

LA INCORPORACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO EN EL MANEJO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN FASE INICIAL

Terry Mamounas *

Ya han escuchado mucho del perfil genómico y sabrán mucho; así que les voy a dar la información más novedosa de la aplicación clínica y las direcciones del futuro.

Brevemente voy a hablar de la lógica clínica para hacer perfiles genómicos en cáncer precoz; por qué lo hacemos y qué esperamos lograr. Hablar un poco del desarrollo y la validación de un par de los ensayos comercialmente disponibles, sin demasiado detalle porque seguramente lo saben. Y me voy a concentrar en el uso de los perfiles genómicos en pacientes con enfermedad con ganglios positivos. Hablaremos un poco del perfilado genómico y cómo usarse en el contexto del tratamiento neoadyuvante. También me referiré a mi interés respecto del perfilado genómico para predecir recidivas locales/regionales, que tiene potencialmente implicaciones clínicas para adaptar la cirugía y principalmente la radioterapia de las pacientes.

¿Por qué hacemos perfilados genómicos? Porque queremos obtener información que nos ayude a guiar las decisiones de terapia adyuvante. Cuando vemos una paciente con cáncer precoz queremos tener la decisión de terapia adyuvante y nos hacemos dos preguntas. La primera es, ¿cuál es el beneficio relativo del tratamiento propuesto? Esto lo tenemos que balancear con la toxicidad de la terapia, podría ser quimioterapia o bien terapia endocrina. La segunda pregunta, también importante, es ¿cuál es el verdadero riesgo que tiene esa paciente de hacer una recidiva? Aun una terapia efectiva, si se le aplica a una persona con una baja chance de recidiva,

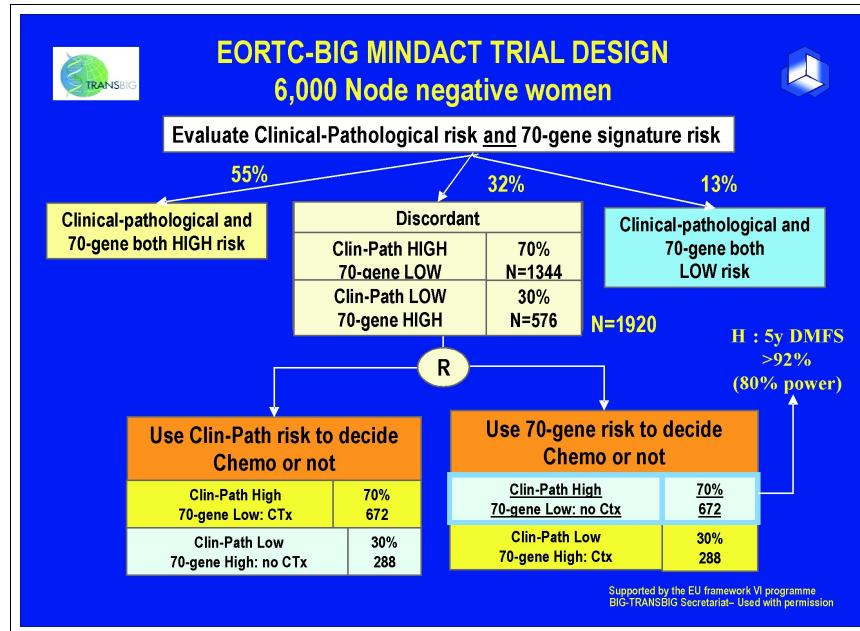
el beneficio absoluto que la paciente quiere saber es mínimo. Combinando ambos factores, el beneficio relativo y el riesgo de recidiva, tendremos el beneficio absoluto.

La paciente quiere saber cuál es la chance de que individualmente se beneficie; o si hubiera 100 mujeres en mi situación, cuántas se van a quedar sin la recidiva gracias al tratamiento adyuvante. Entonces, el beneficio relativo lo evaluamos con factores de predicción, estado de los receptores de estrógeno, de HER2, porque predicen el beneficio de ciertas terapias. El riesgo de recidivas lo evaluamos con factores de pronóstico, tradicionalmente el tamaño tumoral, el estado ganglionar, el grado, la edad.

Pero ahora, cada vez más, incorporamos aspectos biológicos y perfilado genómico, y combinando todo esto obtenemos la respuesta. Algunos factores pueden ser de pronóstico y de predicción; por ejemplo, el estado del HER2/neu es de pronóstico. Sabemos que estas pacientes andan peor, pero sabemos también que es de predicción del beneficio del tratamiento, otras no. Por ejemplo, el estado ganglionar es de pronóstico, pero no de predicción del beneficio de una terapia en particular, especialmente con relación a la reducción relativa del riesgo.

Todo esto se inició con los *microarrays* de ADN, con los subtipos intrínsecos, que llevó a una nueva clasificación con diferentes subtipos, basal, HER2, normal, que no es una categoría de pacientes, después el luminal B y el luminal A, que tienen distintas evoluciones. Las pacientes con luminal A andan mejor que otras cate-

* Medical Director, Comprehensive Breast Program, MD Anderson Cancer Center.



Cuadro 1

gorías, pero no hay mucha diferencia entre los *basal-like*, los HER2 y los luminal B. Esto es para pacientes no tratadas, pero si empezamos a tratarlas, estas categorías cambian su evolución.

