

# Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes en la indicación de tratamiento sistémico adyuvante: nuestra experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires

*María Florencia Calvo,\* María Noel Hernández,\* Ana Clara Valerio,\* Carola Allemand,\* Francisco Corrao,\* Roberto Orti,\*\*\*\* María Florencia Ilzarbe,\* Liliana Zamora,\* María Cecilia Riggi,\*\*\*\* Pablo Pérez Mesa,\* Rosa Garrido,\* Agustina Weissberg,\*\* Alejandra Wernicke,\* Claudio Lorusso\**

## RESUMEN

### Introducción

Las plataformas genómicas han tomado gran relevancia como factores pronósticos y predictivos para definir tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Su uso permitiría discriminar un subgrupo de pacientes en quienes la indicación de quimioterapia podría ofrecer más morbilidad que verdadero beneficio.

### Objetivos

Describir las características de las pacientes en quienes se utilizó la plataforma *Oncotype DX*® y evaluar el impacto del Score de Recurrencia (*Recurrence Score*) como herramienta de decisión para la indicación de adyuvancia.

\* Unidad de Mastología, Servicio de Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires

\*\* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires

\*\*\*Servicio de Ginecología, Hospital Italiano de San Justo

Correo electrónico de contacto: maria.calvo@hospitalitaliano.org.ar

## Material y método

Se consideraron pacientes operadas entre 2013 y 2017 en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, con diagnóstico de carcinoma invasor primario de mama de subtipo Luminal A o B, HER2NEU negativas. Se seleccionaron los casos en los que se solicitó *Oncotype DX*<sup>®</sup> y se describieron sus características clínicas e histológicas.

## Resultados

Se utilizó *Oncotype DX*<sup>®</sup> en 47 pacientes con cáncer de mama invasor. En el 48,9% se obtuvo un *Recurrence Score* de riesgo bajo, en el 40,4% de riesgo intermedio y en el 10,6% de riesgo alto.

En 22 casos (46,8%) consideramos que hubo un cambio de conducta en la indicación de adyuvancia.

## Conclusiones

En nuestra experiencia, hemos visto que la plataforma genómica *Oncotype DX*<sup>®</sup> sería una herramienta útil para definir tratamiento adyuvante en tumores de tipo Luminal, HER2NEU negativo.

## Palabras clave

Cáncer de mama. *Oncotype DX*<sup>®</sup>. *Recurrence Score*. Plataformas genómicas. Luminal.

## SUMMARY

### Introduction

Over the past decade, gene expression assays have become relevant prognostic factors for guiding clinical decision-making in patients with breast cancer. Their use allows to discriminate which patients are most likely to benefit from chemotherapy in the adjuvant setting, avoiding unnecessary toxicity.

## Objectives

To describe the clinical and pathologic characteristics of patients in whom *Oncotype DX*<sup>®</sup> was used as a prognostic factor and assess the impact of the Recurrence Score on clinical decision-making.

## Materials and method

Patients who underwent surgery at the Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina, between 2013 and 2017 for Estrogen-Receptor positive (ER+), HER2NEU negative primary breast cancer were considered eligible.

We evaluated the cases in which *Oncotype DX*<sup>®</sup> was ordered and described the clinical and pathologic characteristics, as well as whether Recurrence Score (RS) modified the prescription of adjuvant therapy.

## Results

*Oncotype DX*<sup>®</sup> was performed in 47 patients. The distribution of patients according to RS was as follows: low risk RS 48,9%, intermediate risk 40,4% and high risk 10,6%.

We considered that adjuvant therapy decision was modified after RS in 22 patients (46,8%).

## Conclusions

*Oncotype DX*<sup>®</sup> and its resulting Recurrence Score appear to be a clinically useful tool for decision-making in the adjuvant setting for patients with ER+, HER2NEU negative breast cancer.

