

# INTRODUCCIÓN AL CONOCIMIENTO DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Dr. Julián Mosto

## INTRODUCCIÓN

Diferentes alteraciones genéticas celulares en el desarrollo del cáncer de mama determinan distintos patrones de carcinomas que, actualmente de manera rutinaria y a los fines de establecer factores de pronóstico y de predicción terapéuticos, los agrupamos y clasificamos de acuerdo a su morfología histológica y a la determinación de algunas de sus características biológicas mediante la utilización de técnicas de inmunohistoquímica (receptores hormonales, HER-2/neu, p53, Ki67, etc.).

Nuevas técnicas moleculares para el estudio de numerosos genes presentes en los tejidos tumorales, como son las técnicas de *microarrays* o *microarreglos* de DNA, permiten agrupar en diferentes "perfiles genéticos" a los carcinomas mamarios, en un intento de establecer subgrupos con determinados comportamientos biológicos y diferentes respuestas a la terapéutica.

Las técnicas de *microarrays* permiten evaluar la expresión de muchos genes (hasta miles) y se basan en el principio de que las moléculas de ácidos nucleicos se aparean o hibridan con sus bases complementarias.

Básicamente la técnica consiste en hibridar fragmentos de DNA con secuencias del RNA mensajero, provenientes de los tejidos cuyos genes quieran ser investigados. De esta manera el RNA mensajero se une o hibrida con las moléculas de DNA, poniéndose de manifiesto el gen activo del tejido evaluado.

La interpretación del estudio se efectúa mediante la utilización de programas (software) diseñados para la evaluación de los datos obtenidos.

## NOMENCLATURA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA (Clasificación molecular/genética)

Perou y col.<sup>1</sup> determinaron con técnicas de *microarray*, evaluando 84 cADN en 65 muestras de tejido mamario (36 carcinomas invasores ductales, 2 carcinomas invasores lobulillares, 1 carcinoma ductal no invasor, 1 fibroadenoma y 3 muestras de tejido glandular mamario normal, además de 20 carcinomas invasores antes y después de terapia con doxorubicina y 2 metástasis ganglionares) dos grandes grupos de carcinomas con caracteres distintos. Uno de los grupos con genes relacionados con receptores de estrógeno positivos, con genes de células epiteliales luminales (como ser las citoqueratinas 8/18 y, salvo un caso, sin expresión del gen HER-2/neu) y otro grupo relacionado con genes relacionados con receptores de estrógeno negativos y con células epiteliales basales (como ser las citoqueratinas 5/6) (Figura 1).

Además, estos autores determinaron en el segundo grupo, tres subgrupos tumorales: aquellos HER-2/neu positivos, otro HER-2/neu negativo (pasando a denominarse a este subgrupo tipo basal) y otro con aquellos carcinomas con expresión de genes relacionados con la glándula

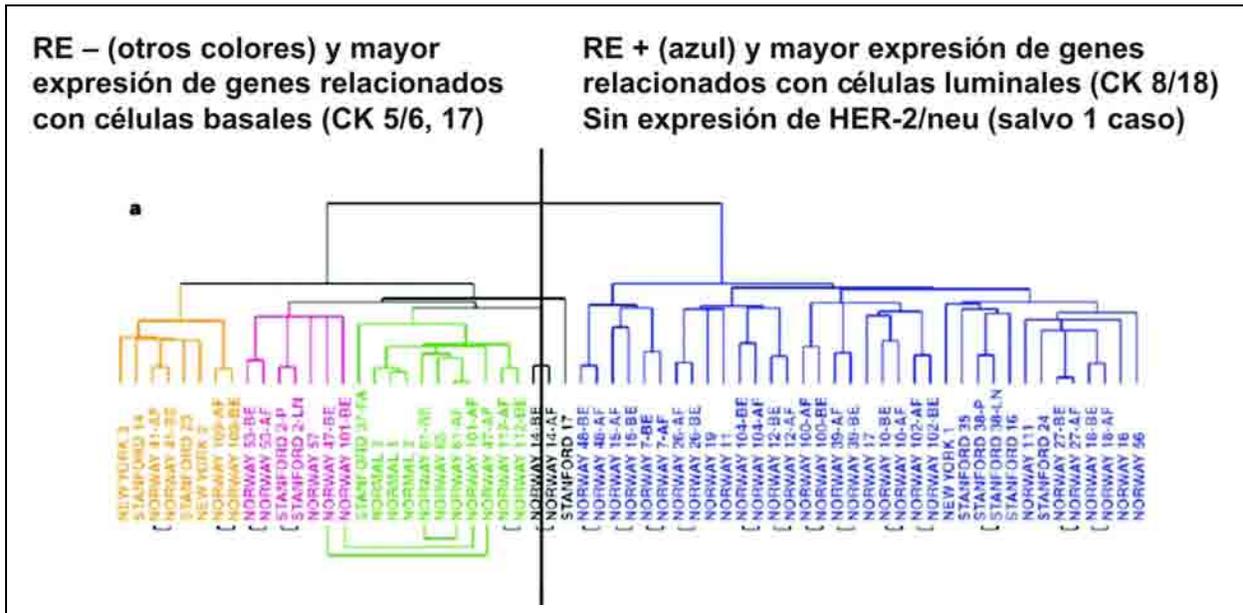


Figura 1. (Perou, et al. *Nature* 2000; vol.406).

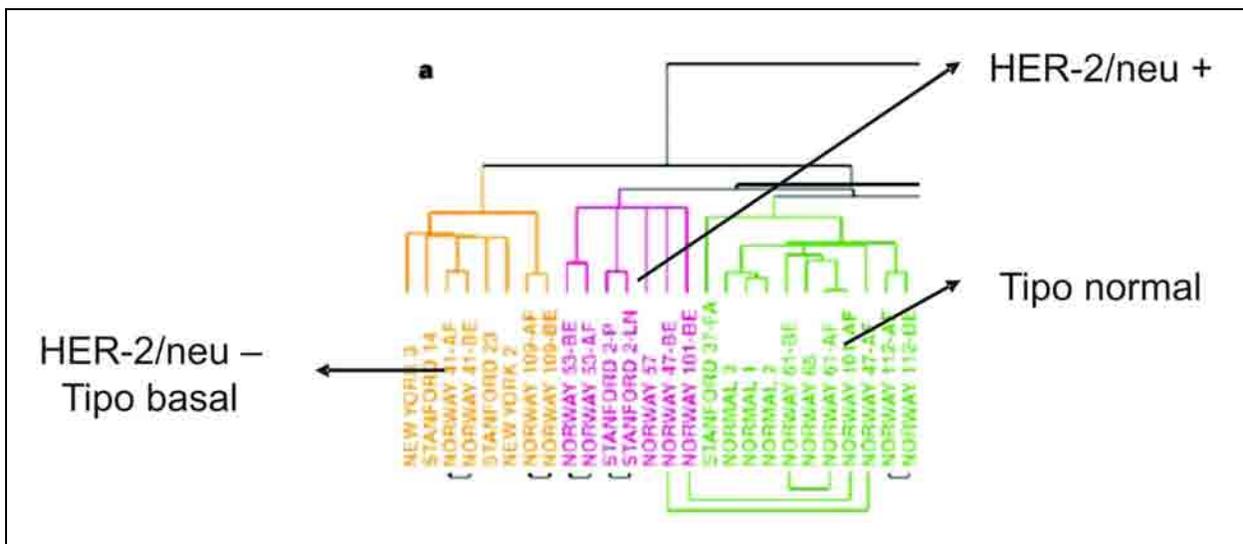


Figura 2. RE- y mayor expresión de genes relacionados con células basales (Perou, et al. *Nature* 2000; vol.406).