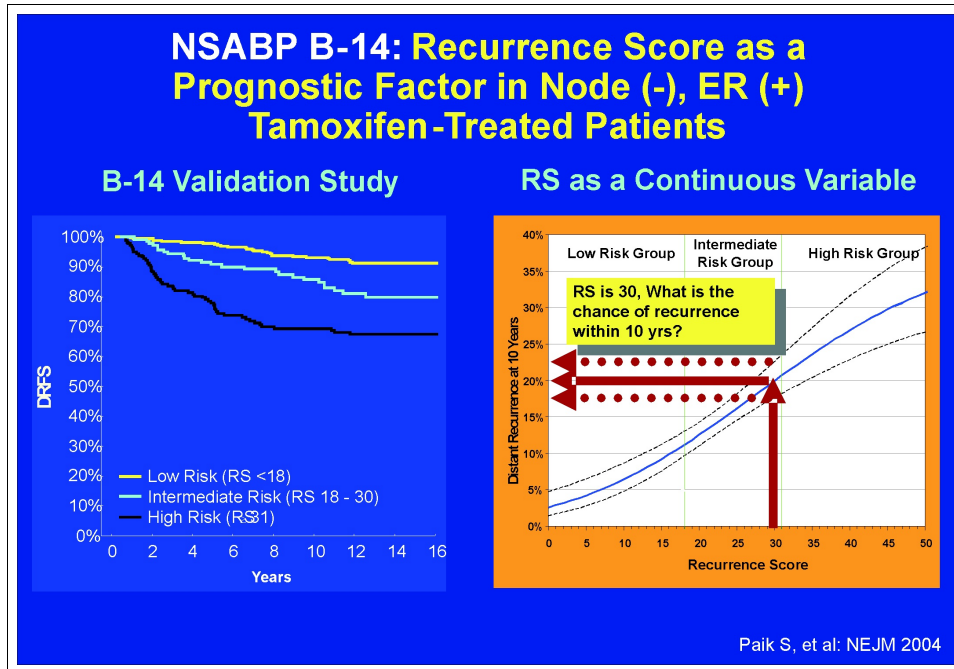
Por supuesto la primera generación en que funciona el perfilado genómico es trabajar con *microarrays*, que generó el desarrollo del MammaPrint de 70 genes. Se encontraron 70 genes que podían diferenciar aquellas pacientes que iban a tener un buen o mal resultado.

Esto fue demostrado en el primer estudio de validación en pacientes con ganglios negativos. Las pacientes con buena firma estaban mejor que las que tenían mala firma, tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad. Fue una predicción independiente mejor que los factores tradicionales. Mirando las pacientes de acuerdo con este índice de 70 genes, la discriminación es muy superior a los criterios del NIH o del St Gallen que se utilizaban antes para seleccionar las pacientes, para ver si su riesgo era alto o bajo.

Como fue desarrollado inicialmente en tejido fresco y quizá pueda no ser el caso, se hizo un estudio de validación prospectiva que fue dise-

ñado e implementado. Es el estudio MINDACT (Cuadro 1); el estudio toma pacientes con cáncer precoz para constatar concordancia entre los factores de pronóstico clínico y genómico (o sea, el MammaPrint). Si son de alto riesgo van a quimioterapia, si son de bajo riesgo no. Pero si hay discordancia, o sea, una prueba dice alto riesgo y otra prueba bajo riesgo, las pacientes son *randomizadas* a ser tratadas de acuerdo con los factores clínico-patológicos. Por ejemplo, si el clínico dice alto riesgo y los moleculares dice bajo riesgo, se les da terapia y el opuesto, donde los factores moleculares dicen alto riesgo y los clínicos bajo, no se les da. La idea es mostrar que el grupo de bajo riesgo, de acuerdo con la clasificación molecular, son las pacientes que en el intervalo de 5 años van a tener una supervivencia libre de enfermedad. Se validará que tratar de acuerdo con la clasificación molecular es válido clínicamente.

Una prueba que ha tenido mucha evolución y mucho impacto en el manejo del cáncer precoz es el OncotypeDx, que es el puntaje de recidiva de 21 genes, que tiene 16 genes de cáncer y 5 de referencia. Se tiene la proliferación, la



Cuadro 2

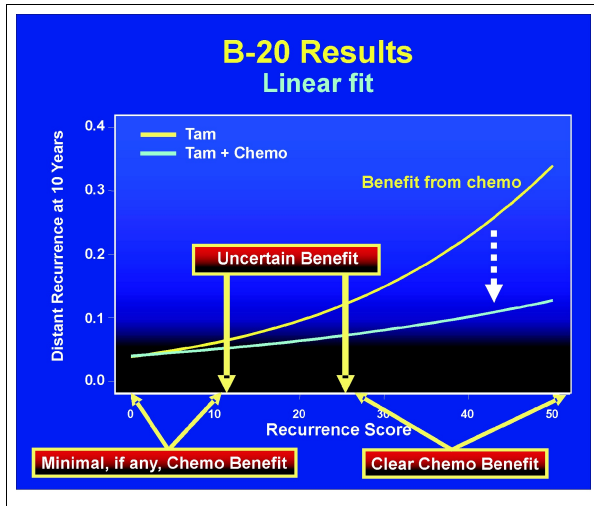
vía de estrógenos, la de invasión, la de HER2 y otros genes individuales. Esta prueba fue desarrollada y validada especialmente en la cohorte de ganglios negativos y RE+, que participaron en el estudio NSABP B-14. Distinto al de MammaPrint, ésta es una variable continua, no es una dicotómica de riesgos altos *versus* bajos. Es un riesgo de acuerdo con el puntaje obtenido de la prueba, a medida que aumenta el puntaje aumenta el riesgo. Es importante distinguir entre una prueba dicotómica y una prueba numérica continua (Cuadro 2).

Más importante aún, es que esta prueba no solamente sirve para el pronóstico, sino para la predicción del beneficio de la quimioterapia. En otro estudio NSABP B-20, que comparó tamoxifeno *versus* quimioterapia más tamoxifeno, cuando se vio el resultado mirando la tasa de recurrencia, se vio el beneficio en este estudio mirando las pacientes de bajo riesgo. Ambos grupos andan bien y no hay diferencia entre las pacientes que recibieron quimioterapia o tamoxifeno solo. En el grupo intermedio, no se puede llegar a una conclusión. Todo el beneficio de la

quimioterapia se vio en pacientes de alto riesgo, o sea, alto puntaje. Este es un importante desarrollo que está demostrando cuál es el valor de predicción que nos permite emplear la prueba con más libertad en la clínica y tiene implicaciones en cuanto a la aplicabilidad de esta prueba en el contexto de ganglios positivos, porque el riesgo es irrelevante si no hay beneficio de la quimioterapia.

