

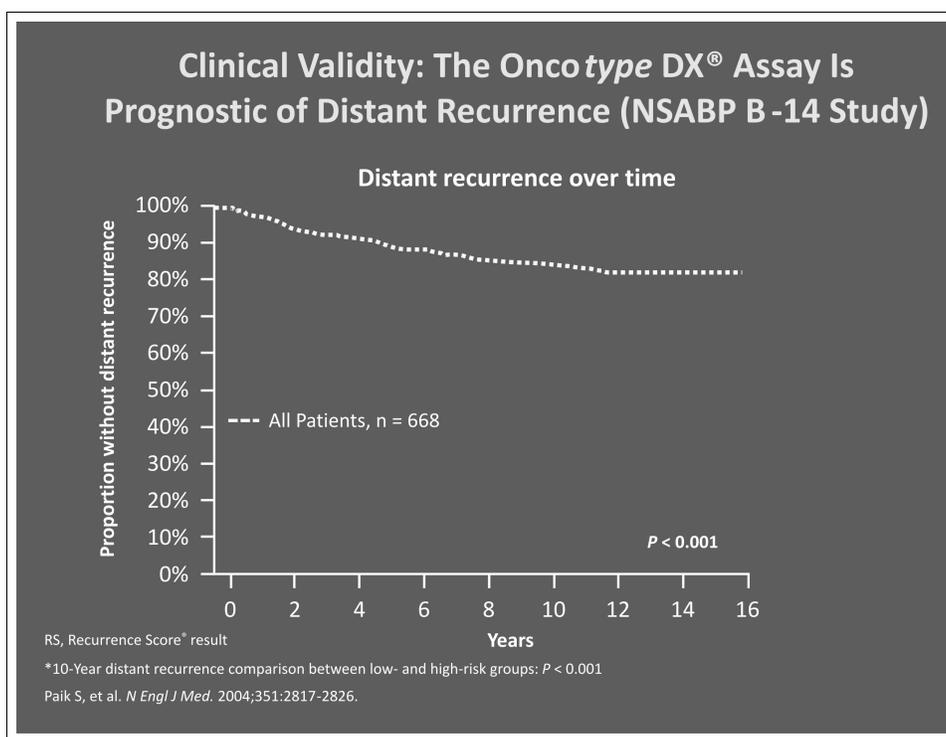
## INDIVIDUALIZANDO EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA ENTENDIENDO LA BIOLOGÍA TUMORAL DE LA PACIENTE

Michael Alvarado

Me pareció que debería comenzar con un caso interesante, que es una paciente mía, de hace aproximadamente 3 meses; una señora de 47 años. Se le hizo una tumorectomía, o sea, cirugía conservadora de la mama y ganglio centinela. El tamaño del tumor de 2,9 cm, ductal invasivo grado 2, RE y RP positivos, HER-2 negativa, el ganglio centinela negativo. Vivía un

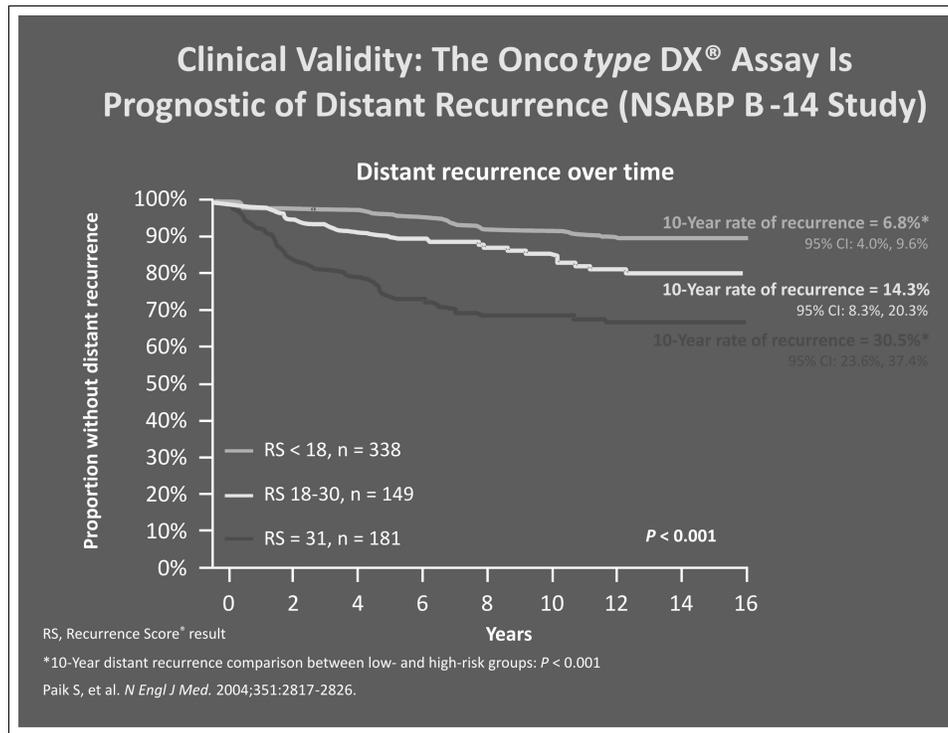
poco lejos de la universidad. Como pasa con la mayoría de las pacientes, no quería quimioterapia.

Entonces esto plantea un interrogante ante esta paciente específicamente, que es RE positivos, con ganglios negativos y, que en general, tienen muy buen pronóstico. La evaluación clásica de riesgo no identifica con precisión las mu-



Cuadro 1

Assistant Professor of Surgery, University of California, San Francisco.