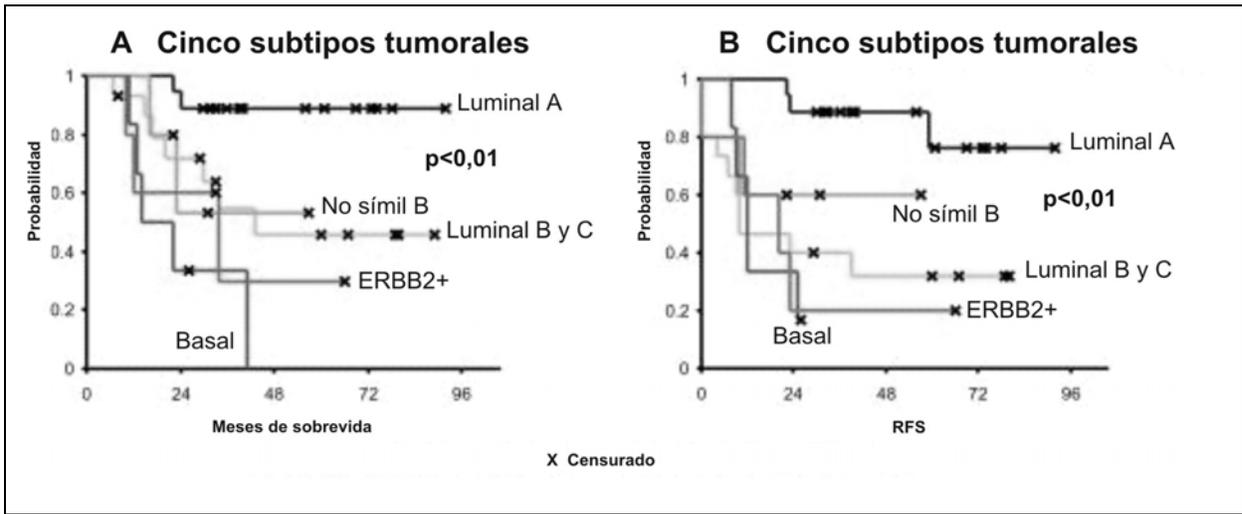


Figura 3. (Sortie, et al. 2001; 98: 1089).

mamaria normal (Figura 2).

En una publicación posterior los mismos investigadores,<sup>2</sup> subclasifican al grupo luminal en A, B y C, y evalúan la respuesta al tratamiento, según la clasificación molecular, en 51 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (T3/T4 y/o N2), tratadas con doxorubicina antes de la cirugía y seguidas con tamoxifeno en los casos de receptores de estrógeno tumorales positivos.

En las tablas de supervivencia global y supervivencia libre de recurrencias (Figura 3), se observan las diferentes evoluciones de los distintos grupos de pacientes. En este estudio se determina el mejor pronóstico de las pacientes con carcinomas de tipo luminal A y el mal pronóstico de aquellas con carcinomas de tipo basal y HER-2/neu positivo.

De esta manera podemos resumir las principales características de los distintos grupos "moleculares" de carcinomas.

### Tipo luminal

- Representa el mayor grupo de carcinomas de mama (67%).
- Expresan receptores de estrógeno y citoque-

ratinas 8/18 (luminales).

- Son generalmente carcinomas de bajo grado histológico (GH 1/ Nottingham).
- Menos del 20% manifiestan la proteína p53.
- El subtipo luminal A tiene mayor expresión de genes relacionados con receptores de estrógeno y menor expresión de genes proliferativos que el subtipo B.
- Los tumores de subtipo luminal B tienden a tener un mayor grado histológico que los de subtipo A.

### Tipo HER-2/neu

- No todos los carcinomas que expresan por inmunohistoquímica o FISH HER-2/neu pertenecen a este grupo genético, ya que algunos pueden corresponder a grupo luminal.
- Tienen baja expresión de receptores de estrógeno y genes relacionados.
- Se observan mutaciones del gen p53 en el 40% a 80% de ellos.
- Son más frecuentemente grado histológico alto (GH 3/ Nottingham) que los luminales.
- Han demostrado tener peor pronóstico que los luminales, pero mayor sensibilidad al tratamiento con taxanos y antraciclinas, así co-

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con perfil genético de mal pronóstico (180).</li> <li>• SG a 10 años: 54,6%.</li> <li>• SL de metástasis a distancia 50,6%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con perfil genético de buen pronóstico (115).</li> <li>• SG a 10 años: 94,5%.</li> <li>• SL de metástasis a distancia 85,2%.</li> </ul>
Van de Vijver, et al. <i>N Engl J Med</i> 2002; 347: 1999.	

Tabla I

mo respuesta a la terapéutica *target* con el trastuzumab.

### Tipo basal

- Tienen baja expresión de receptores de estrógeno y genes relacionados, son HER-2 negativos y expresan genes relacionados con citoqueratinas basales (5, 6 y 17).
- Altos porcentajes de ellos manifiestan mutaciones del gen p53.
- Son generalmente de alto grado histológico (GH 3/ Nottingham).
- La mayoría de pacientes con mutación en BRCA 1 desarrolla este tipo de carcinoma.
- Es más frecuente en mujeres de raza negra (39%) (estudios en mujeres negras norteamericanas), que entre mujeres negras posmenopáusicas (14%) o de otra raza a cualquier edad. Esto podría explicar el peor pronóstico que ya había sido observado en mujeres de raza negra premenopáusicas.
- Son carcinomas con peor pronóstico ya sea por su agresividad natural y por las menores opciones terapéuticas que ofrecen, aunque han mostrado cierto grado de sensibilidad a antraciclina y taxanos.

### ESTUDIOS DE PERFIL GENÉTICO CON VALOR DE PRONÓSTICO/PREDICCIÓN

En los últimos años se han realizado muchas publicaciones que han tratado de establecer subgrupos de pacientes con determinados perfiles genéticos que puedan ser beneficiados o no con determinadas terapéuticas.

Van de Vijver y col.<sup>3</sup> evaluaron el poder de pronóstico/predicción estudiando 70 genes en 295 pacientes con cáncer de mama en estadio I y II, de ellas 151 con axila negativa y 144 con compromiso ganglionar axilar.

Estos autores determinaron dos grupos de pacientes, uno con mal pronóstico y otro con buen pronóstico y ambos demostraron un perfil genético determinado (Tabla I). Además, compararon este perfil genético como factor de pronóstico con otros factores de pronóstico convencionales y determinaron que el perfil genético resultó la más importante predicción de evolución de la enfermedad en mujeres jóvenes con cáncer de mama.

El método para la determinación para estos subgrupos de pacientes fue registrado bajo el nombre comercial de MammaPrint.

Cronin y col.<sup>4</sup> desarrollan una técnica para evaluar la expresión génica en material incluido en parafina mediante la utilización de polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR). Posteriormente, los mismos autores, mediante la utilización de esta técnica con material incluido en parafina y el estudio de 21 genes, establecen un score de predicción de recurrencias en pacientes con tumores con receptores de estrógeno positivos y axila negativas tratadas con tamoxifeno. La determinación de este score es registrada por estos autores con el nombre comercial de Oncotype DX.

Más recientemente se han publicado resultados sobre perfiles de expresión proteica mediante la utilización de técnicas de *microarrays* inmunohistoquímicos con los cuales también se han establecido subgrupos de pacientes de buen y mal pronóstico.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS

1. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-752.
2. Sorlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-10874.
3. van de Vijver, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
4. Cronin M, et al. Measurement of gene expression in archival paraffin embedded tissues. *Am J Pathol* 2004; 164: 35-42.
5. Jacquemier J, et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res* 2005; 65:767-79.

## MESA DE DISCUSIÓN

### Coordinador

Dr. Aníbal Núñez De Pierro.

### Panelistas

Dr. Daniel Allemand. Mastólogo.

Dra. Alejandra Maciel. Patóloga.

Dr. Carlos Silva. Oncólogo clínico.

**Dr. Núñez De Pierro:** Dra. Maciel, ¿estamos en presencia de algo que suma o estamos en presencia de una forma distinta de ver lo que ya teníamos?

**Dra. Maciel:** Podría decir que sí a las dos cosas. En primer lugar, creo que estamos en presencia de algo que suma, pero debemos tener muy en claro que los estudios moleculares y genéticos, por el momento no han sido validados, por lo cual, podrían ser complementarios de la morfología clásica, es decir, de la histopatología tradicional. Uno lee artículos y lee frases como que la histopatología es obsoleta o que es poco sofisticada. Pero no nos tenemos que olvidar que la morfología de las células es el espejo en el cual se refleja todo eso que ocurrió antes; todos esos eventos moleculares que resultan en una determinada morfología. Estos estudios

pueden ser complementarios y seguramente suman, pero creo que hay que utilizarlos en forma racional. Como dijo el Dr. Viale en la reunión del Hospital Austral, ver una mitosis atípica es muy importante, la conocemos, la sabemos reconocer y sabemos que se trata de un tumor maligno, no necesitamos tecnología más sofisticada. No hace falta estudiar 500 genes para determinar el carácter positivo o no de los receptores hormonales, ni 5.000 genes para graduar un tumor; es decir, que hay que utilizar los métodos en forma racional. Por todo esto también podríamos decir que estamos frente a una forma distinta de ver lo que ya teníamos, pero esta forma distinta debe ser validada. Hasta tanto esto ocurra, estos estudios pueden ser considerados complementarios de los tradicionales.