No estamos seguros dónde empieza el beneficio si la prueba es una variable continua. El Cuadro 3 muestra cómo andan las pacientes tratadas con tamoxifeno solo o con tamoxifeno más quimioterapia. Estamos seguros que no hay mucho beneficio en el extremo izquierdo, pero mucho beneficio a la derecha de la curva. No estamos seguros qué pasa en el medio. Como siempre, ¿dónde empieza el beneficio para estas pacientes?

Para responder a esta pregunta, en la zona gris, se realizó un importante estudio en Estados Unidos, el TAILORx. Pacientes con ganglios negativos si tenían un puntaje menor de 11 recibían hormonoterapia sola, más de 25, quimio-



Cuadro 3

terapia más tamoxifeno. Las que estaban en el medio fueron *randomizadas* a terapia hormonal sola o quimioterapia más hormonoterapia, con la idea de demostrar si realmente se beneficia el grupo intermedio. Si dentro de esta categoría de 11 a 25 el beneficio se limita al extremo superior o inferior de la gama. El punto de corte aquí es distinto que en la prueba OncotypeDx, pero no hay razón para seleccionar diferentes puntos de corte, esto es una línea continua. La cuestión era asegurarse que a las que tenían el puntaje más alto no se las privara de terapia; por ejemplo, si tenían entre 25 y 26 y requerían *randomización*. Los resultados de este estudio se esperan para el comienzo del 2015.

El OncotypeDx es utilizado para determinar el pronóstico. Las guías ASCO sugieren que puede usarse para el pronóstico, pero también para la predicción del beneficio de la quimioterapia. Además, las guías NCCN recomiendan el uso de esta prueba para tumores de más de 0,5 cm con ganglios negativos, pero aun en pacientes con micrometástasis en los ganglios vale la pena utilizar este test.

Hay muchos clasificadores genómicos que han llegado a la clínica, por lo menos en Estados Unidos. El Cuadro 4 muestra una lista que podría ser mayor; en otras partes del mundo habrá

otras. Aparecen muchos clasificadores, el MammaPrint, el OncotypeDx, el Mammostrat o el PAM-50, que es nuevo. La mayoría ahora puede hacerse en tejidos incluidos en parafina y habrá desafíos en el futuro. ¿Cómo hacemos para seleccionar una prueba u otra?

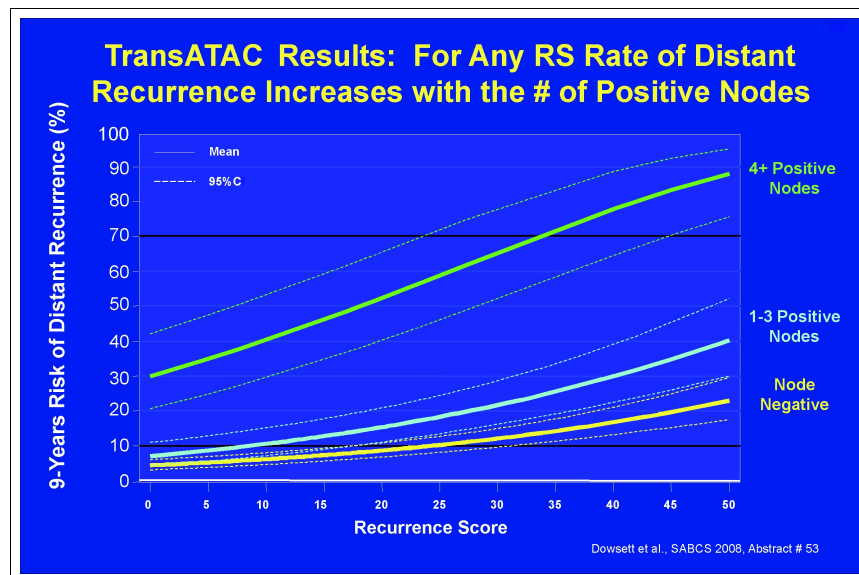
Mis ideas respecto de lo que se puede realmente utilizar para evaluar la utilidad de estos clasificadores genómicos en el futuro; por ejemplo, ¿cuál es la pregunta clínica que responde la prueba?, porque lo importante al utilizar un clasificador genómico es que hay que responder una pregunta clínica, porque si no el resultado no es tan informativo. ¿Nos ayudará a tomar una decisión más acertada?, si uno le dice a una persona su riesgo de recidiva en vez de 30% es 20%, eso no va a cambiar la decisión de que la paciente reciba quimioterapia o no, a menos que compruebe que la categoría de la paciente no se beneficie de la quimioterapia; porque es por eso que hay que definir las de bajo riesgo con límites bien estrechos.

Entonces, ¿qué tipo de información nos da?, nos da una variable continua o una dicotomía. Y, ¿cuál es el nivel de evidencia?, esto es un factor importante de evaluar. Cuán seguros estamos de que la paciente que está delante nuestro se comporta como las pacientes que validaron este estudio. Y finalmente, ¿cuán práctica es esta prueba?, esto es algo del pasado, porque todas estas pruebas pueden utilizarse en tejido incluido en parafina, que está fijado.

Commercially Available Genomic Classifiers	
Classifier	Tissue Required
• 70-gene Prognostic Index (MammaPrint)	Fresh/Frozen FPET*
• 21-Gene Recurrence Score (Oncotype DX)	FPET
• Breast Cancer Index:	FPET
• Two gene ratio (HOXB13/IL17BR) + Molecular Grade Index	
• Mammostrat	FPET
• PAM-50 Assay	FPET

* Initially Fresh/Frozen; more recently available in FPET

Cuadro 4



Cuadro 5

Habiendo hablado de la lógica de hacer el perfilado genómico y cómo se desarrollaron las pruebas; ¿cómo podemos ampliar el uso de estos clasificadores genómicos en otras cohortes?, y también, para tomar decisiones terapéuticas concretas. Hablemos un poco sobre la aplicabilidad en el contexto de ganglios positivos.

