup>4-6</sup> Sin embargo, al tener costo elevado, es limitado el uso rutinario de este predictor en regiones con medianos o bajos recursos.

El *Clinical Treatment Score post-5 years* (CTS5) es una herramienta digital que ha sido específicamente diseñada para evaluar el riesgo de recurrencia tardía a distancia en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama primario hormono-responder después de 5 años de terapia endocrina. Es un modelo basado en variables clínico-patológicas (tamaño tumoral, grado tumoral, edad de la paciente y estatus ganglionar linfático). Permite clasificar a las pacientes en función del riesgo de recurrencia tardía a 5-10 años en tres categorías: *bajo riesgo* (riesgo < 5%), *intermedio* (riesgo entre 5 y 10%), y *alto riesgo* (riesgo > 10%). Las pacientes en el grupo de bajo riesgo no presentarían beneficio con la hormonoterapia extendida, mientras que pacientes de alto riesgo presentarían mayor impacto en la reducción de recaída a distancia con el uso de endocrinoterapia extendida.<sup>7</sup>

El modelo de CTS 5 fue desarrollado y validado de pacientes provenientes de los ensayos clínicos ATAC y BIG 1-98. Sin embargo, acorde a nuestro conocimiento, este modelo predictivo no ha sido validado en nuestra población. Consideramos que debido a que tiene requerimientos mínimos (información clínico- anatomopatológica) y no tiene costo, y de ser validado en nuestra población, CTS 5 puede ser una herramienta crucial para permitir estratificar qué pacientes pueden beneficiarse de la terapia endocrina extendida.

## OBJETIVO

Evaluar el valor pronóstico del modelo CTS 5 para determinar el potencial beneficio de terapia endocrina extendida en pacientes con cáncer de mama de la República Argentina.

**Objetivo primario:** Determinar el tiempo a la recurrencia a distancia luego de 5 años de terapia endocrina adyuvante.

## MATERIALES Y MÉTODO

Este estudio retrospectivo consistió en la evaluación del riesgo de recurrencia a distancia tardía (después de 5 años del diagnóstico) en pacientes con cáncer de mama invasor no metastásico en la base de datos del Registro de Cáncer de Mama de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM/RCM). La base de datos RCM contaba al momento del estudio con 19.581 pacientes provenientes de 69 centros de la República Argentina y cuyo periodo de tiempo se extiende desde 1965 a 2021.

### Criterios de Elegibilidad

#### I. Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes de sexo femenino
- 2) Carcinoma mamario invasor confirmado por anatomía patológica
- 3) Carcinoma mamario invasor no metastásico
- 4) Receptor hormonal positivo: receptor de estrógeno y/o progesterona  $\geq 1\%$
- 5) Al menos 5 años de terapia endocrina adyuvante.
- 6) Seguimiento mínimo de 5 años.

#### II. Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes de sexo masculino
- 2) Pacientes con carcinoma ductal in situ (Estadio 0)
- 3) Pacientes con carcinoma oculto de mama
- 4) Pacientes con estadio IV de inicio
- 5) Receptores hormonales negativos
- 6) Pacientes sin disponibilidad de datos necesarios para calcular CTS 5 (edad al diagnóstico, tamaño tumoral, estado ganglionar linfático axilar, y grado tumoral)

- 7) Menos de 5 años de terapia endocrina
- 8) Pacientes que desarrollaron recurrencias tempranas (menos de 5 años desde el diagnóstico)
- 9) Paciente sin datos de seguimiento

### Estimación de CTS 5

CTS 5 fue determinado utilizando las siguientes variables: edad en años al momento del inicio de la terapia endocrina, tamaño tumoral (en mm), grado tumoral (1, 2 o 3) y el estado ganglionar linfático (5 grupos: 0, negativo; 1, 1 ganglio positivo, 2, 2-3 ganglios positivos, 3, 4-9 ganglios positivos; y 4, más de 9 ganglios positivos). Se utilizó el algoritmo original validado para los estudios ATAC y BIG 1-98:

$CTS\ 5 = 0.438 \times \text{estatus ganglionar linfático} + 0.988 \times (0.093 \times \text{tamaño tumoral} - 0.001 \times \text{tamaño tumoral}^2 + 0.375 \times \text{grado tumoral} + 0.017 \times \text{edad}).^7$

Los pacientes se estratificaron en grupos de riesgo utilizando los puntos de corte de CTS 5 (<3.13, 3.13–3.86 y > 3.86) para definir las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto con riesgo de recurrencia a distancia de 5 a 10 años de <5%, 5-10% y >10%, respectivamente.