**Dr. Núñez De Pierro:** Le pregunto para cerrar esta introducción, ¿usted cree que el futuro está en lo genómico o en lo proteómico?

**Dra. Maciel:** Esa pregunta es difícil de contestar.

**Dr. Núñez De Pierro:** Si fuera fácil.....

**Dra. Maciel:** Si fuera fácil ya podríamos definir sobre qué tipo de estudios vamos a basar el tratamiento. Realmente esa pregunta no la puedo contestar. Creo que vamos a tener que tener en cuenta las dos cosas. Creo que la morfología es muy importante y poder evaluar las proteínas a través de la inmunohistoquímica es un arma excelente, por ahora. Si en el futuro esta metodología es totalmente desplazada o reemplazada por los estudios genéticos, no lo sé, no creo que esto ocurra a corto plazo.

**Dr. Núñez De Pierro:** Dr. Allemand, empecemos por lo más sencillo. Luminales. Qué reflexiones le merece; es decir, si puedo categorizar a este tumor como un luminal, ¿qué implica en cuanto a conducta?

**Dr. Allemand:** Yo voy a tomar esta pregunta para reflexionar sobre lo que decía antes el Dr. Mosto y recién la Dra. Maciel. Evidentemente ésta es una enfermedad extremadamente heterogénea. Creo que permanentemente habla-

mos de cáncer de mama, y ahora estamos hablando de varias enfermedades, incluidas en ese nombre genérico. Porque la sensación que tengo a partir de toda esa información que nos acaba de proveer el Dr. Mosto, es que es cierto, sabemos esto; pero también sabemos que muchas de las pacientes que clasifiquemos como basales van a andar mal. Así que son a las que les vamos a decir, hagan lo que hagan van a andar mal. Hoy no tenemos un recurso terapéutico, tipo *target* para ofrecerles a estas pacientes. Esto es lo que surge de la información de acuerdo a cómo se mueren estas pacientes; ésta es la realidad. Con esto que plantea el Dr. Núñez De Pierro, el 70% de pacientes son de tipo luminal; es decir, estas pacientes son las que responden muy bien a los tratamientos. De hecho, son las pacientes que andan bien muchas veces, a pesar del compromiso ganglionar, lo que demuestra que tienen una biología tumoral distinta. Los que tenemos ya años en la especialidad, vemos (y no es anecdótico) muchísimas pacientes con compromiso axilar llamativo, están vivas después de 14, 15 ó 16 años de operadas. Evidentemente, estos tumores luminales tienen una evolución diferente; quizás a la forma basal. Creo que este grupo de carcinomas de mama está bastante bien caracterizado, sobre la base de elementos muy simples como los que acaba de definir el Dr. Mosto, que son los receptores hormonales y el HER-2. Lo que nos permite tratarlas adecuadamente; y es más, para este grupo de pacientes resistentes al tamoxifeno disponemos de alternativas de tratamiento como los inhibidores de las aromatasas.

**Dr. Núñez De Pierro:** Dr. Silva, la exposición de su idea global. ¿Qué piensa de esto, cuánto cree que pesa, cómo cree que juega y cómo cree que va a jugar?

**Dr. Silva:** Creo que la primera idea global ya la señaló el Dr. Allemand muy bien, y es que en realidad sólo aproximadamente el 5% de los cánceres de mama están relacionados con alteraciones en el BRCA, el 95% restante está rela-

cionado con la combinación de expresión de genes de baja penetrancia, de los cuales ya hay reconocidos más de 50. Si se toma una fórmula matemática eso quiere decir que tiene 50 elevado a la 50 posibilidades de combinaciones de baja penetrancia, por lo tanto casi un fenotipo por cada paciente con cáncer de mama; o sea, eso es llevarlo al fondo de la cuestión. A partir de la individualidad del cáncer de mama como enfermedad, y eso también decía el Dr. Allemand, distintos tipos de pacientes, tumores pequeños sin ganglios que recaen en hígado a los 6 meses, etc. Creo que no hace falta repararlo porque nos pasa a todos. Genómica *versus* proteómica es una buena pregunta. Hay que tener algo en claro, que un gen esté sobreexpresado en una célula no quiere decir que sea funcional; es decir, es sólo un hecho tan morfológico como observar un alto grado bajo el microscopio. Renato Bacelga, que es un viejo investigador que publicaba algunas interesantes editoriales en Cancer Research, alguna vez dijo, que incluso depende de la característica del laboratorio y que hay ciertos mitos. Lo que ocurre con mis células en mi laboratorio pasa en todas las células en todos los laboratorios, eso es un mito. En realidad la expresión genómica no implica expresión proteómica, y la expresión proteómica no implica necesariamente expresión funcional. Porque para que una proteína funcione tiene que tener un receptor adecuado, y encima si queremos agregar a todo esto, está toda la cadena de señales intracelulares que tiene no menos de tres vías alternativas conocidas. En fin, como ustedes ven, sacar una conclusión clínica clara hoy en día con esto, es imposible. Creo que el mejor ejemplo de dónde estamos, es tomar una idea que le escuché a Larry Norton, una vez en una *meeting* de la American Society, donde él comparó esto con un semáforo. En realidad, lo que estamos viendo es la luz amarilla. Ahora, ¿esta luz amarilla es el paso de la luz verde a la luz roja y debemos, entonces, frenar; o es el paso de la luz roja a la luz verde y debemos, en-

tonces, acelerar? En realidad en este momento la genómica y la tecnología *microarray*, es sólo una luz amarilla, nos da pronóstico. ¿Nos dice cómo tratar a los pacientes?, todavía no. ¿Nos va a decir cómo tratar a los pacientes?, no sé. En realidad es muy probable que nada pierda entidad. Hay algo que es cierto, el TNM, de alguna manera, vieja clasificación morfológica de principios del siglo pasado, tiene firmado su certificado de defunción. No está muerto, pero lo tiene firmado; es decir, que es una cuestión de tiempo, donde pase sólo una parte más del análisis. Lo otro, no quiero extenderme porque en realidad esto da para muchísimo, es que hablamos de genómica, hablamos de proteómica, pero no hablamos de farmacogenómica, que es la otra variable. Porque en el tratamiento está la variable de lo que yo le doy a la paciente y no en todas las pacientes se produce de la misma forma el metabolismo de la droga, no producen la misma cantidad de metabolitos activos; o sea, ¿es lo mismo una japonesa tratada en Japón con determinada droga? Estamos sabiendo hoy día por los TKA, es decir los inhibidores de tiro-sín-quinasa, que no es lo mismo pacientes japonesas con un bronquiolo alveolar que nunca fumaron, que una paciente caucásica que fumó; en fin, son demasiadas las variables que hay para analizarlo. Lo concreto desde el punto de vista de la clínica, es que, hoy por hoy, hay algunas cosas que son claramente identificables, receptores de estrógeno positivo, receptores de progesterona positivos. Hay un subgrupo interesante que es receptores de progesterona negativos y de estrógeno positivos, que parecen ser diferentes del resto de los grupos, pero que todavía nadie sabe bien cómo tratarlos; están los triple negativos que es expresión clínica de lo que alguna manera se mencionaba, como las pacientes de casi peor pronóstico que HER-2 positivo, sobre todo porque no tenemos un agente dirigido contra *target* molecular, como sí tenemos hoy contra el HER-2/neu. La situación es bastante compleja y hoy por hoy desde la clíni-

ca, y usted lo ha visto, que en el último Saint Gallen sobre el Oncotype DX la conclusión fue: "es muy lindo, pero hay que seguir investigando", como bien dijo el Dr. Mosto, pero no sabemos qué valor tiene.

**Dr. Núñez De Piero:** A propósito de lo que mencionaba recién el Dr. Silva respecto a la clasificación, lo escuchamos al Dr. Viale, con la manera informal que tiene él de plantear sus conceptos, que ha sido convocado por Estados Unidos para reestudiar el TNM.