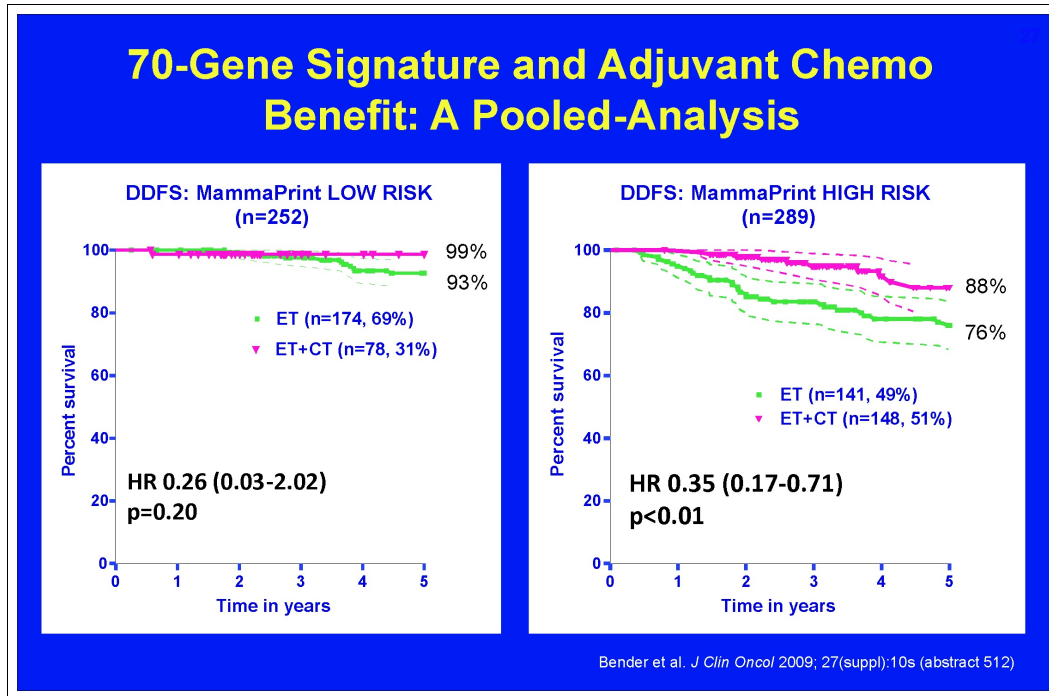
El primer estudio fue el SWOG 8814, muy similar al NSABP B-20 en el sentido de que en pacientes posmenopáusicas con ganglios positivos, comparó tamoxifeno solo *versus* tamoxifeno más quimioterapia. En resumen, se vio que la secuencial fue mejor que la concurrente y el grupo con quimioterapia anduvo mejor que el de tamoxifeno solo. Entonces, podemos volver a identificar bloques del estudio para evaluar la utilidad del puntaje de recurrencia en pacientes con ganglios positivos, RE+.

Se ha demostrado esencialmente lo mismo que antes que en el B-20. Para pacientes con bajo puntaje, menor que 18, los resultados fueron muy buenos en la sobrevida específica al cáncer de mama y no hubo diferencia significativa si se les daba tamoxifeno solo o tamoxifeno más quimioterapia. Con tamoxifeno solo la sobrevida libre de enfermedad a 10 años fue del

92%, con quimioterapia y tamoxifeno un 87%; o sea, no hubo beneficio. Tampoco hubo beneficio en el grupo intermedio pero, es difícil realmente saber dónde se inicia el beneficio. El beneficio se confirma en las pacientes con alto puntaje de recidiva, ya fuera darle tamoxifeno solo o tamoxifeno más quimioterapia.

También tenemos información sobre el impacto en el pronóstico de este puntaje en el estudio TransATAC, que fue una parte del estudio ATAC, que comparaba tamoxifeno con anastrozol y la combinación, que no anduvo tan bien y se abandonó. Tomando 1.300 pacientes del brazo de tamoxifeno no anastrozol pudieron evaluar el impacto de pronóstico de este puntaje.

En estos datos más modernos, que incluyen también inhibidores de aromatasa, desde aquel puntaje se tuvo un buen valor de pronóstico como antes, tanto en pacientes con ganglios negativos como positivos. El tema con las que tienen ganglios negativos es que la sobrevida libre de metástasis para las pacientes de bajo puntaje fue un 96%; o sea, sólo hubo un 4% de riesgo de recidiva en pacientes con ganglios negativos, tratadas solamente con hormonas. Pero aun para las pacientes con ganglios positivos, con cual-