### Análisis estadístico

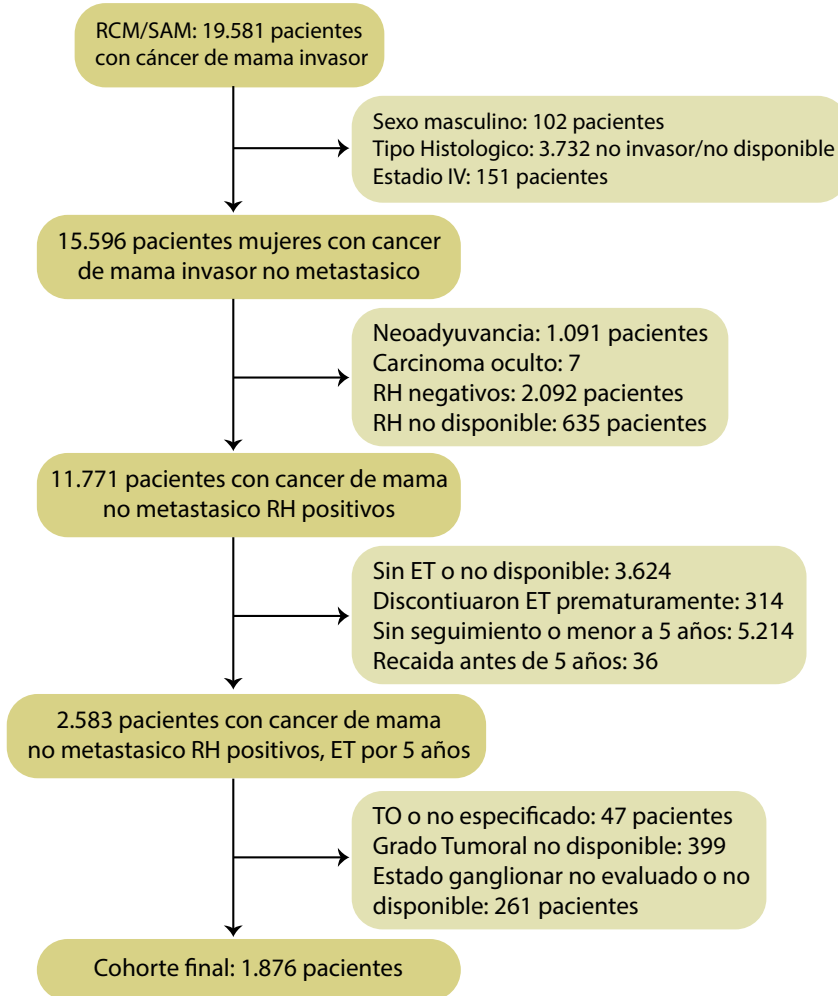
El objetivo primario de CTS 5 es la evaluación de recurrencias a distancia tardía, definidas como el tiempo a la recurrencia entre 5 a 10 años luego del diagnóstico. Para el cálculo de supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan Meier y se compararon mediante análisis de log-rank. Los cocientes de riesgo (Hazard ratio, HR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, y los valores de *P* para las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier se estimaron a partir de modelos de regresión de Cox univariados. Los valores de *P* < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Para los análisis estadísticos se utilizaron los softwares SPSS versión 25 (IBM) y R versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing Platform).