**Dr. Allemand:** Quería hacer un comentario, a propósito de la heterogeneidad de esta enfermedad, no solamente en términos de individuo a individuo, sino en el mismo tumor. Quiero decir que ustedes los patólogos muchas veces dicen, bueno yo hablo de este carcinoma ductal infiltrante G3; pero G3 en una parte, tal vez en el 75%. Entonces, la expresión genética de esto que estamos viendo no es lo mismo que cuando uno evalúa un grupo celular de una leucemia, donde es un tipo que responde con un patrón celular único, esto es muy heterogéneo, hasta genéticamente heterogéneo. Entonces, lo comparo un poco con lo que pasó con la citometría de flujo. Me acuerdo que allá cuando empezamos a leer los trabajos publicados en 1985 ó 1986, dijimos que si no disponíamos de un citómetro de flujo se había acabado la posibilidad de progresar en la especialidad. Esto pasó, cumplió su ciclo, su moda, y se acabó la citometría. Hoy no hay un solo trabajo publicado en cáncer de mama con citometría de flujo. Entonces, no digo que con esto va a suceder lo mismo, pero coincido con el Dr. Silva que dice que esto es la luz. No sabemos si éste es el paso, porque también con la citometría parecía que habíamos encontrado la luz verde o el éxito, y esto así como apareció pasó. El verdadero juez del progreso es sólo el tiempo y me parece que no hay que dejarse llevar "por el canto de sirenas". Es muy difícil evaluar (y esto se lo pregunto a los patólogos), una lesión con tal heterogeneidad genética. La diferente morfología está expresando dis-

tintas líneas celulares con distintos patrones genotípicos, como decía el Dr. Silva; entonces, yo creo que estamos evaluando sólo una parte del tumor; lo que acaban de mostrar, ese tumor de 12 cm como ejemplo, que parecía una lesión única, micropapilar, etc., con metástasis axilar y seguramente con su lesión infiltrante en algún lado. En 12 cm de tumor debe tener no una línea celular, debe tener 20, 30, 40 ó 50 líneas; es decir, no es heterogéneo solamente entre individuos sino en el mismo tumor.

**Dr. Núñez De Pierro:** Dra. Maciel, le dejó la pregunta planteada.

**Dra. Maciel:** Sí, por supuesto, este tema es conocido; me refiero a la heterogeneidad en un mismo tumor. Esto se puede evaluar con la simple morfología que nos proporciona el estudio de rutina, con hematoxilina-eosina. Si se toman uno o dos tacos de un tumor, se va a obtener un determinado diagnóstico. Si uno hace un muestreo mucho más exhaustivo de ese tumor, se pueden encontrar tipos mixtos y distintos grados. Lo mismo ocurre con la evaluación de los receptores hormonales; no nos olvidemos que el estudio de los receptores se hace, generalmente, en un taco del tumor; es decir, que si existe esa variación de expresión en distintos sectores del tumor, la expresión de los receptores en ese taco puede no ser representativa de la totalidad del tumor. Además, no debemos olvidar los métodos de obtención y de conservación o fijación de los materiales, muy especialmente para los métodos especiales como la inmunohistoquímica, en los cuales se impone una buena fijación para obtener un diagnóstico correcto. En este sentido, este tema también se le cuestiona a los ensayos genéticos: cómo se obtiene ese material, cómo se conserva el ARN. Recién ahora, tengo entendido (no tengo experiencia), apareció en los últimos años un fijador para el ARN que asegura que ese ARN no se va a alterar para continuar con estos estudios genéticos; hasta hace un tiempo había que congelar el tejido. Realmente es todo muy discutible y hay que ver

también si se está comparando la misma metodología de trabajo; hay bastantes cuestionamientos acerca de los resultados obtenidos hasta el momento. Obviamente, estamos viendo la luz amarilla, pero como no sabemos si va a pasar a verde, debemos ser muy cautos a la hora de utilizar esta nueva tecnología para decidir un tratamiento. Creo que estamos en un momento de cambio, al que nos debemos adaptar y por ahora sumar algunos nuevos conocimientos. Por ejemplo, si morfológicamente tenemos un tumor que tiene las características de estos tumores basales (alto grado histológico, necrosis de tipo geográfica y receptores hormonales y HER-2 negativos), lo podemos destacar para que el médico tratante pueda actuar de acuerdo a los conocimientos actuales.

**Dr. Silva:** Quería solamente señalar, ya que justo se había mencionado el caso que presentó el Dr. Allemand y yo tuve la oportunidad de ver. El Dr. Allemand me preguntaba, ¿qué es esto? Yo le decía que esto es muy curioso, porque observé: que tiene 20 años, donde uno espera a veces los tumores más agresivos; tiene receptores positivos; tiene HER-2/neu negativo; pero tiene un tumor que le creció y tiene infiltración a los linfáticos subdérmicos. La verdad, qué pasa con esto, ¿dónde lo coloca en la clasificación molecular? Se cayó la clasificación molecular, ¿por qué se cayó? Porque seguramente tiene una combinación de varios de esos elementos; entonces, ese va a ser otro tipo de tumor diferente. Lo cierto es que actualmente la clasificación molecular nos permite decir probablemente cómo le va a ir a esa paciente. Nadie está autorizado todavía, sólo con la clasificación molecular, a tratar a una paciente de tal o cual manera, más allá de lo que uno está acostumbrado por los criterios de Saint Gallen. El otro punto es que definitivamente la clínica sigue siendo soberana, eso sí que no cambió, a diferencia del TNM. En realidad cuando uno ve una paciente así, dice: "este es de los malos"; yo no sé cómo lo quieren clasificar molecularmente, pero éste

es de los que se está portando mal. La decisión terapéutica pasa básicamente por ahí, porque uno puede preguntarse por qué a esta chica en realidad, si no parece no tener tanta invasión ganglionar, le hacemos 4 AC y 4 AT, por qué le hacemos de todo. Claramente es un tumor agresivo, más allá de que tenga receptores positivos; yo creo que no se debe perder el olfato clínico para estas cosas.

**Dr. Allemand:** A propósito de lo que dice el Dr. Silva, en la literatura uno encuentra (yo tenía 20 citas para mostrar, no tiene sentido), al menos 10 trabajos que hablan de una forma y 10 trabajos que hablan de otra, como pasa con toda la bibliografía, y hacen referencia a un grupo de *basal-like* que en realidad se comporta como acaba de decir usted. Dentro de los *basal-like* siempre le buscan la explicación para estos casos que no se pueden incluir dentro de un grupo definido. Habría un 10% o 15% de esos *basal-like* que en realidad también expresan el receptor de EGF. Así que se comportan como *basal-like* pero tienen la expresión genética de los receptores HER-2/neu, caso en el que tal vez entraría esta chica, que desde ya tiene un pronóstico malo. Tuvimos este año una paciente en el hospital con iguales características, de 20 años con 4 ganglios positivos en la axila.

**Dr. Núñez De Pierro:** Respecto a este caso particular que presentó el Dr. Allemand, yo no vi nunca a la paciente, sino que fui interconsultado en abstracto, como a veces pasa. Uno hubiera presupuesto que era un caso BRCA 2 positivo. Pero no fue así.

**Dr. Silva:** No eran esas mutaciones, positivas.

**Dr. Núñez De Pierro:** No, claro.

**Dr. Silva:** Son las que se pueden estudiar en Argentina, que son nada más que tres mutaciones, que son muy clásicas. Pero si ella hubiera sido irlandesa, por ejemplo, hubiera tenido otro tipo de mutación.

**Dr. Núñez De Pierro:** Acaban de demoler prolijamente el tema del día. Vamos a intentar

sacarle provecho a algo. Dra. Maciel ¿quiere rescatar algo?, después de haber cuestionado todo.

**Dra. Maciel:** No sé si demoler, yo creo que debemos seguir estudiando. Por ahora, basarnos en lo que sabemos y lo que conocemos, y seguir estudiando. Sí, me gustaría volver al tema del TNM, me parece interesante. Yo creo que el TNM actual, en cáncer de mama no se puede aplicar; sin embargo, me gustó la propuesta del Dr. Viale de ese TNM dinámico, es algo que nosotros siempre pensamos. El TNM de no agrupar según tamaños como todos conocen y que 1 mm de diferencia pueda tener tanta implicancia pronóstica, por ejemplo. El TNM dinámico que propone el Dr. Viale refleja mejor la realidad. Él propone que el tamaño sea el tamaño del tumor y no una categoría de acuerdo al tamaño del tumor; es decir, propone decir pT 1,3; o que el pN sea el número de ganglios comprometidos, por ejemplo, 5 de 20 ganglios positivos. Creo que este TNM dinámico es un acercamiento más realista. Vamos a ver cuánto puede hacer en este grupo que lo ha convocado para la modificación del TNM.