## Key words

Breast cancer. *Oncotype DX*<sup>®</sup>. Recurrence Score. Gene-expression profiling. Luminal.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos años, el análisis genómico y molecular ha adquirido un rol de gran relevancia en el tratamiento de las pacientes con carcinoma invasor primario de la mama. Se han desarrollado múltiples ensayos moleculares que permiten la evaluación de la expresión génica y transcriptómica tumoral, lo cual permite estratificarlos según su riesgo clínico y así ajustar el tratamiento. En varias publicaciones se ha intentado establecer la validez de dichos ensayos como factores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama. También se intenta identificar cuáles podrían, además, comportarse como factores predictivos de respuesta a tratamiento. Se estima que, en la actualidad, hasta el 60% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio inicial recibirán algún esquema de quimioterapia adyuvante, pero solamente entre el 2 y el 10% de ellas obtendría real beneficio en sobrevida.<sup>1, 2</sup>

En este contexto, surgen las plataformas genómicas, las cuales permitieron mejorar la comprensión de la heterogeneidad de los diferentes tipos de cáncer de mama. A su vez, muchas han demostrado su validez (retrospectiva y prospectivamente) como herramientas para la identificación de pacientes que serían probables beneficiarias de tratamiento quimioterápico.<sup>2</sup> Por medio de la evaluación de la expresión génica tumoral, nos encontramos en condiciones de intentar ajustar el tratamiento adyuvante al riesgo real de recaída de cada paciente en particular. Esto, a su vez, ofrece la ventaja de evitar la exposición de una gran proporción de pacientes a toxicidad y complicaciones potenciales indeseadas, como aquellas que podrían asociarse a una quimioterapia innecesaria.

Actualmente, varias plataformas genómicas ya se encuentran incorporadas en algoritmos y conductas de seguimiento y tratamiento del cáncer de mama y están avaladas para la estratificación de riesgo. Específicamente, el *Oncotype DX*<sup>®</sup> evalúa 21 genes (16 de ellos genes asociados al tumor y 5 de control), los cuales fueron seleccionados de un pool de 250 genes por su correlación directa con sobrevida en varios ensayos clínicos.<sup>3</sup> Mediante un algoritmo matemático, permite el cálculo de un índice pronóstico con un rango de 0 a 100 (*Recurrence Score* o *RS*), el cual proyectaría en forma teórica el riesgo de metástasis a distancia a 10 años. De esta manera, permite estratificar a las pacientes en 3 grupos diferentes basados en el valor de *RS* y el probable riesgo de recaída. Se ha demostrado que las pacientes con riesgo alto (*RS* mayor a 31) según este índice obtendrían claro beneficio de la quimioterapia, mientras que las de riesgo bajo (*RS* menor a 18) obtendrían un beneficio despreciable o nulo. Resta definir la mejor conducta en las pacientes de riesgo intermedio (*RS* entre 18 y 31) para las cuales aún se aguarda el resultado de estudios de validación prospectiva y seguimiento. Al día de hoy, se encuentran en desarrollo múltiples estu-

dios prospectivos que evalúan el comportamiento pronóstico y predictivo de esta plataforma, algunos de los cuales ya han sido parcialmente publicados.<sup>4</sup> La mayor dificultad que enfrentamos en nuestro medio al intentar utilizar esta plataforma es la económica, dada la limitada cobertura para su indicación.

## OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo es evaluar el impacto de la utilización del *Recurrence Score* como factor pronóstico sobre la indicación de tratamiento sistémico adyuvante en pacientes con tumores luminales, objetivándolo a través de la tasa de cambio de conducta.

A su vez, el objetivo secundario consistió en describir las características clínicas y patológicas de la población de pacientes en quienes se solicitó dicho estudio.