## RESULTADOS

### Características de las pacientes

De las 19.581 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama disponible en la base de datos SAM/RCM, 1.876 cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión (Figura 1). La edad media al momento del diagnóstico fue de 56,3 años (desvío estándar: 11,9 años), correspondiendo un 65% a pacientes postmenopáusicas. La mayoría de

**Figura 1.** Selección de pacientes en base a criterios de inclusión/exclusión.



las pacientes presentaron carcinomas ductales invasores (79%), de bajo grado tumoral (grado 1 en 46,5%), sin presencia de invasión linfo-vascular (74%), y diagnosticados en estadios iniciales (55.2% Estadio I y 34.5% Estadio II, Tabla 1). Respecto al manejo loco-regional, la cirugía conservadora fue el tratamiento predominante (79.5%). El 97% de las pacientes con cirugía conservadora realizó radioterapia y el 27,5% postmastectomía. La hormonoterapia adyuvante durante 5 años consistió principalmente en tamoxifeno (77%). El 40% de las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante. Solo 28 pacientes (1.5%) presentaron recurrencias a distancia, de las cuales 10 eventos (5 no viscerales, 2 metástasis viscerales, 1 mixtas y 2 no descritas) ocurrieron durante los años 5 a 10, 16 eventos (3 no viscerales, 4 metástasis viscerales, 5 mixtas y 4 no descritas) ocurrieron durante los años 10 a 20, y unas 2 pacientes presentaron metástasis no viscerales luego de los 20 años del diagnóstico (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características clínico-patológicas.

| Variables                         |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| <b>Edad promedio, N (DE)</b>      | 56,3 años (11,9 DE) |
| <b>Estatus menopáusico, N (%)</b> |                     |
| Premenopáusicas                   | 603 (32,1%)         |
| Posmenopáusicas                   | 1248 (66,5%)        |
| No disponible                     | 25 (1,4%)           |
| <b>Tipo histológico</b>           |                     |
| Ductal invasor (NST)              | 1485 (79,1%)        |
| Lobulillar                        | 174(9,3%)           |
| Otros                             | 217(11,6%)          |
| <b>Grado Tumoral</b>              |                     |
| 1                                 | 874 (46.5%)         |
| 2                                 | 727 (38.8%)         |
| 3                                 | 275 (14.7%)         |

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>Tamaño tumoral</b>                   |                  |
| T1                                      | 1305 (69,6%)     |
| T2                                      | 517(27,6%)       |
| T3                                      | 54 (2,8%)        |
| <b>Invasión linfovascular</b>           |                  |
| Presente                                | 423(22,5%)       |
| Ausente                                 | 1382(73,7%)      |
| No disponible                           | 71(3,8%)         |
| <b>Estatus axilar</b>                   |                  |
| pNO                                     | 1242 (66,1%)     |
| pN1                                     | 467(24,9%)       |
| pN2                                     | 125(6,7%)        |
| pN3                                     | 42 (2,3%)        |
| <b>Estadio</b>                          |                  |
| I                                       | 1037(55,2%)      |
| II                                      | 649 (34,5%)      |
| III                                     | 190 (10,2%)      |
| <b>Inmunohistoquímica</b>               |                  |
| RE+                                     | 1841(98,1%)      |
| RP                                      | 1730 (92,2%)     |
| HER 2 +                                 | 101(5,38%)       |
| <b>Tratamiento quirúrgico</b>           |                  |
| Mastectomía                             | 380(20,2%)       |
| Conservador                             | 1490(79,5%)      |
| No disponible                           | 6(0,3%)          |
| <b>Hormonoterapia adyuvante</b>         |                  |
| IA                                      | 201 (10,7%)      |
| Tamoxifeno                              | 1453(77,5%)      |
| Tamoxifeno + IA                         | 212(11,3%)       |
| Otros                                   | 10 (0,5%)        |
| <b>Quimioterapia</b>                    |                  |
| Si                                      | 751(40%)         |
| No/ND                                   | 1125 (60%)       |
| <b>Terapia molecular</b>                |                  |
| Si                                      | 66 (3,5%)        |
| No                                      | 401 (21,4%)      |
| No disponible                           | 1409(75,1%)      |
| <b>Radioterapia</b>                     |                  |
| Si                                      | 1464 (78%)       |
| No                                      | 412 (22%)        |
| <b>Recaidas a distancia</b>             | <b>28 (1,5%)</b> |
| <b>5a 10 años</b>                       | 10(35,7%)        |
| <b>10a 20 años</b>                      | 16(57,1%)        |
| <b>&gt; 20 años</b>                     | 2 (7,2%)         |
| <b>Ubicación de recaída a distancia</b> |                  |
| No viserales                            | 10 (36,1%)       |
| viscerales                              | 6(21,3%)         |
| Mixto                                   | 6(21,3%)         |
| N/D                                     | 6(21,3%)         |