**Dr. Núñez De Pierro:** Una aclaración para los que no estuvieron en la conferencia del Dr. Viale. Lo que él decía es que no era aceptable la generación de intervalos de clase, y que todo se debe desarrollar en un continuo, para así obtener el mejor traje a medida posible. Personalmente, y ya que estamos cuestionando, creo que conceptualmente es interesante pero en la práctica resulta muy difícil de aplicar.

**Dr. Allemand:** Esto es lo que pasa con los tamaños de los in situ, ¿son estadios 0?; está bien, son 0, ¿pero cuánto miden? Acabamos de ver una lesión que podría haber sido un in situ, y medía 12 cm; entonces, no hablamos el mismo idioma. Una variable que es continua la hemos transformado en intervalos de clase, cuando es una cosa que mide 0; 0,1; 0,2.

**Dr. Núñez De Pierro:** Pero de todas maneras, me permito insistir en una observación. La edad es una variable numérica continua, por-

que alguien puede tener 5 años, 5 años y 1 día, o 5 años y 1 minuto; sin embargo, necesariamente hay que transformarla en una variable numérica discreta, porque si no es inmanejable. Comprendo lo que dice el Dr. Viale, que seguramente el tumor hasta 0,5 cm debe ser muy parecido al de 0,6; el 0,6 al de 0,7 cm. Pero en algún momento se tiene que plantear alguna generalización para poder sacar conclusiones. De todas maneras hay algunos casos que son puntuales. Asumamos que uno por la metodología que fuere, porque los patólogos se hacen aún más brillantes de lo que son, o porque los genetistas los dejaron sin trabajo, o por lo que fuere; y resulta entonces que con absoluta certeza le dicen que usted debe hacer indicaciones a una paciente con tumor receptor negativo, HER-2/neu negativo, *basal-like* típico. La pregunta es: la trata con esquemas de máxima o visto que las respuestas con los recursos actuales van a ser pobres, me apegó a la menor toxicidad. Dr. Silva, su opinión.

**Dr. Silva:** Yo creo que el gran problema que hay es que, ni siquiera aun en esa forma de expresarse, yo no sé si estoy en presencia de un tumor que responde. La respuesta es, generalmente no responden bien. Cómo sé yo cuál es la paciente que responde. En realidad, en esto aplico el principio de Sodoma y Gomorra; es decir, si hay una o si hay diez personas que vale la pena salvar, yo lo aplico igual. Lo hablo, por supuesto, con la paciente, trato de participar a la paciente de esta decisión. Hay veces que la paciente decide no tener una conducta agresiva y hay veces que sí. Pero yo creo que hoy en día las pacientes tienen suficiente comprensión y nosotros tenemos suficientes dudas, como para hacerla participar. Más que nuestras dudas, las dudas de la ciencia, decirle lo que nosotros pensamos a favor y en contra. Al final la paciente va a terminar haciendo lo que nosotros digamos, esa es la realidad. En algunas circunstancias yo prefiero ser agresivo, aunque no sé si esa paciente es la que se va a beneficiar de eso. La-

mentablemente pagan justos por pecadores, pero esa es mi manera de ver las cosas. Hay otra cuestión, qué hacemos con una paciente que tiene receptores de estrógeno positivos y de progesterona negativos, y nosotros sabemos que el tamoxifeno no ha funcionado demasiado bien; ¿funciona mejor un inhibidor de la aromatasas si esta paciente es posmenopáusica? La verdad es que los resultados del BIG 98 en su actualización presentada en Estambul recientemente en el Congreso Europeo, no mostraron una clara diferencia.

**Dr. Núñez De Pierro:** ¿Pero qué *follow up* medio tienen ahora?

**Dr. Silva:** Tienen un *follow up* medio corto todavía.

**Dr. Núñez De Pierro:** Veintiséis meses en el *primary core analysis*.

**Dr. Silva:** Pero todavía no es suficiente para decir que lo cambio por un inhibidor de aromatasas. Es muy probable que resulte; pero la verdad que hoy por hoy, no tenemos datos, y la ciencia es lo que está demostrado, básicamente. Por eso si usted me está preguntando una opinión y una creencia, la verdad que la creencia es patrimonio de la religión y por lo tanto del dogma.

**Dr. Núñez De Pierro:** Pero le consulta una paciente y el patólogo le manifiesta, disponiendo de todos los recursos, que es un *basal-like*. Entonces cuál sería su conducta concreta ante ese caso.

**Dr. Silva:** Yo la trataría.

**Dr. Núñez De Pierro:** Usted lo expresó, la trataría de máxima.

**Dr. Allemand:** La impresión que uno tiene, como dijo recién el Dr. Silva, es que uno decide tratar a un grupo de pacientes, a las cuales seguramente va a sobretratar más del 50% o 60% por lo que vimos recién. Pero esto puede salvar a esas dos pacientes que trata, o a una, no es una cosa menor. Creo que a medida que uno puede ir afinando la selección vamos a sobretratar menos pacientes. El desafío de nuestra es-

pecialidad, en el próximo decenio o en los próximos 15 años, es poder afinar la selección. La sensación que uno tiene es que la hemos ido afinando más. No es un hecho menor el tema de los receptores. El Dr. Núñez De Pierro recién comentaba la cuestión de la evaluación de los receptores. Nosotros teníamos una visión subjetiva, que las pacientes premenopáusicas tenían una alta chance de tener receptores negativos; esto es un hecho falaz. De hecho nosotros hemos participado de ensayos internacionales que han evaluado los materiales afuera y el 60% o 70% de las pacientes premenopáusicas son receptores hormonales positivos, es decir, son tumores luminales; por lo tanto, van a andar entre comillas bien, como luminales. La selección se ha ido afinando con respecto al tratamiento, queda un grupo de pacientes, que no es menor, del 15% o 20% que actualmente creo están todas sobretratadas y mal tratadas. No es que están bien sobretratadas, están sobretratadas mal, porque muchas de ellas seguramente hoy no van a responder a ninguno de los tratamientos disponibles. Todavía hay para esto las drogas que conocemos hoy, como el cetuximab o parecidas, que tienen una experiencia muy limitada. Tal vez estas drogas desarrolladas de acá a 10 años tengan indicación específica en este grupo de pacientes, porque son receptor negativo, HER-2/neu negativo, pero sobreexpresan el *epidermal growth factor*; entonces, tal vez tengamos este recurso. Creo que vamos a tratar cada vez mejor a las pacientes, vamos a poder seleccionarlas mejor. Lo que no sé si vamos a poder hacer, y esto creo que es un tema ético muy serio, es dejar de tratarlas sabiendo que van a andar mal igual. Ésta es una pregunta que le haría al Dr. Silva, si las pacientes que sabemos inexorablemente que van a andar mal, las tenemos que sobretratar.

**Dr. Silva:** Creo que es muy difícil responder. Ya entra en terreno filosófico y se aleja de la ciencia.

**Dr. Allemand:** Por qué no de la ciencia,

si la paciente sabemos que va a andar mal, no le va a solucionar nada; es un tema muy científico.

**Dr. Silva:** Pero cómo estamos seguros que va a andar mal.

**Dr. Allemand:** Por eso digo, creo que es un tema científico. Nosotros tenemos la experiencia de pacientes que van a andar mal; lo sabemos por la experiencia clínica. Esto es experiencia científica. Aparentemente, ahora con la *randomización* ninguna experiencia clínica vale; y la experiencia clínica vale. Nosotros sabemos que hay pacientes que andan mal y se nos mueren, hagamos lo que hagamos. Lo veo todos los días en mis más de 30 años de la especialidad. Entonces, creo que uno debería saber cuándo apretar el pedal del freno.

**Dr. Silva:** Creo que uno debe frenar el pedal cuando cree que algo no va a resultar, estoy absolutamente de acuerdo. Pero lo que pasa es que eso se da en un pequeño grupo de pacientes. En las consultas en su consultorio, ¿qué porcentaje de pacientes constituyen eso?