Cuadro 6

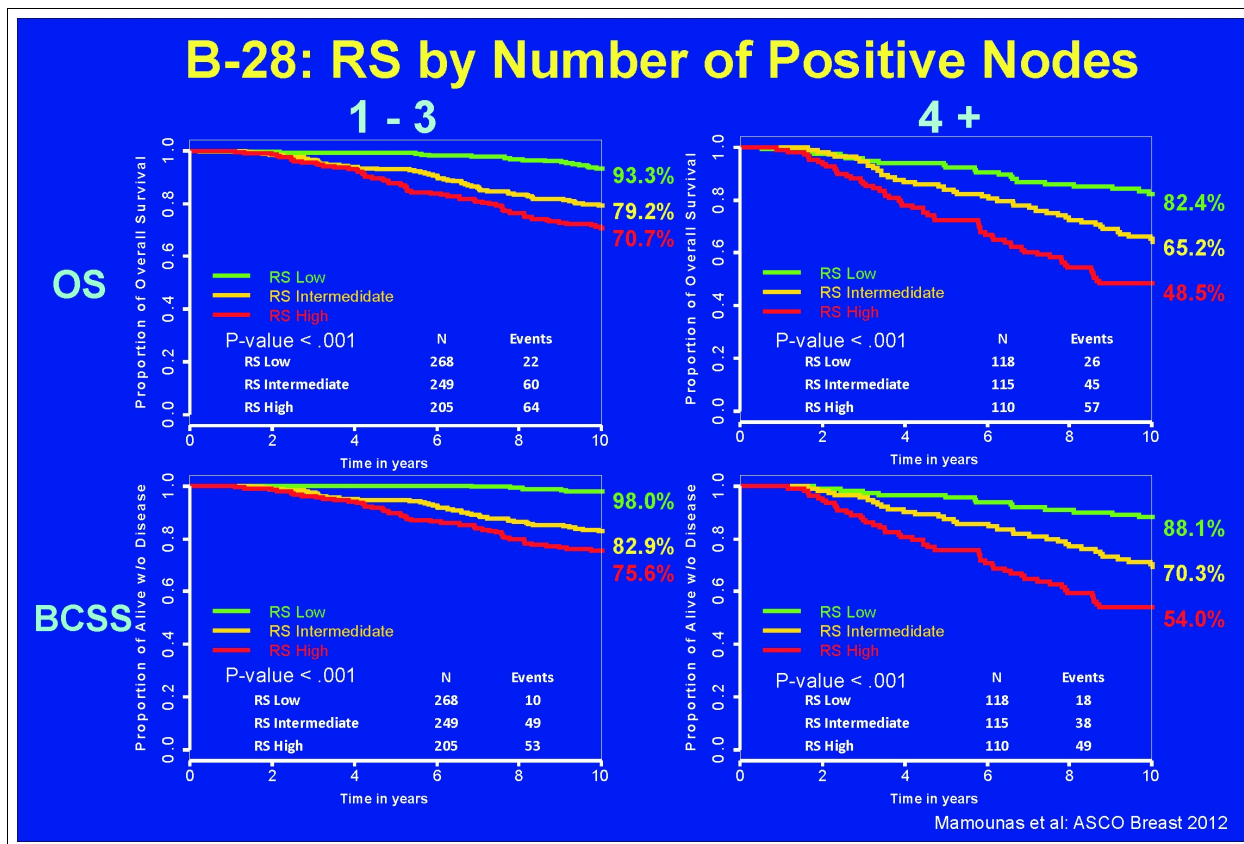
quier número de ganglios positivos, con bajo puntaje de recurrencia, tuvieron 83%, lo cual es mejor que en el grupo intermedio alto. Mirando el Cuadro 5 en cuanto a las curvas, para las pacientes con ganglios negativos, en todas las categorías del puntaje, va de menos de 5% en un extremo hasta más de 20% en el extremo alto. En pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, hay grupos que tienen un riesgo de menos del 10% y otros que tienen más de 40%. En pacientes con 4 ganglios o más positivos se observan grupos de 30% hasta 90% de riesgo de recidiva. Por eso, que es un factor de pronóstico muy importante, aparte del número de ganglios positivos, utilizar esta tasa de recurrencia.

También tenemos datos con la firma de 70 genes, en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, demostrando que, en cuanto a supervivencia libre de metástasis y general, esta firma genética distingue a las pacientes de alto y bajo riesgo. Más aún, aunque éste no era un estudio prospectivo, la administración de quimioterapia fue he-

cha por los investigadores o los clínicos a su discreción.

Se pudieron tomar pacientes que habían recibido quimioterapia o no, y aplicar esa prueba para ver si realmente las pacientes de buen riesgo andaban mejor que las de mal riesgo, tanto con quimioterapia como sin quimioterapia. O sea, que es una evidencia indirecta que el beneficio de la quimioterapia influye en las pacientes de bajo riesgo y es mejor para las de alto riesgo, pero sin el mismo nivel de evidencia que tendrían con un estudio prospectivo.

Hicieron un análisis combinado (Cuadro 6), donde tomaron todas las pacientes sobre las cuales tenían información con la firma de 70 genes, estudiando el riesgo de recidiva, si recibían terapia endocrina sola (en verde) o recibían endocrina más quimioterapia (en rojo). Cuando lo estudiaron vieron que no había un beneficio significativo de la quimioterapia en el grupo de bajo riesgo, pero sí en el de alto riesgo. Hay una diferencia numérica de por lo menos 6% y un



Cuadro 7

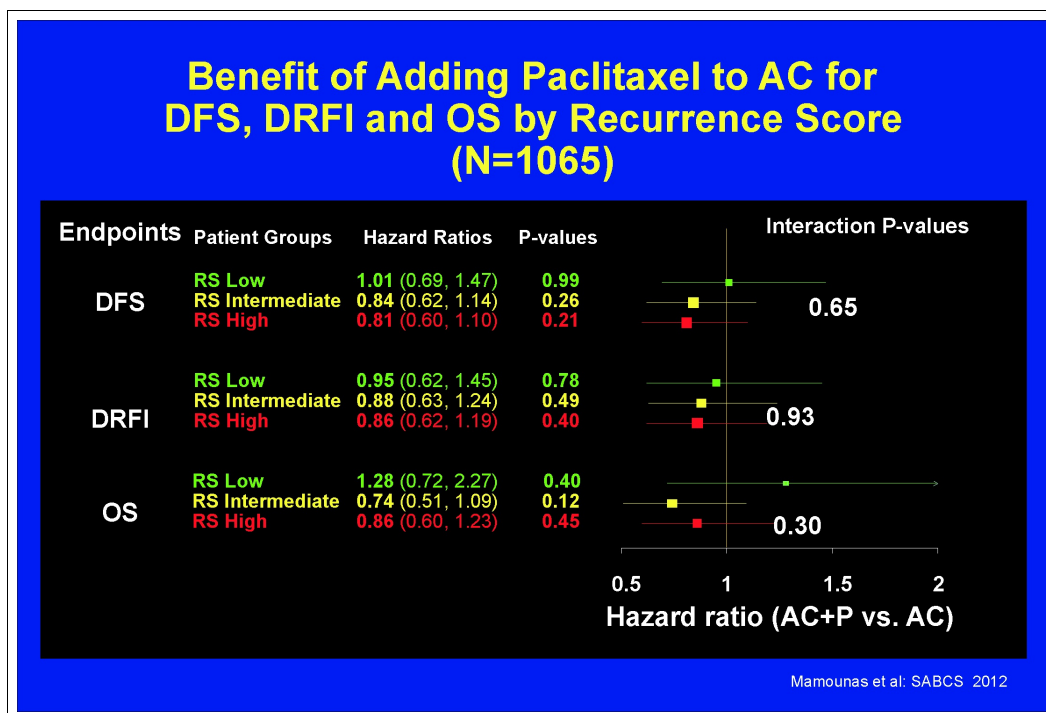
HR de 0,26, aunque el valor de $p=0,20$ no llega a la significación. Se tiene la sensación de que se benefició con quimioterapia, aun en el grupo de bajo riesgo. No se ve tan claro como en el caso anterior, pero la tendencia es similar.