Cuadro 2

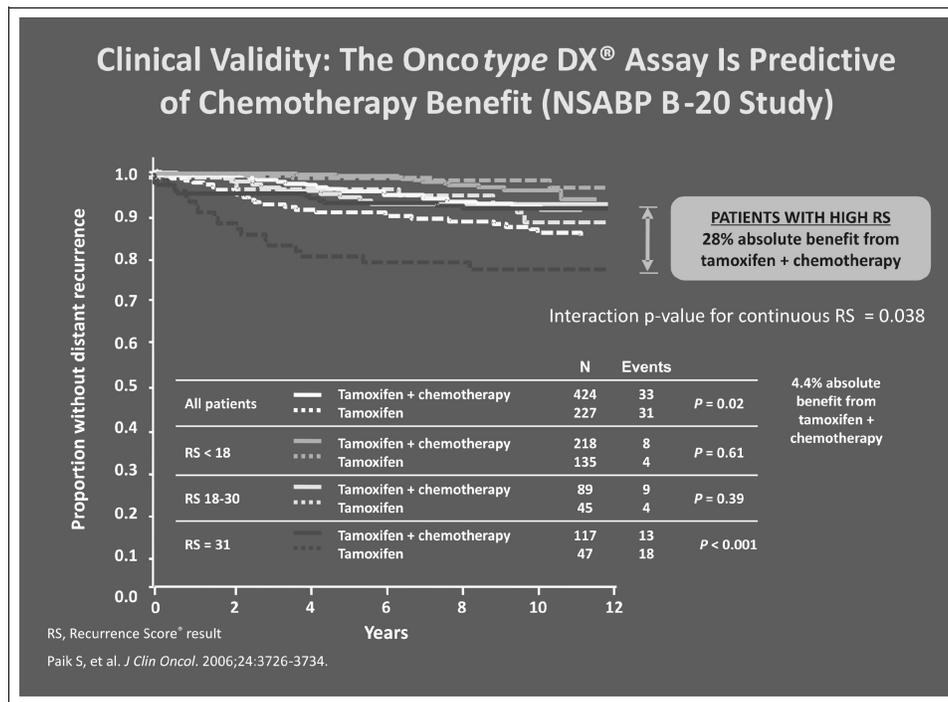
jes de bajo riesgo; por ejemplo, grado, tamaño tumoral, edad, no es en realidad una buena manera de evaluar el riesgo y determinar si la paciente requiere quimioterapia. El resultado generalmente es sobretratamiento con quimioterapia. ¿Cómo hacemos para identificar mejor estas pacientes de bajo riesgo?

¿Hay algún estudio, alguna prueba para este escenario específico, que identifique el buen pronóstico? Es decir, estableciendo que la adición de quimioterapia es innecesaria. Predecir el beneficio de la quimioterapia, que es distinto que el pronóstico. Y si ese ensayo ha sido sometido a prueba científica y validado para este escenario específico.

Esto es muy distinto en todas las pacientes con cáncer de mama. Para las pacientes HER2 positivo tenemos una droga, y no hay una prueba validada para modificar el beneficio del trastuzumab. Para pacientes HER2 positivo no necesitamos un ensayo para ver el pronóstico y su

predicción ahora. Para las RE y PR negativas, en realidad tampoco hay ninguna prueba validada para identificar las pacientes que no necesitan quimioterapia. Tampoco hay prueba validada para modificar la quimioterapia. Todavía no, esperamos que exista en el futuro. Estamos en este caso, hablando de pacientes RE positivos, HER2 negativo. Eso justamente es la población de pacientes que tienen dificultad de entender si hay que darles tamoxifeno solo, o si tenemos que agregar más quimioterapia.

Mi paciente hizo la consulta con su oncólogo. El oncólogo le recomendó AC y T, seguida de 5 años de terapia endocrina. Su razonamiento se fundó en el tamaño del tumor, la edad de la paciente. En su consulta dijo que el puntaje de recidiva para este tipo sólo ha sido validado para mujeres posmenopáusicas de más de 50 años, y no ha sido sometido a pruebas en tumores de más de 2 cm. Me pareció muy interesante, porque esto no es lo que está publicado



Cuadro 3

en la literatura. Este médico, obviamente, estaba confundido respecto al ensayo de Oncotype.

El ensayo de Oncotype ha sido validado en NSABP B-14 y B-20 (Cuadro 1). Esto es sumamente importante, porque pueden utilizar el tejido incluido en parafina. Pueden volver a estudios *randomizados* bien realizados y fijarse los resultados obtenidos en ese tiempo.