## MATERIAL Y MÉTODO

El presente es un trabajo de tipo observacional descriptivo, desarrollado en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre los años 2013 y 2017. Se consideraron elegibles todas las pacientes operadas durante ese período que presentaran expresión de receptores hormonales (tumores de inmunofenotipo Luminal) sin sobreexpresión del oncogén HER2NEU. La expresividad de receptores hormonales fue evaluada mediante inmunohistoquímica automatizada y cuantificación según Score de Allred (intensidad + proporción). El estatus de HER2NEU fue evaluado mediante inmunohistoquímica automatizada y, en caso de resultado equívoco, fue confirmado mediante *Fluorescent in situ hybridization* (FISH) o *Silver in situ hybridization* (SISH). El índice de proliferación Ki67 fue tomado como parámetro para subdividir en inmunofenotipos Luminal A y B, evaluado promediando 3 campos. Los tumores se consideraron Luminal A si el índice resultaba menor o igual a 14%. Se incluyeron en este trabajo todas las pacientes de dicha población en quienes fue solicitada la plataforma genómica *Oncotype DX*®.

Los datos clínicos y patológicos se obtuvieron a partir de la Historia Clínica Electrónica (HCE) institucional. Todas las pacientes fueron presentadas en el Comité de Tumores semanal de la Unidad de Mastología.

Para poder evaluar la magnitud del cambio de conducta, el tratamiento se definió inicialmente en todos los casos enmascarando el resultado de *Recurrence Score* y luego se reformuló al develarlo, documentando en el mismo momento si existió un cambio de conducta en la indicación. En todos los casos, se ejecutó la conducta que fue determinada luego de la

**Tabla I. Características demográficas e histopatológicas**

Edad	N	%
30-39	8	17,0
40-49	10	21,3
50-59	11	23,4
60-69	14	29,8
>70	4	8,5
Tamaño Tumoral	N	%
< 10 mm	9	19,1
10-19 mm	28	59,6
> 20 mm	10	21,3
Estatus Menopáusico	N	%
Pre	20	42,6
Post	27	57,4
Tipo Histológico	N	%
Ductal (nos)	29	61,7
Lobulillar	6	12,8
Ducto-Lobulillar	8	17,0
Otros	4	8,5
Grado Histológico	N	%
1	1	2,1
2	33	70,2
3	13	27,7
Estado Axilar	N	%
N0	40	85,1
N1 (mic)	4	8,5
N1 (1-3)	3	6,4
Ki 67	N	%
Menor a 14%	4	8,5
Mayor o igual a 14%	43	91,5

plataforma. En el caso de las pacientes con resultado de RS intermedio, se consensuó el tratamiento según factores pronósticos tradicionales y con la paciente.

## RESULTADOS

Entre enero 2013 y mayo 2017 fueron operadas 1.231 pacientes en nuestro servicio. De estas pacientes, 914 (74,2%) presentaron tumores con expresión de receptores hormonales, según inmunohistoquímica o técnicas de biología molecular (si correspondiera), y de estas 863 no sobreexpresaban HER2NEU. En este grupo de pacientes, hubo 643 (74,5%) con axila negativa.

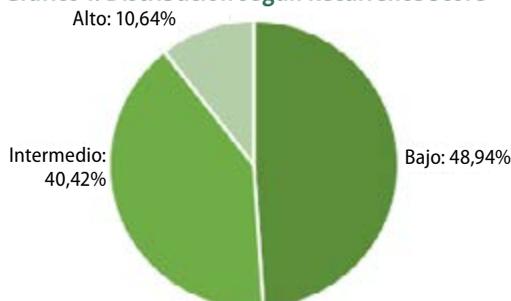
Del total de pacientes elegibles, se solicitó la plataforma *Oncotype DX*® en 47 pacientes. Las características clínicas e histopatológicas de estas pacientes se encuentran descriptas en la Tabla I.

La distribución de resultados de *Oncotype* basada en la clasificación de *Recurrence Score* fue la siguiente: el 48,94% obtuvo un RS bajo (23 pacientes), el 40,42% obtuvo un RS intermedio (19 pacientes) y solo el 10,64% obtuvo un RS alto (5 pacientes). Esto se puede objetivar en el Gráfico 1.