Por supuesto que para aplicar perfilado genómico en pacientes con ganglios positivos tenemos que hacer un estudio *randomizado* para comprobar, más allá de la duda, que las pacientes con bajo riesgo de recidiva no se van a beneficiar con quimioterapia. Se trata del estudio RxPONDER de SWOG que emplea el puntaje de recurrencia de 21 genes para ver si las pacientes de bajo puntaje se benefician o no con la adición de quimioterapia adyuvante.

El esquema es complejo, pero básicamente para describirlo con sencillez, a las pacientes se les hace la prueba de 21 genes con 1 a 3 ganglios positivos, RE+. Si el puntaje es mayor que

25 reciben quimioterapia, si el puntaje es menor de 25 y las paciente aceptan, son *randomizadas* a terapia endocrina sola o terapia endocrina más quimioterapia. Este estudio nos va a dar la información definitiva de si hay beneficio de la quimioterapia con un puntaje menor de 25 o si sólo se limita al extremo superior de esta gama.

Además, el NSABP B-28 tuvo la oportunidad de mirar la tasa de recidiva en pacientes tratadas con quimioterapia y terapia endocrina. El alcance de la cuestión es distinto. Se quería evaluar el impacto del puntaje en el pronóstico de recurrencia. El punto final primario era en la recidiva local/regional, pero también en sobrevida libre de enfermedad, en intervalo libre de metástasis. Considerando el hecho de que las pacientes serían tratadas con quimioterapia, tratar de ver si el puntaje de recurrencia seguía siendo un valor de pronóstico después de aplicar quimio-



Cuadro 8

terapia y si predeciría el beneficio si se agregaba paclitaxel. El estudio B-28 *randomizó* más de 3.000 pacientes en la década del noventa, entre 4 ciclos de AC o 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de paclitaxel.

De las 3.000 pacientes, para resumir, se obtuvieron datos de 1.100 pacientes y se realizó el estudio genético en 1.065 pacientes; la mitad con AC y la otra mitad con AC seguido de paclitaxel.

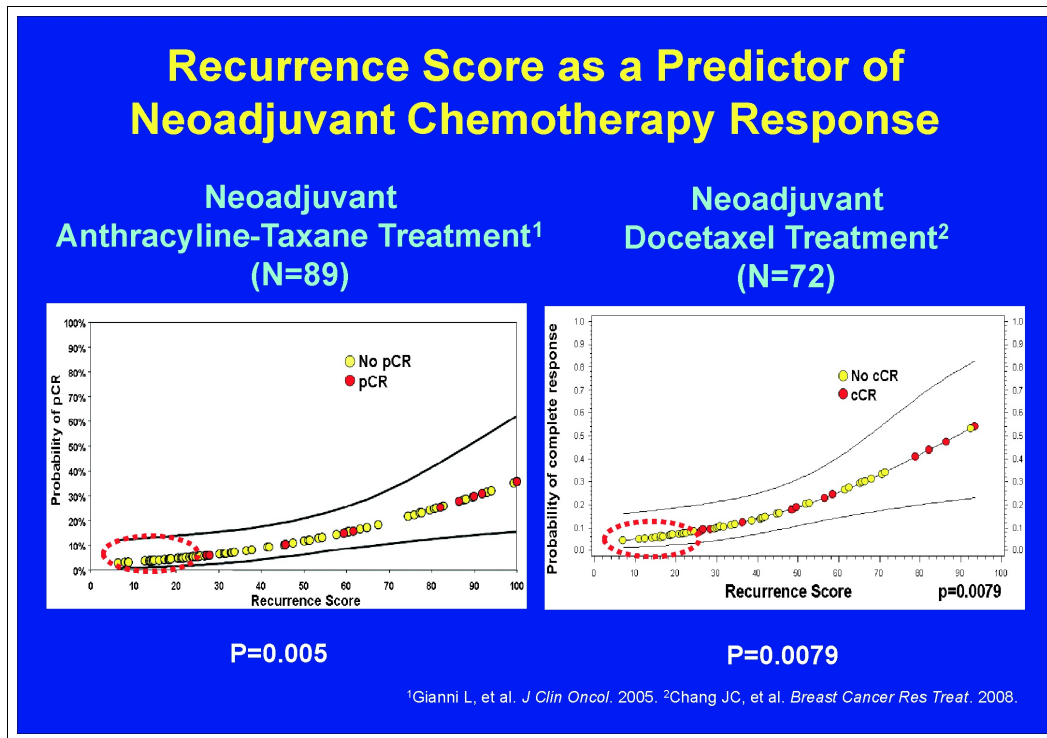
En el congreso de ASCO vimos que el puntaje de recurrencia sigue teniendo valor de pronóstico, aunque hayan recibido tamoxifeno durante 5 años y quimioterapia adyuvante. Para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global o sobrevida específica al cáncer, el puntaje de recurrencia es muy discriminatorio para su pronóstico.

Lo más importante es que cuando estudiamos el número de ganglios de 1 a 3 *versus* 4 o más positivos, se puede ver que el puntaje discrimina en ambos grupos (Cuadro 7). Es inte-

resante observar que para la sobrevida específica en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos que recibieron paclitaxel, tienen un valor de 98%; o sea, 2% deben morir de cáncer comparado con 25% si tienen un puntaje alto. Entonces, después de la quimioterapia la tasa de recurrencia sigue funcionando, y es bueno para pacientes aunque tengan más de 4 ganglios positivos.

Se hizo un análisis excluyendo de esta cohorte aquellas que tuvieran HER2 positivo, porque se quería ver si el impacto de pronóstico del puntaje genético no está impulsado por HER2. Al excluir a estas pacientes los resultados son similares, con muy buena discriminación en las pacientes HER2 negativas o equívocas, con puntaje de recurrencia que se divide entre las de bajo, mediano y alto riesgo.