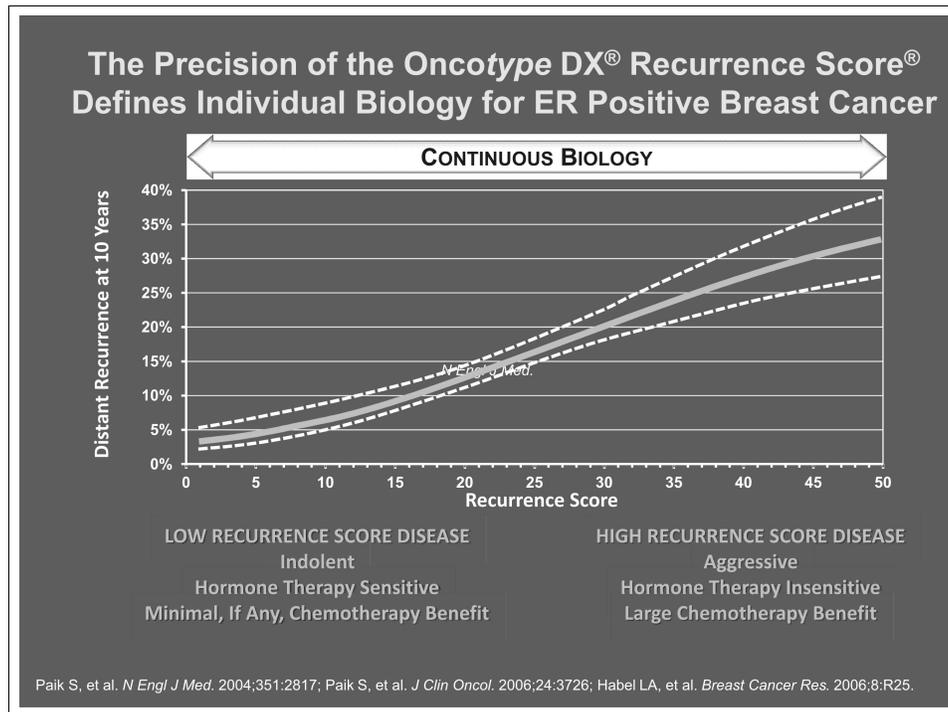
En el estudio NSABP B-14, si ustedes hacen el score de recurrencia en las pacientes, van a ver pacientes de bajo riesgo, que al ser tratadas con tamoxifeno solo tienen bajísimo riesgo de recurrencia a distancia (Cuadro 2). Con un puntaje intermedio tienen más recidivas; y las que tienen más de 30% (RE positivos, ganglios negativos), tienen aún más recidiva.

En el B-20 para la capacidad de predicción, es un estudio *randomizado*, bien realizado, para validar específicamente a las pacientes RE positivos, ganglios negativos. En el Cuadro 3 se ve claramente que las pacientes con bajo puntaje de recidiva, no se benefician con el agregado de

quimioterapia. En el puntaje intermedio hay una ligera tendencia; sin embargo, no es estadísticamente significativa. Finalmente las pacientes con alto puntaje de recidiva, son las que más se benefician de adicionar quimioterapia, como ustedes ya seguramente lo saben.

No solamente el NSABP B-14 y B-20 se hicieron para validarlo; se hicieron muchísimos estudios de validación de esta prueba, que seguramente ustedes conocen bien. Siempre han demostrado en forma consistente los resultados, utilizando el estudio o ensayo Oncotype. O sea, se está llegando a un alto nivel de evidencia.

Al recibir el informe del continuo de la biología y el cáncer (y esto es sumamente importante), uno no puede trazar una línea en un punto, y decir: "los que quedan a la izquierda andan fenómeno, y los otros andan mal" (Cuadro 4). Porque así no es la medicina ni la biología humana. Sería muy similar a una paciente con alta glucosa en sangre, no hay un punto de corte específico en el que uno dice está bien o necesita



Cuadro 4

tratamiento; sabemos que se trata de un continuo. Lo mismo sucede en el cáncer de mama.

En el caso de mi paciente, aunque tenía un tumor grande, grado 2, premenopáusica, el puntaje de recidiva era 12; quiere decir que tenía un bajísimo riesgo de hacer una recidiva a distancia, tratada con tamoxifeno solo (Cuadro 5).

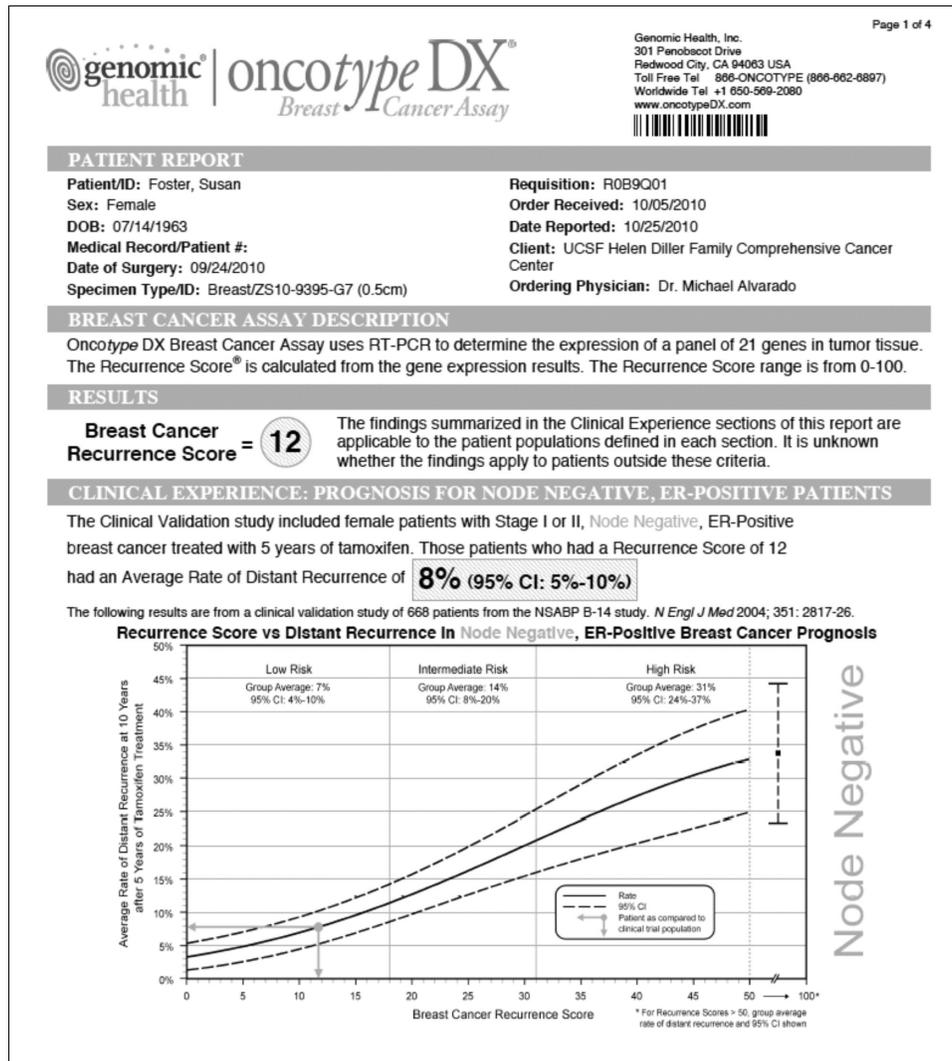
El Cuadro 6 ilustra muy bien esta información. Estos son los datos del B-14 con muchas pacientes. Un tercio de ellas eran menores de 50 años para este primer estudio de validación y otro tercio tenían tumores de más de 2 cm. Esto ha sido validado para tumores pequeños y grandes; mujeres jóvenes y de más de 55 y 60 años.