A las pacientes con RS bajo se les ofreció hormonoterapia y a las pacientes con RS alto se les propuso quimioterapia, según lo consensuado en guías internacionales y normas de práctica institucionales. Con respecto a las pacientes con RS en rango intermedio, el consenso basado en la evidencia disponible hasta la actualidad fue ofrecer quimioterapia sobre la base de factores pronósticos tradicionales y con un RS mayor a 24.<sup>4</sup>

De acuerdo con nuestros registros, se consideró que en 22 casos (46,81%) hubo un cambio de conducta en la indicación de tratamiento adyuvante luego del uso del *Oncotype DX*®. De todas las pacientes en quienes hubo cambio de conducta, en 7 casos (14,89%) se indicó quimioterapia; en el resto, la conducta fue la indicación exclusiva de hormonoterapia. En los Gráficos 2 y 3 se puede objetivar la magnitud de cambio de conducta expresada en porcentajes y la discriminación según la conducta definitiva (quimioterapia *versus* no quimioterapia).

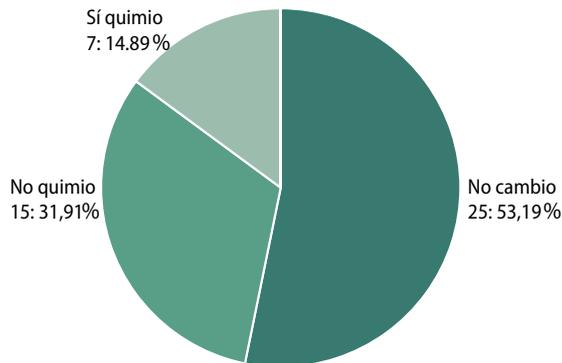
**Gráfico 1. Distribución según Recurrence Score®**



**Gráfico 2. Cambio de conducta luego de Oncotype DX®**

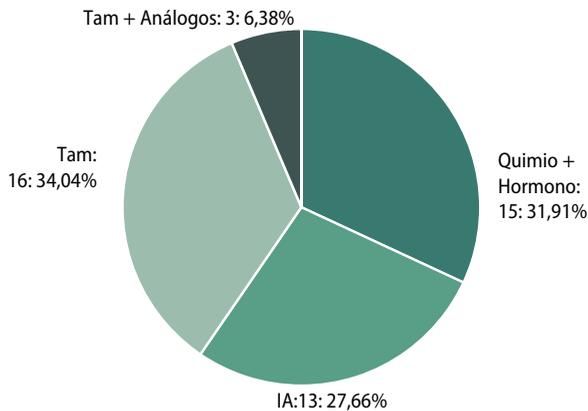


Gráfico 3. Tipo de cambio de conducta



Como resultado, 15 de las 47 pacientes hicieron adyuvancia con quimioterapia y hormonoterapia (31,91%). Las restantes 32 pacientes se encuentran realizando tratamiento con endocrinoterapia: 13 pacientes están tomando inhibidores de aromatasa, 16 pacientes se encuentran en tratamiento con tamoxifeno y 3 pacientes reciben tamoxifeno más análogos de LHRH (goserelin). La distribución de tratamientos resultante se encuentra descrita en el Gráfico 4.

Gráfico 4. Tratamiento sistémico adyuvante



Se incluyeron 7 pacientes con axila positiva, de las cuales 4 tenían micrometástasis del ganglio centinela y 3 macrometástasis. Además, a dos se les practicó linfadenectomía axilar, sin presencia de otros ganglios no centinela positivos. De las 3 pacientes con macrometástasis, dos completaron quimioterapia con antraciclina y una solo hizo tratamiento hormonal sobre la base del *Recurrence Score* (5).