### Características de los subgrupos de CTS 5

En la cohorte SAM/RCM incluida en este estudio, 1.073 pacientes fueron categorizadas como CTS 5-riesgo bajo (57,2%), 470 como CTS 5-riesgo intermedio (25%) y 333 como CTS 5-riesgo alto (17,8%). Las características clínico-patológicas de los tres grupos de riesgo están descritas en la Tabla 2. Brevemente, las pacientes en el grupo CTS 5-riesgo bajo presentaron más frecuentemente tumores de bajo grado (64% vs 28,5% en CTS 5-riesgo intermedio vs 17,7% en CTS 5-riesgo alto) y estadio patológico I al momento del diagnóstico (85% vs 25,3% en CTS 5-riesgo intermedio vs 2,1% en CTS 5-riesgo alto) (Tabla 2). Con respecto al tratamiento, en el grupo de bajo riesgo predominó el tratamiento conservador (88%), de las cuales el 88% recibió radioterapia y sólo al 20% de las pacientes se les administró quimioterapia adyuvante. En el grupo de riesgo intermedio, el 74% del tratamiento fue conservador, el 78% de las pacientes recibió radioterapia y el 58% recibieron quimioterapia adyuvante. Finalmente, en el grupo de alto riesgo el 57,7% de las pacientes recibieron tratamiento conservador, el 76% realizó radioterapia y el 75% recibieron quimioterapia adyuvante.

### Supervivencia libre de recurrencia a distancia

La mediana de seguimiento desde la cirugía fue de 8,15 años (rango: 5 – 30,2 años). Considerando a partir del quinto año de seguimiento, la media de supervivencia libre de recurrencia a distancia fue significativamente diferente entre los grupos: 23,9 años para pacientes en la cohorte CTS 5-riesgo bajo; 19,8 años para pacientes de CTS 5-riesgo intermedio; y 20,4 años para pacientes de CTS 5-riesgo alto (Figura 2, log-rank test,  $p = 0,003$ ).

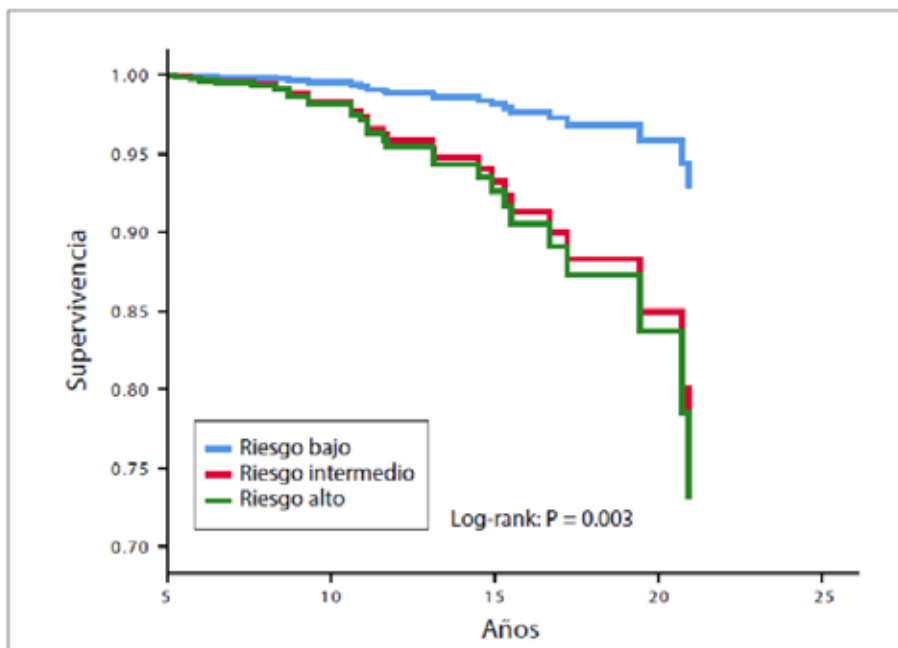
En el análisis de regresión de Cox se demostró una asociación con un mayor riesgo de recurrencia a distancia en los grupos CTS 5-riesgo intermedio (HR: 3,85; 95% IC 1,51 – 9,80;  $p = 0,005$ ) y CTS 5-alto (HR: 4,19; 95% IC 1,56 – 11,28;  $p = 0,004$ ), en comparación con CTS 5-bajo riesgo.