En el NSABP B-20, para la aplicación de quimioterapia, más de un tercio de las pacientes tenían tamaños tumorales de más de 2 cm. Lamentablemente el médico de estas mujeres no entendió bien los datos y necesitaría una revisión.

Le dimos al médico los datos del Oncotype,

hizo una segunda consulta a la universidad, y finalmente acordó tratarla con tamoxifeno solo, y estaba muy agradecido de que nosotros le hayamos mostrado los datos correctos. Esto es muy importante, especialmente para los cirujanos, porque mi paciente, por ejemplo, hubiera ido al oncólogo, y si yo no hubiera pedido el ensayo Oncotype no hubiera tenido esa información disponible y seguramente hubiera sido sobretatada. Entonces, es muy importante, no solamente para el oncólogo conocer los datos, sino también los cirujanos, los deben conocer para poder describir esta información a las pacientes, para que la tengan cuando vayan a conversar sobre las posibilidades con su oncólogo.

En San Antonio, el año pasado, hubo muy buena información con respecto al estudio Oncotype. Quiero destacar un par de cosas importantes, ha habido discusiones en el pasado y quizá se pueda predecir el puntaje de recidiva con una combinación de medidas tradicionales.



Cuadro 5

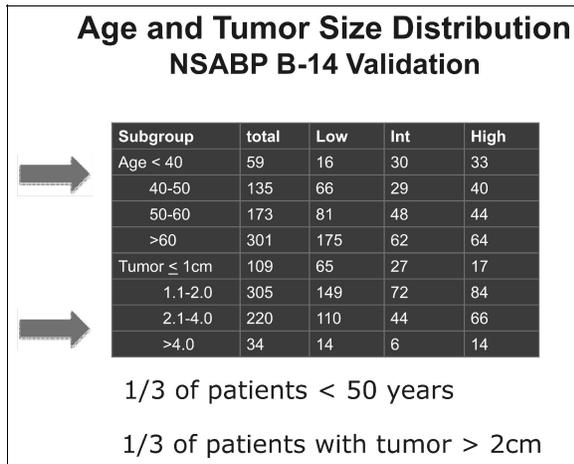
Se puede decir la paciente es joven, requiere quimioterapia, porque todas las mujeres jóvenes tienen tumores agresivos que requieren quimioterapia.

El Cuadro 7 reproduce la presentación de un póster del año pasado en San Antonio, específicamente mirando todas las pacientes a quienes se les hizo el estudio Oncotype. En los últimos 5 años más de 125.000 estudios o ensayos Oncotype se han hecho, y se han fijado cómo eran en cuanto a la edad de las pacientes.

Es interesante destacar que los médicos que

pedían este estudio Oncotype ven una buena dispersión de edades; es decir, de las mujeres jóvenes y de más de 70 años inclusive. Una buena representación gráfica de la presentación de cáncer de mama en Estados Unidos se observa en el Cuadro 8, es casi igual que los datos que ustedes ven.

Estos son los resultados observados con respecto a todos los ensayos realizados de Oncotype (Cuadro 9). Es muy importante entender que aún para las mujeres de menos de 40 años, sólo aproximadamente el 15% tuvo un alto por-



**Cuadro 6**

centaje de recidiva. Simplemente porque sea joven no quiere decir que necesariamente requieran quimioterapia. Es muy similar en todos los grupos de edad. Justamente donde entramos es a la biología del cáncer de mama, y es la biología del tumor específicamente, no la edad de las pacientes, ni el tamaño del tumor, ni el grado, sino la propia biología tumoral. Este es el aspec-