Hasta el día de hoy no se han registrado eventos (recaídas locales, a distancia ni muertes específicas por cáncer de mama) en la población estudiada, con una mediana de seguimiento de 10,8 meses (1-54).

## DISCUSIÓN

El uso de tratamiento sistémico adyuvante ha reducido significativamente la mortalidad por cáncer de mama. Sin embargo, aún en condiciones óptimas de disponibilidad terapéutica, muchas pacientes no reciben el tratamiento más adecuado a sus necesidades, lo cual resulta en que algunas pacientes son sobre-tratadas (recibiendo citotóxicos de los cuales no obtendrán beneficio) y otras, por consecuencia, sub-tratadas. Esto resalta la importancia de la obtención de biomarcadores que ofrezcan la oportunidad de estratificar a las pacientes para poder indicar tratamientos con gran precisión.<sup>6</sup>

Hasta hace 10 años, la selección de tratamiento adyuvante se basaba primariamente en factores clínicos y patológicos tradicionales anatómicos o biológicos determinados por inmunohistoquímica. Con excepción del rol predictivo del receptor estrogénico o del estatus *HER2NEU* para respuesta a endocrinoterapia y terapias anti-HER, hasta el momento no se ha

descripto ningún factor específico que pueda predecir respuesta a tratamiento quimioterápico.<sup>7</sup>

El *Recurrence Score* derivado de la plataforma genómica *Oncotype DX*<sup>®</sup> ofrecería una herramienta concreta para la estratificación de pacientes sobre la base de su riesgo de recurrencia. El score ha sido validado clínicamente mediante estudios retrospectivos y prospectivos. Los estudios de validación retrospectiva se basaron en el NSABP B-14 y el NSABP B-20, los cuales evaluaron y siguieron a largo plazo a pacientes tratadas con tamoxifeno *versus* tamoxifeno más quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoruracilo (CMF).<sup>8, 9, 10</sup>

En la literatura publicada, se describe un impacto variable del uso del *Recurrence Score* sobre la indicación de tratamiento sistémico adyuvante. Este rango es variable y se ha observado un cambio de conducta de entre un 27% y un 74% dependiendo de las series que sean tomadas en consideración, las guías de tratamiento adyuvante más habitualmente consultadas en cada población y también la disponibilidad de realizar el estudio genómico.<sup>11, 12, 13</sup> Se aguarda aún la publicación de resultados de estudios de validación prospectiva en pacientes con axila positiva para poder ampliar el espectro de utilidad del *Recurrence Score*. Sin embargo, basándose en estudios de validación retrospectiva, varios grupos ya han publicado reportes de cambio de conducta en pacientes con axila positiva (1-3 ganglios) y se ha informado hasta un 51% de cambio de conducta según *Recurrence Score*, permitiendo hasta en un 33% de las pacientes evitar la indicación de quimioterapia potencialmente no beneficiosa.<sup>14, 15</sup>

En nuestra serie hemos descripto una tasa de cambio de conducta de aproximadamente el 48%, con una reducción significativa de la indicación de quimioterapia. Nuestra tasa de cambio de conducta se encuentra en concordancia con lo reportado en la literatura, aunque en el extremo superior, lo cual probablemente pueda atribuirse a un sesgo de selección. Como puede apreciarse en la Tabla I, la mayoría de los casos incluidos en nuestra población de estudio fueron pacientes con tumores de inmunofenotipo Luminal B-like, estratificadas según Ki 67. Esta distribución probablemente represente uno de los motivos por los cuales la tasa de cambio de conducta sea ligeramente superior a lo publicado en la literatura, dado que las pacientes de menor riesgo teórico (Luminal-A-like por inmunohistoquímica) frecuentemente no tienen acceso a realizar la plataforma por motivos de cobertura en salud.