**Dr. Allemand:** Lo estoy diciendo, es un grupo muy pequeño, por suerte.

**Dr. Silva:** Por eso, constituyen la excepción; y la excepción es siempre es una excepción. Lo otro son incluso los blancos moleculares, usted habló del cetuximab. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de receptores de crecimiento epidérmico. Qué interesante, en cáncer de colon la sobreexpresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico no es predicción de la respuesta del tratamiento, y está dirigido a controlar al receptor. O sea, que dependerá de la conformación molecular que tiene el receptor, porque tiene diferentes heterodímeros. ¿Sabe cuál es el factor de predicción de respuesta para el cetuximab, por ejemplo, en pacientes con cáncer de colon?, la intensidad de *rush* cutáneo; o sea, un factor clínico. El factor clínico correlaciona, tanto es así, que algunos estudios ahora van elevando dosis de cetuximab hasta que el paciente desarrolla

*rush* cutáneo, porque se cree que la falta de respuesta es eventualmente una cuestión farmacocinética. Es una linda paradoja para mostrar como realidad. La expresión que ve el patólogo del receptor de factor de crecimiento epidérmico no correlaciona con la respuesta, y lo que usted ve cuando el paciente viene y dice "cómo me pica esto", tiene un *rush* grado 3 ó 4, eso sí correlaciona con la respuesta. Ese es el mejor paradigma de cómo uno no se debe olvidar de lo que sigue sirviendo.

**Dr. Núñez De Pierro:** Otra cuestión que plantea como expectativa este tipo de abordaje de estudio de los tumores, es poder soslayar algunas formas terapéuticas al no aportar significativamente. Digamos, si uno tiene un tumor que pudiera tipificar como de receptor hormonal altamente positivo, (para no hablar de luminal A), con todos los factores de buen pronóstico. ¿Estamos en condiciones de decir que en esa paciente el beneficio de la quimioterapia es cuasi nulo?

**Dr. Silva:** Yo creo que es cuasi nulo, definitivamente. Ahí sí estamos en condiciones de decirlo y esto lo hacemos en la clínica habitualmente antes de saber que era luminal A. Eran pacientes que jamás les daba quimioterapia. Para los que me conocen yo no soy un fanático precisamente de la quimioterapia. No hay que confundir oncólogo clínico con quimioterapeuta, son dos cosas diferentes. Los quimioterapeutas son cocineros preparando una receta.

**Dr. Núñez De Pierro:** Usted sabe que esto se graba...

**Dr. Silva:** No tengo ningún problema, porque lo digo delante de todos los oncólogos; es conocida mi opinión en ese sentido. Otra cosa es el oncólogo clínico, que valora la situación clínica de la paciente y que no necesariamente esta paciente tiene que recibir quimioterapia. Esas pacientes andan bien solamente con tamoxifeno, 20 miligramos por día. Hay pacientes que no deben hacer quimioterapia, porque no tienen un beneficio cierto.

**Dr. Allemand:** Qué bueno es escuchar esto, porque es una pelea cotidiana casualmente, el Dr. Silva acaba de describir el perfil de una paciente que sabemos que tiene muy buen pronóstico. Las pacientes que tienen axila negativa, que expresan los receptores bien, realmente son pacientes que nosotros las vemos cotidianamente, las seguimos, y son pacientes que siguen vivas y libres de enfermedad después de 5, 10, 15 ó 20 años de estar operadas. Esto me parece que no es un dato menor. Digo más, creo que hoy están mejor evaluados los receptores; es decir, que tenemos la información con mucha más precisión. No era lo mismo cuando mandábamos ese medio centímetro de tumor en hielo seco; vaya a saber lo que se evaluaba, grasa, mama normal, etc. Hoy creo que la inmunohistoquímica ha aportado una certeza de la evaluación bastante precisa, inclusive cuantitativa; digo, muy bien cuantificada.

**Dr. Núñez De Pierro:** Antes de la siguiente pregunta y retomando un poco algo que planteó el Dr. Silva con respecto a determinados fenotipos de expresión de los receptores, lo que quiero dejar también como observación es que las diferencias entre el BIG 98 y ATAC, son manifiestas en algunos aspectos. Así como también, son manifiestas las diferencias de impacto en el perfil lipídico de uno y otro inhibidor. Tal vez lleguemos en algún momento a la conclusión que lo que hoy interpretamos como una familia intercambiable de fármacos, no es tan así. Es probable que los inhibidores de aromatasa sean más disímiles entre sí de lo que ahora asumimos. Con letrozol se manifestaron algunos eventos cardiovasculares no tromboembólicos que anastrozol no mostró. Exemestane muestra menores efectos sobre el perfil lipídico; en fin, es complicado. Como introducción, pacientes en las cuales los receptores están claramente expresados y el HER-2/neu es positivo, ¿deben necesariamente considerarse refractarias a la endocrinoterapia estándar y entiendo por estándar al tamoxifeno?

**Dr. Silva:** En realidad no se puede ser totalmente categórico, la verdad es ésa. Sin embargo, hay algo en el ámbito molecular que es que las pacientes que tienen HER-2/neu positivo tienen una vía alternativa. Esto está bien definido, desde el punto de vista molecular, por lo tanto existe una base racional para pensar que va a haber resistencia al tamoxifeno, sencillamente porque el tamoxifeno no es un ente estrógeno sino que es un regulador de los receptores, modulador de los receptores, por lo cual en realidad si existe una vía alternativa, obviamente no va a funcionar como debería funcionar. Es muy difícil responderle si es categórico que uno no debe tratar a una paciente con tamoxifeno porque sea HER-2/neu positiva, lo que sí creo que se la debe tratar con un anti HER-2, eso parece bastante claro, podemos discutirlo; pero, por lo menos, las pacientes que tienen axila positiva, deberían tratarse seguro.

**Dr. Núñez De Pierro:** Sí, axila positiva.

**Dr. Silva:** No estoy hablando de axila positiva, de pacientes con alto riesgo, digamos, es un subgrupo que hasta ahora tiene un beneficio claro; mayor que el que se llegó a ver en las curvas con tamoxifeno inclusive, en alguna época, y con la primer terapia dirigida, bueno, la segunda, porque la primera es casualmente el tamoxifeno. Porque todo el mundo habla de las nuevas terapias moleculares y se olvida que el tamoxifeno fue la primera. En realidad, todos los agentes quimioterápicos, de alguna manera, también están dirigidos contra blancos moleculares. En definitiva, ¿qué es lo que se hace en la práctica clínica? En las pacientes que, por ejemplo, son posmenopáusicas, yo hoy en día les ofrezco inhibidores de aromatasa, la verdad es esa. ¿Porqué?, porque es una vía diferente de la inhibición.

**Dr. Núñez De Pierro:** ¿Con cualquier nivel de expresión de receptor. Porque cuando los receptores son inciertos no parece haber duda. Pero también cuando exprese ricamente receptores?

**Dr. Silva:** Para eludir el mecanismo de resistencia.

**Dr. Núñez De Pierro:** Más allá de la resistencia. El concepto, porque acá estamos hablando de creencia como si esto fuera materia opinable, pero desgraciadamente recibimos mucha información, y a veces información contradictoria; entonces, uno tiene que formarse sus propios juicios porque si no esto es inútil. ¿Le preocupa el efecto agonista que eventualmente podría desarrollar por vías alternas tamoxifeno en estos fenotipos?

**Dr. Silva:** Sí; el tema es si desarrolla el efecto agonista.

**Dr. Núñez De Pierro:** ¿Cuánto cree que hay de sustanciado en esto?

**Dr. Silva:** En definitiva nada. Usted lo dijo bien, como la información es tan contradictoria, porque lo que pasa en un laboratorio parece no pasar en otro, como mencionaba yo previamente. De vuelta, la impresión y el olfato clínico, creo que es fundamental. El mecanismo de resistencia existe en estas pacientes que son HER-2/neu positivas y eso sí está demostrado, digamos, en laboratorio bastante extensamente; pero no hay una correlación con la clara clínica. Entonces, uno se basa en esos elementos. En las votaciones de Saint Gallen la tendencia era a opinar que preferían darle inhibidores de aromatasa.

**Dr. Núñez de Pierro:** Una observación más. HER-2 positivo, sea en el subtipo HER-2, o pacientes que simplemente sobreexpresan el HER-2, de acuerdo a lo que uno tenga, si bien son cosas distintas. ¿Cuánto le aportan los taxanos por sobre las antraciclinas?

**Dr. Allemand:** ¿De acuerdo al aporte de toxicidad, dice usted?

**Dr. Silva:** No está claro, definitivamente. De hecho por eso también en Saint Gallen marcaron esto, de hacer AC seguido de paclitaxel. Mis propios colegas a veces se aferran a un trabajo que muestra que AC seguido de paclitaxel es ligeramente superior a otros esquemas para

decir: "hay que hacerle a todo el mundo AC y paclitaxel"; y no existe una evidencia tan fuerte como para afirmar eso. Creo que tal vez el resumen más interesante lo hizo Martine Piccart en Saint Gallen, donde hizo toda una recorrida por cuánto agregan los taxanos y le quedaron un montón de signos de interrogación al final.