Con relación al beneficio de la adición del paclitaxel al AC, es importante notar que al fijarnos en la cohorte total de 2.007 pacientes RE+, hubo una reducción significativa tanto en la sobrevida libre de enfermedad y en intervalo



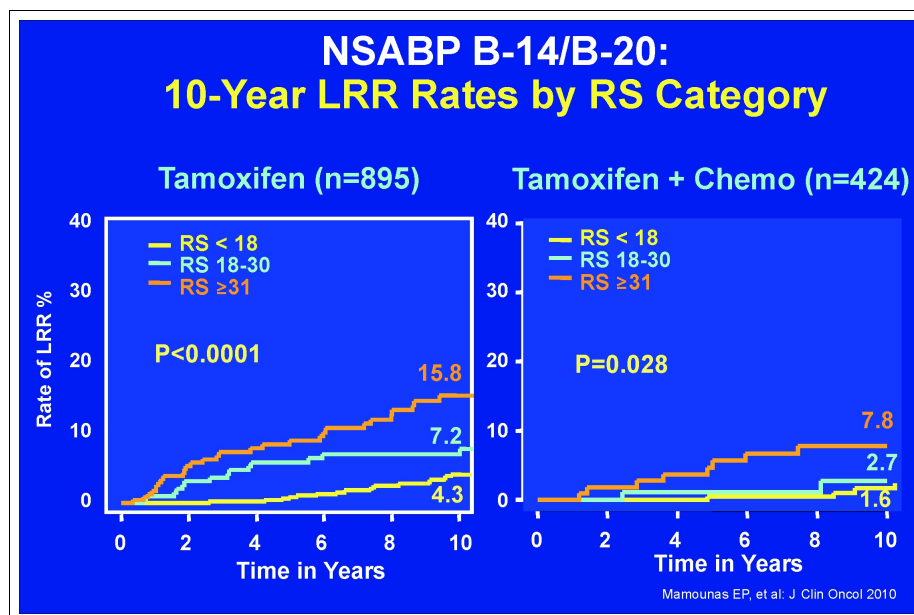
Cuadro 9

a distancia libre de recaídas de 0,86, con un valor "p" significativo. Lo mismo ocurre en una cohorte de 1.065 pacientes aunque el HR es similar, el valor de "p" no llega a la significación. Esto es porque no teníamos suficiente poder estadístico en las 1.065 pacientes para buscar diferencias significativas al agregar paclitaxel.

Con respecto al puntaje del perfilado genómico de la tasa de recurrencia no hubo interacción (Cuadro 8). No podemos decir con certidumbre que hay un beneficio de agregar paclitaxel en el grupo de alto y bajo riesgo, pero considerando el HR, se constata que para las pacientes de bajo puntaje el HR es casi 1 o más. Pero para el grupo intermedio o de alto valor, todas cayeron a la izquierda de la raya y había sugerencia de beneficio, pero todas cruzan el 1. Estadísticamente podemos decir que hay una tendencia simplemente, que se ve en el contexto de ganglios negativos y también en el de ganglios positivos. No es una evidencia definitiva, pero se puede decir que estas pacientes se pue-

den beneficiar de quimioterapia más paclitaxel. Veremos que pasa con el estudio TAILORx.

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos pueden ayudarnos a definir mejor el riesgo residual de recidiva y muerte en pacientes con ganglios positivos y RE+ tratadas con quimioterapia más terapia endocrina y que nos va a ayudar a individualizar la quimioterapia adyuvante; 8 ciclos de AC más paclitaxel a una paciente con bajo puntaje de recidiva. Entonces, éstas son las pacientes que pueden tratarse con ciclos más breves de quimioterapia, si uno considera que tiene que darles quimioterapia, y reservar la quimioterapia más agresiva para aquellas del grupo intermedio o alto. Además, se puede usar la información para seleccionar las pacientes para estudios futuros donde nuevos agentes podrían llegar a ser tóxicos. Por ejemplo, hay un estudio en Estados Unidos evaluando everolimus en pacientes con ganglios positivos de alto riesgo. Podemos utilizar esta información para seleccionar las pacientes de alto riesgo de recidiva.



Cuadro 10

Si podemos emplear el perfilado genómico para tomar decisiones de terapia adyuvante, ¿podemos hacer lo mismo para la terapia neoadyuvante? ¿Podemos utilizar esto para seleccionar mejor quiénes son candidatas para la terapia neoadyuvante?

Hay evidencias al mirar el puntaje de recurrencia y también el MammaPrint, que la expresión del puntaje se correlaciona con la posibilidad de lograr la respuesta clínica completa o patológica completa. El Cuadro 9 muestra datos del Dr. Gianni, sobre la tasa de respuesta patológica, que son los puntos rojos y ocurre sólo en las pacientes de alto riesgo o riesgo intermedio y no en las de bajo riesgo con puntaje inferior a 20. Lo mismo para la respuesta clínica completa del estudio de Chang, demostrando que no hay respondedoras completas cuando el puntaje de recurrencia es menor de 20.

También Yardley presentó un trabajo de terapia neoadyuvante utilizando ixabepilona y ciclofosfamida, estudio fase II. Evaluaron el puntaje de recurrencia como predicción de respuesta patológica completa. No hubo respuesta completa para las pacientes de bajo riesgo ni tam-

poco para las de riesgo intermedio, sino que todas las respuestas patológicas completas fueron para las pacientes de alto riesgo.

Del otro lado, como mostramos en el estudio B-14, el puntaje de recurrencia predice respuesta de la terapia endocrina. En un estudio de Akashi-Tanako sobre terapia neoadyuvante endocrina muestran que el puntaje de recurrencia puede predecir el beneficio de la hormonoterapia. Por ejemplo, pacientes con bajo puntaje tuvieron una respuesta clínica completa, el doble que las pacientes con riesgo intermedio o alto.

Lo que queda claro de estos estudios es que si usan el puntaje, el beneficio de la terapia hormonal es mayor cuando es riesgo bajo y el beneficio de la quimioterapia es mayor con alto riesgo, donde el beneficio de la hormonoterapia es descartable. Lo mismo se demostró con MammaPrint, donde no hubo respuesta patológica completa en las pacientes de bajo riesgo y prácticamente, todas las respuestas patológicas completas fueron en el grupo de alto riesgo.