**Tabla 2.** Características Clínico patologías según riesgo calculado con CTS5.

| N                          | Bajo riesgo<br>1073 (57,2%) | Riesgo Intermedio<br>470(25%) | Alto riesgo<br>333(17,8%) |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| <b>Edad promedio</b>       | 55,2 años                   | 57,2años                      | 58,7 años                 |
| <b>Estatus Menopausico</b> |                             |                               |                           |
| Premenopausicas            | 366(34,2%)                  | 140(29,8%)                    | 97(29,1%)                 |
| Postmenopausicas           | 690(64,3%)                  | 323(68,7%)                    | 235(70,6%)                |
| N/D                        | 17(1,5%)                    | 7(1,5%)                       | 1(0,3%)                   |
| <b>Tipo Histologico</b>    |                             |                               |                           |
| Ductal invasor (NST)       | 819 (76,3%)                 | 386(82,1%)                    | 280(84,1%)                |
| Lobulillar                 | 109(10,2%)                  | 39(8,3%)                      | 26(7,8%)                  |
| Otros                      | 145 (13,5%)                 | 45(9,6%)                      | 27(8,1%)                  |

|                                 |             |            |            |
|---------------------------------|-------------|------------|------------|
| <b>Grado Tumoral</b>            |             |            |            |
| GT1                             | 683 (63,7%) | 134(28,5%) | 57(17,1%)  |
| GT2                             | 344 (32%)   | 238(50,6%) | 145(43,5%) |
| GT3                             | 46(4,3%)    | 98(20,9%)  | 131(39,4%) |
| <b>Tamaño Tumoral</b>           |             |            |            |
| T1                              | 1001(93,3%) | 230(49%)   | 74(22,2%)  |
| T2                              | 69 (6,4%)   | 223(47,4%) | 225(67,6%) |
| T3                              | 3(0,3%)     | 17(3,6%)   | 34(10,2%)  |
| <b>Invasión Linfovascular</b>   |             |            |            |
| Presente                        | 921 (85,9%) | 306(65,1%) | 155(46,6%) |
| Ausente                         | 111 (10,4%) | 143(30,4%) | 169(50,6%) |
| No disponible                   | 41(3,8%)    | 21(4,5%)   | 9(2,8%)    |
| <b>Estatus Ganglionar</b>       |             |            |            |
| pN0                             | 962 (89,7%) | 254(54%)   | 26(7,7%)   |
| pN1                             | 110(10,2%)  | 207(44%)   | 150(45%)   |
| pN2                             | 1 (0,1%)    | 9(2%)      | 115(34,5%) |
| pN3                             | 0(0%)       | 0(0%)      | 42(12,8%)  |
| <b>Estadio</b>                  |             |            |            |
| I                               | 911(84,9%)  | 119(25,3%) | 7(2,2%)    |
| II                              | 157(14,6%)  | 329(70%)   | 163(48,9%) |
| III                             | 5(0,5%)     | 22(4,7%)   | 163(48,9%) |
| <b>Inmunohistoquímica</b>       |             |            |            |
| RE+                             | 1062(99%)   | 460(97,9%) | 319(95,7%) |
| RPI                             | 997(92,7%)  | 435(92,5%) | 14(89,5%)  |
| HER 2                           | 46 (4,29%)  | 30(6,4%)   | 25(7,5%)   |
| <b>Tratamiento quirúrgico</b>   |             |            |            |
| Mastectomía                     | 90(8,3%)    | 101(21,5%) | 132(39,6%) |
| Cirugía conservadora            | 979(91,3%)  | 368(78,3%) | 200(60,1%) |
| No disponible                   | 4(0,4%)     | 1(0,2%)    | 1(0,3%)    |
| <b>Hormonoterapia adyuvante</b> |             |            |            |
| Inhibidores de la aromatasa     | 77(7,2%)    | 70(14,9%)  | 54(16,2%)  |
| Tamoxifeno                      | 895(83,5%)  | 335(71,3%) | 223(67%)   |
| Tamoxifeno + IA                 | 97(9%)      | 63(13,4%)  | 52(15,6%)  |
| Otros: pacientes                | 4(0,3%)     | 2(0,4%)    | 4(1,2%)    |
| <b>Quimioterapia</b>            |             |            |            |
| SI                              | 231(21,6%)  | 272(57,9%) | 248(74,5%) |
| NO/sin informacion              | 842(78,5%)  | 198(42,1%) | 85(25,5%)  |
| <b>Terapia molecular</b>        |             |            |            |
| Si                              | 25(2,3%)    | 22(4,7%)   | 19(5,7%)   |
| No                              | 261 (24,3%) | 93(19,8%)  | 47(14,2%)  |
| No disponible                   | 787(73,4%)  | 355(75,5%) | 267(80,1%) |
| <b>Radioterapia</b>             |             |            |            |
| SI                              | 946 (88,2%) | 366(77,9%) | 252(75,6%) |
| NO-N/D                          | 127(11,8%)  | 104(22,1%) | 81(24,4%)  |
| <b>Recaida a distancia</b>      |             |            |            |
|                                 | 7(0,6%)     | 12(2,5%)   | 9(2,7%)    |