### Oncotype DX® Posters and Presentations

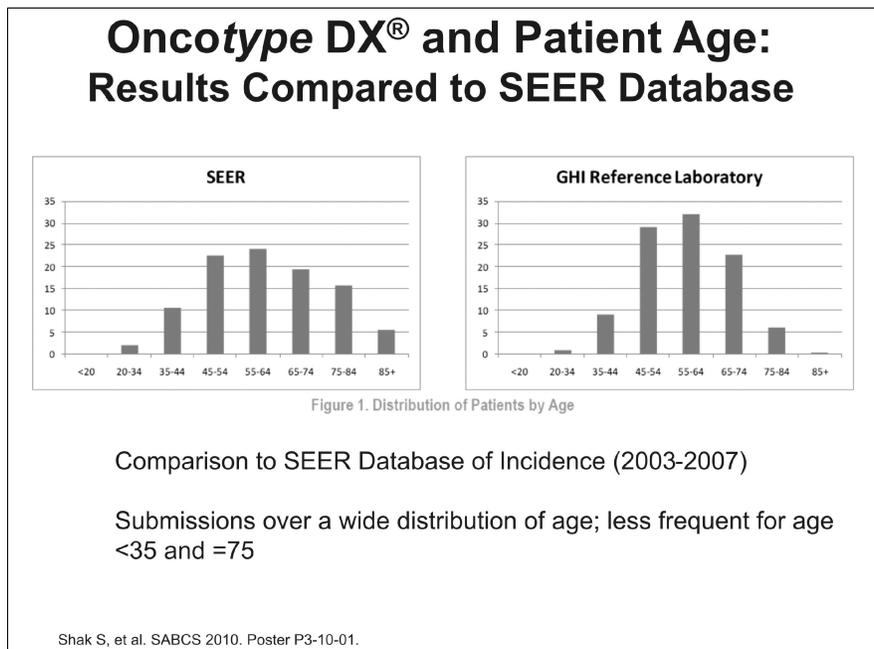
- Poster Session 3, Friday, Dec 10, 5:30-7:30 pm**  
 P3-10-01 Quantitative Gene Expression Analysis in a Large Cohort of Estrogen-Receptor Positive Breast Cancers: Characterization of the Tumor Profiles in Younger Patients (=40 yrs) and in Older Patients (=70 yrs)

Shak S, Baehner FL, Stein M, Lewis S, Chen I, Yoshizawa C, Watson D, Swain S  
 Genomic Health, Inc., Redwood City, CA; University of California, San Francisco, San Francisco, CA; Young Survival Coalition, New York, NY; Washington Cancer Institute, Washington Hospital Center, Washington DC

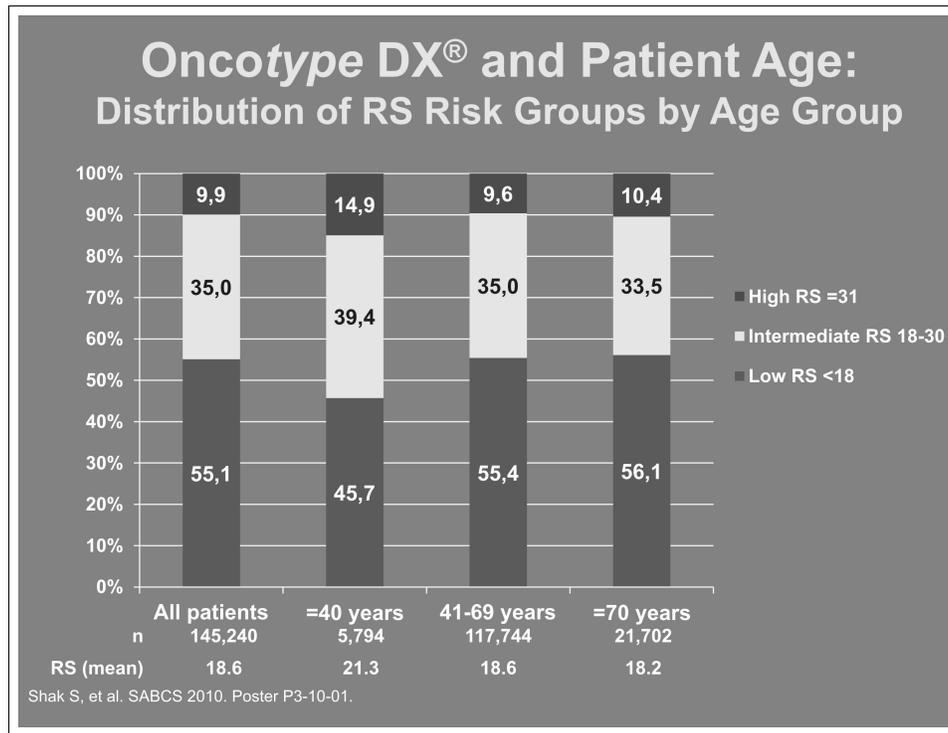
**Cuadro 7**

to más importante para saber cuál es la mejor estrategia terapéutica. Por eso, me pareció muy interesante comentarlo, porque muchas pacientes creen que si son jóvenes necesariamente van a recibir quimioterapia.

El puntaje de recidiva promedio es un poco más alto en las jóvenes, un poco menor en las mayores, pero hubo un amplio rango de puntaje de recidiva en todos los grupos etarios. Es inte-



**Cuadro 7**



Cuadro 6

resante saber que muchas pacientes jóvenes tienen baja recidiva, y hasta mujeres mayores también a veces tienen recidivas altas. Simplemente porque una mujer tenga 60 o 70 años, no quiere decir que necesariamente no se vaya a beneficiar de la quimioterapia, y eso también hay que entenderlo.