El hecho de que, hasta la fecha, no se hayan registrado eventos puede atribuirse a varios motivos, entre ellos el tiempo corto de seguimiento, sumado a que las recaídas en pacientes con tumores de tipo Luminal habitualmente se diagnostican luego de los 5-10 años de seguimiento. En la actualidad, en tumores luminales, gracias a la hormonoterapia y

las demás terapias sistémicas, la tasa de eventos se ha reducido significativamente. Es por esto también que seguramente sea necesario aumentar el tiempo de seguimiento y ampliar la población hasta poder documentarlos.

## CONCLUSIONES

En nuestra población, el uso de la plataforma genómica *Oncotype DX*® y su consecuente *Recurrence Score* resultó en una tasa clínicamente significativa de cambio de conducta y se reveló como un factor decisivo para la indicación de adyuvancia en pacientes con receptores hormonales positivos y HER2NEU negativo.

Resta aguardar la publicación de resultados de estudios de validación prospectiva para poder delinear mejor el manejo de pacientes con resultados de RS en rango intermedio y axila positiva.

## REFERENCIAS

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on Recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
2. Ribnikar D, Cardoso F. Tailoring Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Based on Tumor Biology or Tumor Burden? 2016 ASCP Educational Book (www.asco.org).
3. Paik S *et al.* A multigene assay to predict Recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-26.
4. Sparano J, Sledge G *et al.* Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (21): 2005-2014.
5. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S *et al.* ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v8-v30.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Breast Cancer) v 2.2016.
7. Foukakis T, Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. 2016. UpToDate (last update May 26, 2016).
8. Markopoulos C, Masetti R *et al.* Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information? *European Journal of Surgical Oncology* 2016, doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.012.
9. Mamounas E, Wolmark N. Association Between the 21-Gene Recurrence Score Assay and Risk of Locoregional Recurrence in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-14 and NSABP B-20. *Journal Clin Oncol* 2010; 28 (10): 1677-1683.
10. Pelorosso F, Mc Lean I *et al.* Comparación de la estratificación de riesgo de recurrencia de cáncer de mama con Score IHC4+C y Score de Recurrencia de 21 genes. Estudio retrospectivo de evaluación de impacto teórico en toma de decisión. *Rev Arg Mastología* 2015; 34 (125): 41-51.
11. Lo S, Albain K, *et al.* Prospective Multicenter Study of the Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay on Medical Oncologist and Patient Adjuvant Breast Cancer Treatment Selection. *J Clin Oncol* 2010; 28 (10): 1671-1676.
12. Enewold L, Geiger A. *Oncotype DX* assay and breast cancer in the United States: usage and concordance with chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 151: 149-156.

13. Partin J, Mamounas E. Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Compared With Standard Clinicopathologic Guidelines in Adjuvant Therapy Selection for Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3399-3406.
14. Oratz R, Broder M *et al.* Physician Survey of the Effect of the 21-Gene Recurrence Score Assay Results of Treatment Recommendations for Patients With Lymph Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2011; 7 (2): 94-100.
15. Albanell J, Lluch A *et al.* Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factor on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Annals of Oncology* 2011, doi: 10.1093/annonc/mdr278.
16. Petracci F, Loza J, Coló F, Chacón R. Evaluación prospectiva de pacientes testeadas con *Oncotype DX*® en Cáncer de Mama Temprano RE+/RP+/HER2- en el Instituto Alexander Fleming. *Revista Argentina de Mastología* 2016; 36 (127): 90-102.

## DEBATE

Dr. Coló: Felicidades, doctora Calvo. Queda a consideración la presentación del trabajo del Hospital Italiano.