**Figura 2.** Supervivencia libre de recurrencia a distancia.



## DISCUSIÓN

Nuestro estudio, basado en una cohorte representativa de pacientes con cáncer de mama invasor de la República Argentina, validó el valor pronóstico del modelo CTS 5, con el objetivo de estimar el potencial beneficio de la terapia endocrina extendida. Al estratificar las pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto, observamos que las pacientes pertenecientes a la cohorte CTS 5-bajo riesgo presentaron mejor pronóstico en comparación con CTS 5-riesgo intermedio y alto. Además, se demostró una asociación significativa con un mayor riesgo de recurrencia a distancia en los grupos CTS 5-riesgo intermedio (HR:3,85; 95% IC 1,51-9,80) y CTS 5-alto (HR:4,19; IC95% 1,56-11,28), en comparación con CTS 5-bajo riesgo. Nuestro estudio ratifica el valor pronóstico de la herramienta CTS 5 para la evaluación del riesgo de recurrencia luego de los 5 años del tratamiento con endocrinoterapia.

El riesgo de recurrencia a 20 años después de 5 años de endocrinoterapia fue determinado por el metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Este estudio evaluó 88 estudios, incluyendo 62.923 pacientes libres de enfermedad después de 5 años de endocrinoterapia.<sup>3</sup> El riesgo de recurrencia osciló entre un 13-41%. Es importante destacar que el riesgo de recurrencia estuvo

fuertemente correlacionado con el tamaño tumoral y el estatus ganglionar (TN), y con el grado histológico. De manera similar, el modelo CTS 5 estima el riesgo de recurrencia ponderando el tamaño tumoral, el estatus ganglionar y el grado histológico, siendo el estatus ganglionar el más relevante. En nuestro estudio, la tasa de recurrencias a distancia varió entre 0,6% al 2,7%. Estas cifras menores que en el meta-análisis pueden deberse a que nuestro estudio incluyó pacientes con un menor seguimiento (mediana: 8,15 años), pertenecientes a una cohorte retrospectiva (no un ensayo clínico controlado) con un probable subregistro de eventos y solamente basados en recurrencia a distancia (vs recurrencias locales, regionales y a distancia en el metaanálisis).