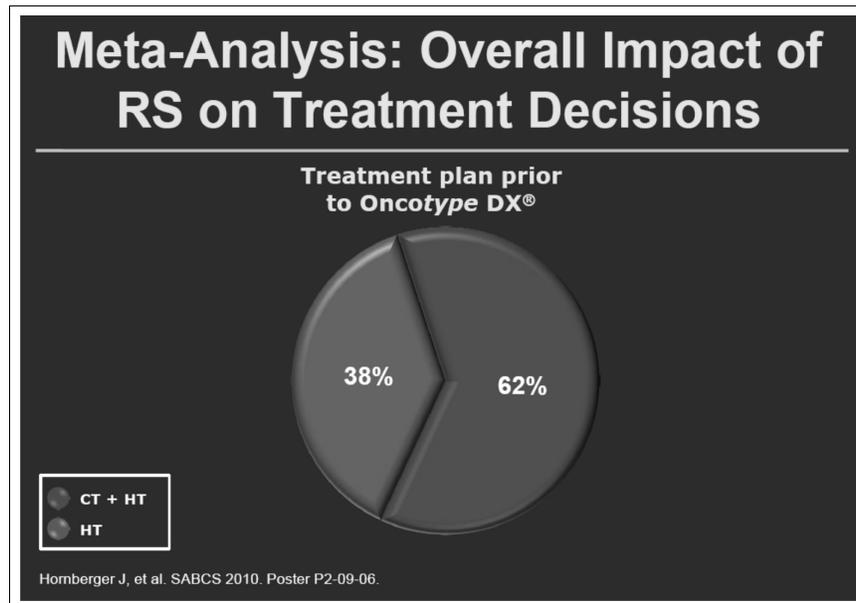
Otra presentación, que me parece muy importante, es el impacto de decisión. Es un metaanálisis de siete estudios. Es un tipo de estudio donde se ve y averigua de los médicos oncólogos si este test cambia lo que recomiendan para las pacientes; o sea, el impacto sobre las decisiones. En siete estudios lo que hacían era decir: "aquí tenemos estas pacientes, usted díganos cómo las trataría, y luego le vamos a dar la información con el puntaje de recurrencia y usted nos dirá si cambiaría su recomendación terapéutica". Es muy importante. No queremos pedirle un test, si no vamos a usar la información que nos da. Tampoco pedirle una resonancia mag-

nética para cáncer si no vamos a usar la información; lo mismo para el PET, un recuento hematológico completo o una placa de tórax, porque es muy importante advertir que si los médicos no utilizan la información, entonces el test no es válido.

Mirando todos estos estudios, antes de la información del puntaje de recurrencia (es decir, antes del Oncotype), aproximadamente al 65% de las pacientes se les ofreció quimioterapia y hormonoterapia (Cuadro 10). Luego dijeron, este es el puntaje de recurrencia de las pacientes, ¿cambiaría usted su recomendación terapéutica?

De las pacientes que iban a recibir quimioterapia, ahora solamente 50% iban a recibir hormonoterapia (Cuadro 11). Quiere decir que esos médicos cambiaron su recomendación del tratamiento en 33% de los casos que necesariamente iban a ir a quimioterapia.

No solamente eso, sino que las pacientes que iban a recibir hormonoterapia también cam-



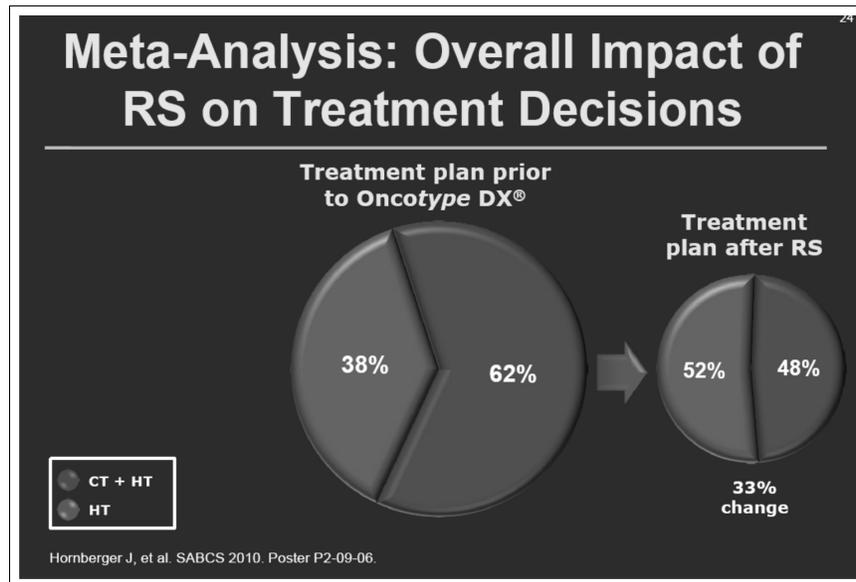
Cuadro 10

biaron (Cuadro 12). Encontraron algunas mujeres de alto riesgo que también requerían quimioterapia. Esto es muy importante, porque nos indica la utilidad del test. Porque está muy bueno si parece bien en el laboratorio, y es fantástico con toda la información que tenemos de su validación. Sin embargo, si los médicos no pueden usar el test en su consultorio, en la clínica, no vale la pena hacerlo. Así que esto fue muy bueno para demostrar que muchas veces de una manera significativa, los médicos cambiaron su recomendación en base a este test Oncotype.

Este puntaje tiene un gran impacto, ya que se redujo 28% el uso de quimioterapia, por este test Oncotype.