Dr. Cortese: Muy bueno el trabajo, muy interesante. Dos consideraciones. Es verdad que generalmente el *Oncotype* lo podemos pedir por unas pocas coberturas, cuando tenemos el Ki por arriba de catorce. Justo en la mitad del reclutamiento de ustedes, tuvieron una suerte de migración molecular si se quiere, porque el Ki en el Luminal B pasó de catorce a veinte. Probablemente, a ustedes les pasó que tenían la población de Ki entre catorce y veinte, el *Oncotype* vino bien y entonces pudieron tratar más adecuadamente a las pacientes. Lo que pasa muchas veces en la práctica cotidiana es que nosotros pedimos el *Oncotype* cuando tenemos un Ki arriba de catorce y con algún factor histológico dudoso, como puede ser invasión perineural o linfovascular. ¿Qué proporción tuvieron ustedes de ese compromiso histológico versus el molecular? Y ¿estuvieron un poquito influenciados más por lo histológico o por lo molecular en esas pacientes medio *border*?

Dra. Calvo: ¿Para pedir el *Oncotype*?

Dr. Cortese: O en migrar la conducta.

Dra. Calvo: No, la conducta solamente tuvimos que consensuarla con los factores tradicionales pronósticos cuando el resultado del *Oncotype* estuviera en rango intermedio. Siempre respetamos el resultado del *Oncotype* en las pacientes que dieron bajo riesgo. No se hizo quimio. Incluso se muestra una paciente de 36 años con una macrometástasis en la axila que tuvo un RS de 5, y a esa paciente no se le hizo quimioterapia. Cuando se tomó la decisión de incluir la plataforma, siempre se hizo. De hecho en el SWOG-8814, que es el que evaluó retrospectivamente la validación en pacientes con axila positiva, se ve claramente en la curva que parecerían tener realmente poco beneficio las pacientes con axila positiva que están dentro de un rango de bajo riesgo de *Oncotype*; y todas las que fueron alto riesgo hicieron quimioterapia. El tema fueron las pacientes que cayeron en el medio. En esas pacientes a lo que más se le prestó atención fue a los factores tradicionales, o sea si tenían un grado histológico 3, si tenían obviamente una

metástasis. Había dos pacientes en rango intermedio que tenían una macrometástasis de axila con el resto de la axila negativa; una, de hecho, fue un centinela positivo en diferido; o sea que a esa paciente incluso no se le hizo el vaciamiento axilar, porque además se incluyó en lo que serían los estándares de ACOSOG, entonces, a esa paciente, una señora de más de sesenta años con factores pronósticos favorables, directamente no se le completó el vaciamiento tampoco. En el resto de las pacientes, se consensuó con ellas y se intentó acercar el tratamiento usando los nomogramas que existen, como puede ser Adjuvant! Online, y tratar de explicarles el beneficio que podrían obtener. Pero, en realidad, una vez que teníamos la plataforma tratamos de hacer –e hicimos– lo que la plataforma sugería.

**Dr. Cortese:** Pero había un porcentaje al que no lo variaron sobre la base de la plataforma.

**Dra. Calvo:** Porque algunas pacientes –por ejemplo, las Luminal B en las cuales había uno o dos factores tradicionales de mal pronóstico: tenían un Ki 67 de 60%, tenían un grado III– directamente hicieron quimioterapia aunque tuviesen un *Oncotype* en rango intermedio. En esos casos, nos sujetamos un poco más a los factores tradicionales.

**Dr. Poet:** Muy bueno el trabajo. Yo quería hacerte dos preguntas ¿Qué valores luminales de Ki manejaron? Lo segundo es, aún sabiendo que son muy pocos casos, ¿se puede comparar el cambio de conducta entre luminales A y B; tienen una diferencia significativa o no?