El modelo CTS 5 se ha desarrollado para predecir el riesgo de recurrencia a distancia ha evaluado la cohorte de pacientes del estudio ATAC y fue validada en la cohorte del estudio BIG 1-98.<sup>7</sup> Este modelo es una herramienta simple, basada en información que está disponible para todos los médicos, ya que utiliza parámetros patológicos disponibles en todo informe anatomo-patológico, lo que facilita su aplicabilidad clínica en la toma de decisiones. Dowsett y col. demostraron que un 42% de las pacientes presentaron bajo riesgo de recurrencia a distancia, que podrían prescindir de endocrinoterapia extendida.<sup>7</sup> En nuestro estudio, el 57% de las pacientes presentaron bajo riesgo de recurrencia a distancia, permitiendo hipotetizar que la mayoría de las pacientes en nuestra no presentarían beneficio adicional con endocrinoterapia extendida.

Distintos estudios institucionales realizaron la validación externa de la herramienta CTS 5. Dichos estudios, que incluyeron pacientes pre y postmenopáusicas, concluyeron que este modelo puede ser utilizado de manera independiente al estado menopáusico, y que solamente el grupo de alto riesgo es quién se beneficiaría con la terapia hormonal extendida.<sup>8,9</sup> En nuestro estudio, que incluyó pacientes en pre y postmenopausia, no hubo diferencias entre los grupos de riesgo intermedio y alto, por lo que aproximadamente un 43% de las pacientes se beneficiarían con la endocrinoterapia extendida. Investigadores del Western Cancer Institute de Francia, desarrollaron una herramienta similar a CTS 5, basado en el tamaño tumoral, el estatus ganglionar, la edad y la actividad mitótica, con el fin de identificar a las mujeres con alto riesgo de recurrencia luego de 5 años de tratamiento con Inhibidores de Aromatasa. Este estudio estratifico de manera dicotómica a las pacientes en bajo y alto riesgo, donde 22,5% fueron categorizadas de alto riesgo. (27% de recaídas a distancia entre los años 5 y 10). En nuestro estudio, si bien se categorizó a la cohorte en 3 grupos, no mostró diferencias entre los grupos de

intermedio y alto riesgo, de esta manera el 43% tuvieron un riesgo de recaída >5% entre los 5 a 10 años posteriores.

Distintas plataformas moleculares han sido evaluadas para determinar el riesgo de recurrencia luego de los 5 años de endocrinoterapia. De ellas, el *Breast Cancer Index* (BCI) fue desarrollada a través de la combinación algorítmica de 2 biomarcadores, la relación de HOXB13:IL 17 BR(H/I) y el índice de grado molecular (MGI). Esta plataforma aumenta significativamente la predicción de recurrencia tardía por encima de cualquier factor pronóstico clinicopatológico.<sup>4-6</sup> Además, clasifica a las pacientes en 3 subgrupos de riesgo bajo, intermedio y alto, presentando los grupos intermedio como el alto similares tasas de recurrencias tardías. Las pacientes con BCI bajo no presentan beneficio adicional con la endocrinoterapia extendida, el cual solo es limitado a pacientes con BCI alto. Es importante destacar que esta plataforma presenta un elevado costo lo que dificultaría su utilización rutinaria en países en vías de desarrollo. CTS 5 provee una evaluación rápida y sencilla y podría ser combinado con plataformas moleculares en el futuro.

Nuestro trabajo debe ser interpretado con ciertas precauciones. Cuenta con limitaciones debido a su naturaleza retrospectiva, pudiendo introducirse sesgos de selección. A pesar de ser un Registro de Cáncer contando con un numeroso tamaño muestral, es probable que exista un subregistro en el número de eventos por limitaciones en el seguimiento luego de los 5 años. Sin embargo, el número de eventos registrados permitió estratificar con precisión a los distintos subgrupos, mostrando una diferencia absoluta de casi 4 años en la supervivencia libre de recurrencia a distancia en pacientes con CTS 5 bajo. Este estudio, basado en nuestro conocimiento, es el primer estudio en validar clínicamente este modelo pronóstico en pacientes de la República Argentina.