**Dr. Núñez De Pierro:** Quiere decir que axila negativa, HER-2/neu sobreexpresado, a priori, no taxanos. Muy bien, está abierto el debate, todos tienen ahora la oportunidad de sumarse al desconcierto para que no quedemos grabados nada más que nosotros, así que escuchamos.

**Dr. Lorusso:** Con relación a lo que decía el Dr. Silva sobre el certificado de defunción de TNM. En medicina, así como en oncología, muchas verdades y certezas tienen certificado de defunción, los tratamientos también caducan. A mí me parece que el TNM, es un anciano que va a tardar mucho en morir. Pensaba en la foto que mostró el Dr. Mosto satelital, es muy fácil haber llegado a ver el árbol o las hojas; pero es más difícil desentrañar la biología molecular; yo creo que estamos a años luz. Hace 15 años había leído sobre el *epidermal growth factor* y leí sobre microinyección en las células para modificar un gen que estaba mutado. Pasaron 15 años y creo que se avanzó muy poco; creo que va a ser muy lento. Por ejemplo, el TNM dinámico que se propuso y que comentaba la Dra. Maciel. Todos hacemos en la práctica diaria un TNM dinámico, si el tumor mide 2,1 cm y tiene todas las demás características pronosticas favorables, tal vez no le indique adyuvancia, es decir, no sé si uno se ajusta estrictamente. Creo que los tratamientos para el cáncer, especialmente la quimioterapia, son algo inespecíficos, parecieran ser de la era paleolítica; se siguen dando venenos a las pacientes porque todavía no se descubrió una forma del tratamiento específica para el cáncer. Inclusive, como usted decía del *epidermal growth factor receptor* se va a modificar un solo aspecto de la malformación o alteración ge-

nética que tenga el tumor. O sea, estamos totalmente en una etapa precoz e inicial y que falta mucho. Cuando vino el Dr. van Klaveren y mostró los 70 genes, ni él mismo sabía explicar por qué secuenció esos genes. ¿Cuántos genes más hay que puedan estar alterados?, miles.

**Dr. Silva:** En parte coincido, pero en parte voy a mostrar algo optimista. En realidad el punto optimista de todo esto es decir, de acuerdo, la quimioterapia es algo paleolítico; pero las pacientes que se curaron con quimioterapia no piensan del mismo modo. Ese pequeño grupo de pacientes que se benefició, no piensa así. Pero no importa, es comprensible que uno tiene que fijar cada vez más la puntería. Lo segundo es que, cuando se logró secuenciar el genoma humano (y ahora vamos por el proteoma), en realidad lo que se hizo fue una lista, muy parecida al TNM, de todos estos genes. Ahora, cómo se relacionan entre ellos y cuál es la forma de interrelación es otra historia; o sea, las posibilidades combinatorias es otra historia. Lo otro, que es la parte que a uno lo animaría. Hace 25 años, cuando era residente, como a mí me gustaba esta cosa de biología molecular, me acuerdo que a partir de tercer año de residencia, me mandaba a dar todas estas charlas de cinética celular. En aquella época hablamos de timidina tritiada, *labelling index*, cinética celular. Veinticinco años después hablamos de muchas cosas muy diferentes. Nosotros tuvimos el privilegio como médicos, todos nosotros. Cuando un médico del siglo pasado se recibía y se retiraba, recetaba más o menos la misma droga más dos más; el conocimiento era más o menos el mismo, más dos páginas. En los 25 años que yo llevo en el ejercicio de la medicina, cuando miro para atrás no puedo creer lo que pensaba y lo que enseñaba hace 25 años y lo que enseño ahora; y eso es un cambio. ¿Cómo se va a canalizar ese cambio y cómo se va a lograr en el tiempo?, es otra historia; pero es un cambio grande. Hace 25 años cuando había un paciente con cáncer de colon y metástasis hepáticas yo tenía dos opciones tera-

péuticas, 5-FLU-3, 5-fluorouracilo, agua bendita y beso en la frente, esas eran las tres opciones más o menos que tenía. Sin embargo hoy, yo sé que voy a curar a la tercera parte de esos pacientes; y han pasado sólo 25 años. Eso fue el avance de las combinaciones de los esquemas quimioterápicos y el agregado de anticuerpos moleculares como el bevacizumab y el cetuximab, que permitieron seleccionar un grupo de pacientes que se beneficiaban, que los podía llevar a una situación de resecabilidad. Ese grupo de pacientes es un 33% que está vivo 10 años después, y antes tenían una expectativa de sobrevivencia de 6 a 12 meses. Quiero decir, no es ni tan malo ni tan bueno. Lo bueno ha sido que antes era fácil leer, ahora mi pila de artículos por leer crece todo el tiempo, mientras crece también la de artículos leídos, pero crece más rápido la pila por leer. Por suerte existe una iniciativa académica, en todo el mundo, en todas las asociaciones y en todos los ámbitos científicos que sugieren que alguno se dedica a leer esta parte, que venga y la cuente.

**Dr. Núñez De Pierro:** ¿Otra pregunta?

**Dr. Novelli:** Yo voy a hacer tres preguntas muy puntuales. La primera de ellas, refiriendo a toda la exposición de ustedes que ha sido, me parece, muy interesante. Hablamos de los extremos, los *basal-like* y los luminal A. ¿Qué hago en el luminal B? Segunda pregunta, sabiendo que hay grandes porcentajes de carcinomas no infiltrantes que sobreexpresan el HER-2, ¿merecen algún tratamiento aparte del control o no? Y tercera pregunta, si sobreexpresan HER-3 y HER-4, ¿qué hago?

**Dr. Silva:** En realidad la familia HER es una familia muy extensa; es más, hay varios tipos de formas de expresión del HER-2, porque en realidad depende el heterodímero que se forme. Hay heterodímeros que son de mayor velocidad de reproducción. Hay diferentes dinámicas poblacionales según los heterodímeros que se expresen, más que los homodímeros que son generalmente de acción muy corta. Es decir, no

hay nada por separado, estudiado con respecto a si sobreexpresan HER-3 y HER-4, cuánto peor es que si sobreexpresan HER-2. La verdad que nadie lo separó eso todavía. Es interesante, por lo menos ilúmineme alguno si hay algo que tenga relevancia clínica en este momento.

**Dr. Núñez De Pierro:** No, HER-4 correlaciona en general con mejor pronóstico.

**Dr. Silva:** Pero del impacto clínico estoy hablando.

**Dr. Novelli:** Parecería ser que cuando sobreexpresa HER-4, tiene mejor pronóstico que si sobreexpresa HER-2 solo.

**Dr. Silva:** Esa tiene una razón biológica. Pero el punto es que hasta ahora eso no se ha correlacionado con una conducta clínica diferente.

**Dr. Novelli:** O sea, que eso es un dato nada más, por ahora.

**Dr. Silva:** Es un dato que es interesante para estratificar en el futuro, con otros trabajos. Lo que hay que hacer es tomar y estratificar, y no es tan difícil. En realidad, habría que tomar los trabajos que ha hecho, por ejemplo, no tanto el NSABP como el trabajo del grupo europeo de HERA. Sería interesante tomar y mirar hacia atrás y ver cómo se comportaron estratificándolo de esa manera, pero todavía no hay datos como para decir que eso cambia una conducta. ¿Usted dijo inductor in situ?

**Dr. Novelli:** Sí, carcinoma in situ, con sobreexpresión del HER.

**Dr. Silva:** Una célula que no ha atravesado la membrana basal, en principio no...

**Dr. Novelli:** Pero en líneas generales, hechos retrospectivamente los estudios del HER, parecería ser que los in situ que se comportan mal, que recidivan o reaparecen como infiltrantes, sobreexpresarían el HER-2. La pregunta es, ¿tendría valor determinar el HER-2 en los carcinomas in situ, para adoptar una conducta de entrada distinta o lo vemos después?

**Dr. Silva:** Como propuesta clínica en *trial*, sin duda, pero no sabemos ahora. Quizás tiene

valor retrospectivo hacerlo. Ahí tienen los patólogos un interesante trabajo para hacer, sencillo, que es tomar todos los in situ que tienen, tratar de medir el HER-2 y correlacionar con la clínica y ver cómo evolucionaron. En general, cuando un in situ ha recidivado, yo tiendo a pensar que en algún lugar no se vio que era infiltrante.