Vamos a hablar de los ensayos genómicos en general. Seguramente, ustedes pueden recurrir a Internet y buscar en marcadores en cáncer de mama. Van a encontrar miles de biomarcadores, miles de test, pero el tema es que nunca son completamente validados. Seguramente, han oído hablar hace 2 o 3 años sobre uno que sonaba muy promisorio, pero luego la validación no lo confirmó. Estos test aparecen todo el

tiempo, y me parece que es muy importante que como médicos sepamos cómo evaluar un test, para ver si va a tener utilidad clínica y si hay que usarlo en el hospital. En este momento, tenemos test para pronóstico y estadificación, no solamente para cáncer de mama, sino también otros cánceres. Hay estudios genómicos que nos dan en forma de pronóstico. También tenemos información respecto a la selección del tratamiento, utilizando estos test. Pero en un futuro muy cercano también vamos a poder usar estos ensayos en todo el proceso de la atención oncológica. Por ejemplo, una mujer puede llegar a hacerse una mamografía, y se puede decir: "muy bien, la mamografía muestra pequeñas calcificaciones, ¿necesita biopsia o no?" En vez de hacer una biopsia, podemos decir, "ésta es su historia familiar, éste es el estudio genómico que específicamente evalúa el riesgo, aquí está la mamografía; hemos decidido con toda esta información que en realidad necesita una biopsia. Vamos a usar los test, al principio del *screening*. También vamos a usar estos test para hacer monitoreo de la respuesta al tratamiento y la vigilancia. Hay



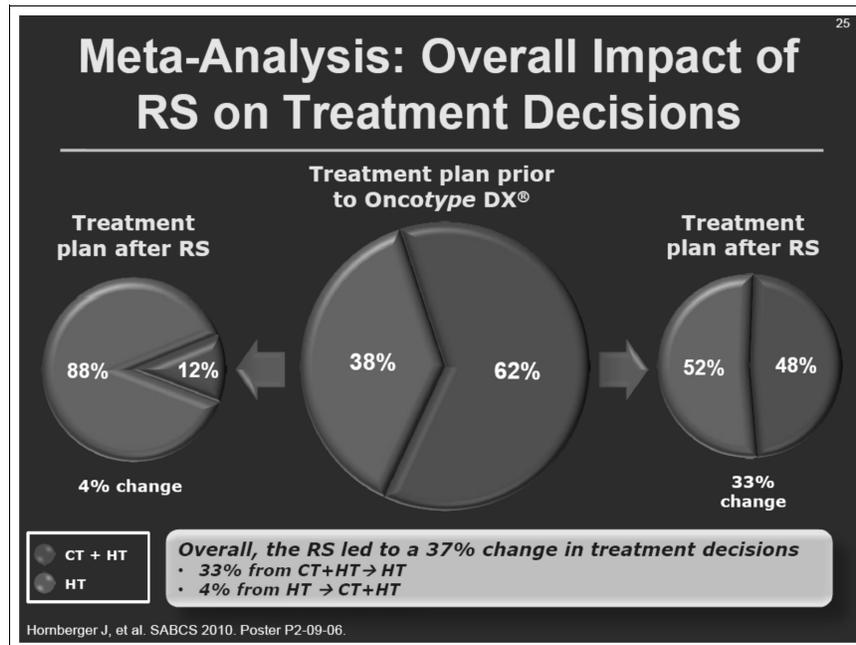
Cuadro 11

mucha información ahora de células tumorales circulantes y hacer un perfil de una sola célula que se encuentra en médula ósea para tratar de aprender más sobre esa paciente, si tiene recidiva temprana o si tiene riesgo de recidiva. Vamos a usar estos test también para la vigilancia, lo cual va a ser muy importante. Por eso, debemos saber qué es lo que hace que una prueba sea buena, que un test sea válido.

Hay tres aspectos muy importantes de entender, respecto de este ensayo. La *performance* analítica, la que tiene que funcionar muy bien desde el punto de vista analítico, en el laboratorio; tiene que hacerse de manera uniforme y precisa. Por ejemplo, en inmunohistoquímica en distintos laboratorios, puede haber diferencias entre su hospital y el mío. La inmunohistoquímica no funciona demasiado bien, analíticamente hablando. La validez clínica también es muy importante; el proceso de validación tiene extrema importancia. Si uno desarrolla un test para pacientes RE positivos o HER2 negativo, hay que validar esa prueba en el mismo grupo de pacientes; no hay que validarla en un grupo mixto, porque eso no les va a dar la confianza para

usar el test. Finalmente la utilidad clínica, ¿los resultados nos dan suficiente información para que contribuyan y mejoren el manejo óptimo de la patología del enfermo? Todo esto se combina para conformar un buen test.

Ayer escuchamos hablar de tejido congelado y fresco. Previamente hubo preguntas sobre usar tejido incluido en parafina para poder identificar ARN aislado. Pero muchísimos trabajos que han surgido, que son los perfiles de expresión genética de tejido incluido en parafina, es buena fuente de ARN y es una buena manera de hacer un ensayo. No solamente que es preciso desde el punto de vista analítico, sino que además nos da la oportunidad de volver atrás y analizar los estudios *randomizados* bien hechos (o sea, con los tacos bien guardados); nos dan oportunidad de reiterar los propios pacientes. Hace dos semanas la operamos, quizá sería bueno tener información de la biología del tumor. Podemos ir a buscar el taco incluido en parafina, y hacer el estudio; o sea, que esto ha sido muy importante. Como ya van a ver en el futuro, la mayor parte de las cosas se van a hacer en tejido incluido en parafina, porque es mucho más fácil que lo con-



Cuadro 12

gele en el momento de la cirugía, que ir a pedirle al cirujano que vuelva a sacar tejido.