## CONCLUSIÓN

La estratificación en grupos de riesgo utilizando el modelo de CTS 5, permite predecir con eficacia el riesgo de recaída a distancia luego de 5 años de endocrinoterapia. Esto permitiría estimar el beneficio de la endocrinoterapia extendida en pacientes con cáncer de mama de la República Argentina. Según nuestros datos cerca de un 60% de nuestra población, podría omitir la Terapia Endocrina Extendida logrando una reducción en toxicidad y costos asociados al tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at <https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed February 08, 2024. ◀
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. *Lancet*. 2015; 386:1341-1352. ◀
3. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017; 377(19):1836-1846. ◀ ◀
4. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11):1067-1076. ◀ ◀
5. Bartlett J.M.S, Sgroi D.C, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol*. 2019; 30(11):1776-1783. ◀ ◀
6. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR+ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(1):311-319. ◀ ◀
7. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, et al. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. *J Clin Oncol*. 2018 ;36(19):1941-1948. ◀ ◀ ◀
8. Wang C, Chen C, Lin Y, et al. Validation of CTS5 model in large-scale breast cancer population and the impact of menopausal and HER2 status on its prognostic value. *Sci Rep*. 2020; 10(1)4660. ◀
9. Lee J, Cha C, Ahn S, et al. Validation of Clinical Treatment Score post-5 years (CTS5) risk stratification in premenopausal breast cancer patients and Ki-67 labelling index. *Sci Rep*, 2020;10(1), 16850. ◀
10. Moreau-Bachelard C, Campion L, Robert M, et al. Development of a prognostic tool to guide the decision to extend adjuvant aromatase inhibitors for up to ten years in postmenopausal early breast cancer patients. *Cancers (Basel)*.2020: 12(12), 3725.
11. Noordhoek I, Blok EJ, Kranenbarg EMK, et al. Overestimation of late distant recurrences in high-risk patients with ER-positive breast cancer: validity and accuracy of the CTS5 risk score in the TEAM and IDEAL trials. *J Clin Oncol*. 2020; 38(28), 3273-3281.
12. Richman J, Ring A, Dowsett M, Sestak I. Clinical validity of clinical treatment score 5 (CTS5) for estimating risk of late recurrence in unselected, non-trial patients with early estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast cancer Res Treat*. 2021; 186(1), 115-123
13. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early-and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(15), 4196-4205.

## DEBATE

**Dr. Nuñez de Pierro:** Muy interesante el trabajo, felicitaciones. Quería hacer un comentario, la doctora inglesa Ivana Sestak, que trabaja como estadígrafa en varios grupos internacionales de investigación sobre prevención de cáncer de mama, ha publicado varias veces la observación de que el CTS5 debe ser aplicado con extrema prudencia en premenopáusicas porque sobrestima el riesgo. Lo cual es lógico porque, como vos bien dijiste, estuvo valorado en dos trials de postmenopáusicas, ATAC y BIG-98. ¿Encontraron ustedes alguna diferencia o tomaron ese resguardo al evaluar la población?

**Dra. Ibarra:** Nosotros encontramos dentro de la bibliografía que varios estudios habían comparado en las postmenopáusicas y las premenopáusicas y que no había diferencias, por lo tanto se podía aplicar perfectamente a más poblaciones.

**Dr. Terrier:** Los cuatro parámetros clásicos que utiliza son: tamaño, grado, edad, sin asociarlo con el estatus postmenopáusico y estadio ganglionar, que en definitiva son los que, empíricamente, pero

en la práctica en general, utilizamos todos cuando analizamos una hormonoterapia extendida. ¿Hoy en la práctica ustedes utilizan esto, el CTS5, como para tomar una decisión?

**Dra. Ibarra:** Cuando no hay otro recurso y uno necesita respaldar, los oncólogos de nuestro equipo lo usan.

**Dr. Terrier:** En realidad los recursos ya los tenés, son los parámetros clásicos, porque esto no suma algo distinto. Pero en la práctica toman una decisión con el resultado.

**Dra. Ibarra:** Los oncólogos, que son los que tienen la última palabra, sí.

**Dr. Terrier:** Perfecto. Aunque no sé si en la hormonoterapia extendida la última palabra debe ser del oncólogo o del mastólogo, esa es otra discusión.

**Dra. Ibarra:** Trabajo en equipo.

**Dr. Terrier:** Claro, de ninguno en realidad, trabajo en equipo. Muchas gracias Dra.