En este momento Harry Bear del NSABP está realizando un estudio con otras instituciones de Estados Unidos, usando el puntaje de recu-

Multivariate Regression Analysis for LRR		
Variables	Subdistribution HR (95% CI)	P-value
RS¹	2.86 (1.54, 5.31)	<0.001
AC+P vs. AC	0.83 (0.53, 1.30)	0.42
Age =50 vs. <50	0.83 (0.51, 1.33)	0.43
≥4 + nodes vs. 1-3	2.08 (1.32, 3.27)	0.002
Mastectomy vs. Lumpectomy	0.82 (0.52, 1.28)	0.38
Tumor size (cm)²	1.26 (1.04, 1.53)	0.017

1. Rescaled with a range from 0 to 2.
2. An upper threshold was imposed at 5cm.

Mamounas et al. SSO 2013

Cuadro 11

rencia para ver si puede identificar quiénes se van a beneficiar más de terapia endocrina neoadyuvante *versus* la quimioterapia neoadyuvante. Si el puntaje es menor de 11, la paciente recibe tratamiento neoadyuvante hormonal. Son pacientes con tumores grandes que requieren achicamiento para preservación de la mama. Si el puntaje de recurrencia es mayor de 25, reciben quimioterapia neoadyuvante. Y si es intermedio, como en el TAILORx, las pacientes son *randomizadas* a terapia hormonal neoadyuvante o a quimioterapia neoadyuvante, tratando de averiguar para ese grupo de puntaje intermedio (11 a 25), cuál sería la mejor manera de disminuir el estadio para lograr una buena conservación de la mama. Es un estudio importante y va a ser importante ver sus resultados.

Finalmente, un área importante como aplicación del perfilado genómico, es para predecir el riesgo de recidiva local/regional. Normalmente los perfiles moleculares nos dan el riesgo de recurrencia a distancia, pero las pacientes que tienen recidiva local/regional también tienen alto riesgo de tener enfermedad a distancia. Entonces, sería lógico pensar que si se puede predecir

el riesgo a distancia, también se puede predecir el riesgo local.

Publicamos un trabajo en el 2010, remontrándonos a la experiencia con el puntaje de recurrencia de 21 genes, para ver si también se puede predecir el riesgo de recidiva local/regional. Se observó que en las pacientes tratadas con tamoxifeno se veía una clara discriminación entre puntaje alto, mediano y bajo. Es interesante que aun cuando lo estudiamos en pacientes tratadas con tamoxifeno más quimioterapia, vimos una discriminación similar, aunque las curvas se cruzan, pero hay cinco veces más aumento de recidiva local/regional en las pacientes de alto riesgo. Quiere decir que si esto es cierto, para el contexto de ganglios negativos, que tiene implicaciones para radioterapia, ¿qué pasa si evaluamos esto en pacientes con ganglios positivos?, para ver si identificamos subgrupos de pacientes con ganglios positivos que necesitan o no radioterapia posmastectomía (Cuadro 10).

Éste es el tercer componente. El objetivo principal del estudio B-28 que hicimos fue fijarnos en el puntaje de recurrencia y la recidiva local/regional, para ver si hay una asociación en-

tre el puntaje y el riesgo de recidiva local/regional e identificar pacientes, aunque fueron tratadas con quimioterapia y hormonoterapia para predecir su riesgo y potencialmente seleccionarlas para usar radioterapia posoperatoria.

Conforme a los resultados que fueron presentados al comienzo de este año, vimos la clara discriminación. Las pacientes con bajo puntaje tenían menos riesgo que aquellas que tenían puntaje intermedio o alto. En el análisis multivariado el puntaje de recurrencia es el factor de predicción más importante, y también el número de ganglios positivos y el tamaño del tumor. Luego estudiamos en las pacientes que tenían 1 a 3 ganglios o 4 ganglios o más positivos.

En el Cuadro 11 se muestran las pacientes que tenían 1 a 3 ganglios positivos. En general, en las que tenían bajo riesgo de recidiva, hay una discriminación igual de 3,2%, 5,1% y 7,9%, pero sin significación estadística. Pero para pacientes con 4 ganglios positivos o más, la sorpresa es que las que tenían bajo puntaje, tenían muy bajo riesgo de recidiva local, tan bajo como pacientes de 1 a 3 ganglios. Entonces, en vez de identificar subgrupos en las pacientes de 1 a 3 ganglios que requieren radioterapia, es importante identificar aquellas que tienen 4 ganglios o más, que no requieren radioterapia porque su riesgo de recidiva es bajo.

Considerando pacientes con mastectomía con 1 a 3 ganglios o 4 ganglios o más ganglios, tendremos el mismo patrón. Esto también es cierto cuando estudiamos pacientes de bajo riesgo con tumorectomía y radioterapia, con 1 a 3

ganglios positivos y para las que tienen 4 ganglios o más, cuando tienen el puntaje bajo. El riesgo es mayor para las que tienen el puntaje de recidiva mediano o alto. Todas recibieron radioterapia, pero ninguna a los ganglios regionales. Potencialmente esto puede usarse para seleccionar la mejor radioterapia, más extensa o la tradicional.

Las implicaciones clínicas son que estos hallazgos pueden ayudar a seleccionar las pacientes para radioterapia posmastectomía de la pared torácica y regional, y la radioterapia regional poscuadrantectomía.

En resumen, el perfilado genético es una herramienta útil para el manejo del cáncer precoz. Tenemos varios clasificadores genómicos comerciales que predicen el riesgo de recidiva a distancia en pacientes con ganglios negativos y positivos, tratadas con hormonoterapia sola o con hormonoterapia más quimioterapia. Algunos clasificadores también predicen el beneficio de la quimioterapia en pacientes con ganglios positivos y negativos, pero con variado grado de evidencia.

El perfilado genómico puede usarse para predecir el beneficio de quimioterapia neoadyuvante y de terapia endocrina neoadyuvante, dependiendo del perfil. El perfilado genómico además predice el riesgo de recidiva local/regional después de terapia endocrina sola y después de quimioterapia más terapia endocrina, y puede ayudar a individualizar la necesidad de radioterapia regional.

Muchas gracias por su atención..