Hay un muy buen trabajo que fue publicado hace unos años en el Journal of the National Cancer Institute (J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1446-1452), Dan Hayes y Richard Simon de Michigan, que estudiaron cuáles son las calificaciones para describir los estudios moleculares. Porque es algo muy nuevo, necesitamos saber qué se necesita para que estos test tengan el nivel de evidencia, como para tener la confianza de utilizarlos.

Plantearon cuatro cosas muy importantes. Debe haber tejido adecuado de estudios prospectivos para usarlos para su validación; o sea, si tiene un estudio con 500 pacientes y sólo tienen 50 tacos con tejido, no es una buena manera de validarlo. La prueba debe ser analítica y preanalíticamente validada. El plan para la prueba debe estar totalmente especificado antes de hacerlo en el tejido; no pueden hacer las preguntas y cambiarlo al final. El resultado debe ser validado de uno y varios estudios separados.

Son estos datos en conjunto los que nos van a ofrecer la evidencia a nivel I, que es tan importante de obtener.

Esto es muy distinto del estudio MammaPrint. El MammaPrint fue desarrollado en pacientes no tratadas y luego validado en pacientes ya tratadas y no tratadas, tanto con RE positivos como RE negativos. Es una mezcla, por eso no cumple el nivel de evidencia descripto antes y con su capacidad de predicción.

Aunque MammaPrint tiene muy buena información sobre la biología tumoral, los estudios de validación en realidad no se han podido realizar correctamente, porque lamentablemente hay que usar tejido fresco, lo cual no les da la oportunidad de utilizar los estudios *randomizados* controlados bien hechos. Entonces, tiene que utilizar tejidos de todos lados para obtener la validación, por eso no cumple con los criterios.

La biología tumoral importa y hay datos que apoyan la terapia neoadyuvante. Es muy bueno utilizar el ensayo genómico para predecir la res-

<b>Primary Analysis: Core Biopsy Recurrence Score<sup>®</sup> Result and Clinical Response</b>	
<b>RS Group</b>	<b>Clinical Response</b>
Low (< 18)	19/32 = 59.4%
Intermediate (18 - 30)	10/17 = 58.8%
High (= 31)	3/15 = 20.0%

p=0.015 for Comparison Between Low and High RS Groups  
(2-sided Fisher's exact test)

RS, Recurrence Score  
Masuda N, et al. ASCO 2011. Abstract 558 (poster presentation).

**Cuadro 13**

puesta, en el contexto de la terapia neoadyuvante.

Esto también fue presentado en ASCO. Como se puede ver en el Cuadro 13 las pacientes con bajo puntaje de recurrencia tenían una mayor probabilidad de disminuir el estadio tumoral, como para hacerse una cirugía más conservadora.

Se han hecho biopsias con aguja gruesa y se han obtenido muy buenos resultados; o sea, que se puede utilizar una pequeña cantidad de tejido.

Esto ha sido señalado en otros trabajos previamente, que mostraban que a las pacientes con bajo puntaje de recurrencia, al darle quimioterapia neoadyuvante era probable que tuvieran una respuesta patológica completa.

También para las pacientes con ganglios positivos en base a los datos del NSABP B-14. Con bajo puntaje de recurrencia no se benefician mucho, para nada de la quimioterapia. Las que tienen alto puntaje de recurrencia se benefician. Esto es para sobrevida específica del cáncer de mama.

La irradiación y el control local. Había una muy buena publicación del Dr. Mamounas del

NSABP. Básicamente el estudio del genoma seguramente puede predecir la recidiva local, lo cual sería muy interesante para el futuro. Necesitamos saber qué pasa con la irradiación posmastectomía. Los perfiles genómicos se van a usar en el futuro para identificar qué pacientes deben recibir radioterapia posmastectomía, en las pacientes que tienen 1 a 3 ganglios positivos. La irradiación parcial, la intraoperatoria, el estudio TARGIT, del que fuimos parte, quizá nos permita identificar cuáles son las pacientes más adecuadas para la irradiación parcial. La irradiación y el CDIS; quizá haya una manera de decidir en estas pacientes si necesitan radioterapia después de tumorectomía. Finalmente, el vaciamiento axilar (un tema muy importante después del ACOSOG Z-11), si hay alguna manera de identificar la verdadera biología y cuáles pacientes no necesitan la disección axilar.

Finalmente, les muestro un último caso de esta mujer de 42 años, tumorectomía, biopsia del ganglio centinela, y de 3,1 cm. RE positivos, PR positivos, HER2 negativo, 1 de 4 ganglios centinela positivo. No hicimos toda la disección completa en el momento de la cirugía, porque queríamos hablar con ella de la axila, aunque

sale de lo que uno esperaría para ver el estudio ACOSOG Z-11. Esta biología parece, por lo menos, ser mala.

¿Hay que hacer el vaciamiento axilar; alto grado; paciente joven; quimioterapia?

Hicimos el ensayo Oncotype y resultó con bajo riesgo de recurrencia, solo 10% de riesgo de recurrencia con tamoxifeno. Entonces, la verdadera biología del tumor seguramente se acerca más al de las pacientes que estaban en el Z-11. En base a esto nos sentimos cómodos de

no hacerle el vaciamiento axilar. Por eso, me parece que es otro área donde este tipo de test va a definir la decisión en el futuro.

En conclusión, los mejores resultados de las pacientes se logran tratando la biología del tumor. La pregunta clave de cualquier test es si es confiable, reproducible. Finalmente, hay que considerar estos estudios con respecto a su funcionamiento analítico, validez y utilidad clínica, y cómo se pueden utilizar en la práctica específicamente.