**Dr. Novelli:** Sin invasión aparente.

**Dr. Silva:** Aparente, es una buena palabra.

**Dr. Núñez De Pierro:** Probablemente la pregunta que hace el Dr. Novelli puede llegar a tener respuesta en el subestrato de CDIS del IBIS 2. Porque acordemos que la sobreexpresión del HER-2, en CDIS no se toma en cuenta para la terapéutica. El IBIS 2 que está evaluando quimioprevención tamoxifeno *versus* anastrozol tiene 10.000 pacientes de las cuales, si bien 6.000 son solamente pacientes de alto riesgo, las otras 4.000 tienen carcinomas in situ. Casi seguro que lo van a subestratificar por la expresión del HER-2, no creo que por el resto de la familia HER; pero sí por la expresión del HER-2. A lo mejor ahí tenemos una respuesta. Esas pacientes merecen, si son posmenopáusicas, tratamiento adyuvante o quimioprevención, como lo quieran llamar, con un inhibidor de aromatasa.

**Dr. Novelli:** La primera pregunta fue luminal B; hablamos de luminal A, no hay duda que hormonoterapia, *basal like*. Con el concepto del Dr. Silva estoy absolutamente de acuerdo, le pegó con todo, a ver si éste es el que responde. Pero el luminal B teóricamente respondería menos a la hormonoterapia y más a la quimioterapia.

**Dr. Silva:** Yo les haría quimioterapia, pero no dejaría de hacerles hormonas. Son pacientes para hacer quimioterapia con hormonas secuencial, es más fácil.

**Dr. Allemand:** Es el grupo de pacientes que manejamos cotidianamente.

**Dr. Silva:** Es la gran mayoría.

**Dr. Allemand:** Yo creo que la gran mayoría son luminales B y no luminales A.

**Dr. Núñez De Pierro:** Posiblemente, la mayoría son luminales B.

**Dr. Dávalos:** Yo no quiero hacer ninguna pregunta, pero sí un aporte a la pregunta del Dr. Novelli. Ya se están haciendo ensayos clínicos en los carcinomas in situ en tratamiento con Herceptin. En el Anderson lo están haciendo preoperatorio y el NSABP empezó un tratamiento, un *trial*. En la radioterapia le hacen dos inyecciones de Herceptin *versus* (cuando sobreexpresa el HER-2/neu), un brazo que hace la radioterapia sola, sin Herceptin. Entonces, hay que ver qué va a pasar. Pero ya se están haciendo ensayos clínicos con diferente tratamiento del carcinoma ductal in situ, de acuerdo a la sobreexpresión del HER-2/neu.

**Dr. Núñez De Pierro:** Los radioterapeutas. Dra. Rafailovici, no nos queda claro si estas distintas expresiones tumorales afectan o no, si de alguna manera influyen en la modalidad de la radioterapia. Ustedes manejan otro de los pilares del tratamiento.

**Dra. Rafailovici:** Realmente no lo sé contestar a ciencia cierta; en realidad no lo sé, porque creo que nadie lo sabe. Lo que sucede es que todos los factores de pronóstico que se han mencionado, desde los morfológicos hasta todo lo demás, nosotros para nuestros tratamientos los tenemos en cuenta. Creo que el perfil molecular en este momento, básicamente, como se dijo, está en una etapa de investigación, creo que todavía no lo podemos saber.

**Dr. Núñez De Pierro:** Pero si le mandan una paciente con un carcinoma francamente indiferenciado que desde el punto de vista quirúrgico, se sometió a tratamiento conservador, y además es receptores negativos y HER-2/neu negativo. Esos dos últimos datos, ¿implica cambios de aparatos, de dosis, de campos?

**Dra. Rafailovici:** Digamos que no. Lo que quiero decir, que independientemente de los factores, ese volumen, hasta hoy en día, hay que irradiarlo siempre. Lo que sí tomamos en cuenta todos esos factores, cuando esa paciente

es axila positiva y nosotros tenemos que tomar una decisión para lo que no es estándar; por ejemplo, que no tiene más de 4 ganglios y sabemos que le vamos a irradiar la fosa. Entonces, nosotros para esos casos, individualizamos cada paciente y según los factores de riesgo, quizás cambiamos la conducta. No sé si realmente eso es válido o no, pero lo que no es estándar lo individualizamos con cada paciente.

**Dr. Allemand:** Quiero hacer un comentario con respecto a lo que planteaba recién el Dr. Dávalos sobre el tema de carcinoma in situ. Yo no puedo creer lo que uno escucha respecto de esta enfermedad, cuando en las publicaciones de hasta hace 10 ó 15 años, el carcinoma in situ lo curábamos en el 99% o 100% de los casos con una mastectomía. Creo que si uno cura algo en el 99% de los casos, es más riesgoso salir a caminar por Santa Fe, ahora. No sé cómo se puede plantear, en términos científicos tratar los carcinomas in situ con Herceptin, parece al menos exagerado. Hoy se ha diseñado la cirugía oncoplástica y hacemos cada vez más mastectomías paradójicamente y al carcinoma in situ lo curamos con una mastectomía; sin ningún tratamiento complementario. No había tamoxifeno hace 20 años y las pacientes se curaban.

**Dr. Dávalos:** El objetivo del trabajo del NSABP, que hace poco lo han comenzado, no es curar, si no ver si recidiva menos.

**Dr. Allemand:** Las pacientes sin la mama no recidivan.

**Dr. Núñez De Pierro:** Perdón, de todas maneras se está hablando que si la paciente recae, no está curada.

**Dr. Dávalos:** Le quiero decir al Dr. Allemand que creo que no me escuchó bien. Tratamiento conservador, carcinoma in situ, si es HER-2 positivo, una rama radioterapia más Herceptin; otra rama, radioterapia sin Herceptin. Las dos tienen las mamas puestas.

**Dr. Allemand:** Sí, lo entendí. Lo que digo es que si la alternativa hoy existe de la cirugía oncoplástica, a estas pacientes con alto riesgo de

recaer, uno le puede hacer una mastectomía. Eso es lo que digo.

**Dr. Núñez De Pierro:** Aprovecho la mención. Pacientes tratadas con Herceptin, seguro tiene en su casuística. ¿Es válido volver a medir receptores? ¿Le vuelve a medir los receptores en la recaída?

**Dr. Silva:** No se ha hecho. Sería muy interesante ver cuántas de estas pacientes recaen. Estamos hablando de pacientes tratadas con Herceptin en tratamiento adyuvante.

**Dr. Núñez De Pierro:** Sí, con tratamiento adyuvante.

**Dr. Silva:** Empezamos a tratar con tratamiento adyuvante hace un año, nada más. En realidad todavía no recayeron. De las 3 pacientes que tengo en tratamiento adyuvante, una acaba de terminar, otras dos están terminando.

**Dr. Núñez De Pierro:** La pregunta procede porque también hay una hipótesis de que la eventual modulación con Herceptin puede transformar la aplicación del receptor, y llevar pacientes no respondedoras a respondedoras.

**Dr. Silva:** En realidad lo que puede hacer es seleccionar poblaciones tumorales; es decir, matar las poblaciones HER-2/neu positivas y que el tumor crezca a expensas de las poblaciones que son HER-2/neu negativas (porque tampoco son todas positivas) y que son receptores positivos. Ese principio se aplicó en cáncer de próstata con el tema de la hormonoterapia intermitente. Uno lo que creía que estaba haciendo en definitiva, era seleccionando poblaciones. En esto todavía estamos en el viejo concepto de la selección de poblaciones, y no es tan inexacto, porque en realidad este es el mismo principio. Cuando le trato de explicar a una paciente por qué uno es persistente con la quimioterapia, le digo que cuando uno tiene una invasión de cucarachas y tiene un insecticida hace una matanza, pero siempre quedan algunas chiquitas caminando entre ellas y al tiempo empiezan las cucarachas de vuelta. Cuando tiro el insecticida mató la mitad nada más. Esto es selección poblacio-

nal, es darwiniano absolutamente y me parece que eso es lo que pasa. Ahora, si la pregunta es si alguien midió después de la recaída, la respuesta es no, porque los estudios que hay en tratamiento adyuvante que recién tienen un *follow up* todavía corto, todavía no han hecho nada en particular con las pacientes recaídas. Es

un dato interesante para explorarlo, pero todavía no lo han hecho.

**Dr. Núñez De Pierro:** Les agradezco a todos, hemos compartido todo un año de actividad académica. Que tengan muy felices fiestas y nos encontraremos a principios del año que viene. Muchísimas gracias.