**Dra. Calvo:** Desde el punto de vista del punto de corte de Ki, usamos 14. Cuando empezamos a hacer el trabajo, empezamos con 14 porque en ese momento era lo consensuado. En todas las pacientes más o menos –muy groseramente de lo que recuerdo de la base de datos– el Ki rondaba promedio entre los 25, 30 y 35; ese sería el número de mayor frecuencia. Había pacientes de 60%,

55%, pero eran los extremos de la curva. Si uno pensara en una especie de distribución normal, la mayoría de las pacientes tenían entre un 30% y un 40% de Ki-67. Había gente en el extremo superior y había gente por debajo de 14. No eran la mayoría. Entre las pacientes a las que después el *Oncotype* les dio de alto riesgo, tuvimos dos pacientes que eran Luminal A con Ki menor a 14: una dio un *Oncotype* del 43% y otra del 45%. Esas hicieron quimioterapia. Respondiendo a la otra pregunta, en general hubo un mayor cambio de conducta en las pacientes que fueron Luminal B, pero también la realidad es que hay mayor cantidad de pacientes Luminal B incluidas en el estudio. Creo que solamente tuvimos 7 o 6 pacientes Luminal A, y la mayoría de las pacientes que reclutamos en este último año –que fue cuando más disponibilidad tuvimos también porque empezó a ampliarse más la cobertura de las obras sociales– fueron casi todas Luminal B. El cambio de conducta fue mayor en esa población por una cuestión de disponibilidad del estudio, y a eso me refería cuando mencionaba lo del sesgo de selección.

**Dr. Dávalos Michel:** Muy interesante el trabajo. Quisiera hacerle dos preguntas. Una, si el único factor molecular que utilizaron fue el Ki-67 o si utilizaron otro factor molecular, como Receptor Progesterona negativo o receptores bajos. La segunda, si en mujeres jóvenes, por ejemplo de 35 o 36 años, Luminal A, hicieron también el *Oncotype*.

**Dra. Calvo:** Le contesto primero la segunda pregunta porque me vienen los datos más rápido. Tenemos tres pacientes menores de 40 años, una de 39 años, una de 35 años y una de 31 años al momento de hacer la cirugía, o sea de incluir o de tomar la decisión de tratamiento adyuvante. A las tres pacientes se les solicitó el *Oncotype*. Una fue un riesgo intermedio y dos fueron riesgo bajo. Ninguna de las tres hizo quimioterapia; la paciente de riesgo intermedio hizo CMF y supresión de la función ovárica; y las dos pacien-

tes que dieron riesgo bajo no hicieron quimioterapia e hicieron directamente Tamoxifeno y Análogos porque son menores de 35 años. La paciente de 35 años incluso tenía axila positiva y una macrometástasis en el centinela; se le completó el vaciamiento axilar porque fue un diagnóstico intraoperatorio; no tenía más ganglios comprometidos en la cirugía y tuvo un *Recurrence Score* de 5, con lo cual a esa paciente no se le hizo la quimioterapia. Con respecto a la pregunta inicial, perdón que se las conteste invertidas, el Ki-67 no fue el único factor que tomamos en consideración desde el punto de vista de la inmunohistoquímica; también consideramos el grado histológico y el tamaño tumoral –por supuesto, en contexto de la edad de la paciente– y si había presencia de otros factores adversos, por ejemplo, invasión linfovascular o cualquier otro factor pronóstico tradicional. No fue solamente el Ki-67 el que analizamos para tomar la decisión.

**Dr. Dávalos Michel:** Perdón que repita la pregunta: a un Receptor Progesterona negativo, ¿le da importancia o no?

**Dra. Calvo:** Sí, nosotros, por supuesto consideramos la discordancia de receptores hormonales; se habla de hasta de menos de 20% de expresión de Receptor de Progesterona; en general es lo que se toma como punto de referencia para hablar de Luminal B. En nuestra población de pacientes no tuvimos ninguna con discordancia de receptores, pero son cuarenta y cinco pacientes de un total de casi novecientas pacientes luminales, con lo cual en este caso no nos sirvió para separar entre las formas de luminales porque no teníamos esa discrepancia en nuestras pacientes. Pero sí, por supuesto, siempre cuando evaluamos para tratar de estratificar a las pacientes según riesgo, miramos la expresión de progesterona también.

**Dr. Coló:** ¿Alguna otra pregunta? Lo mío es un comentario y un aporte. No recuerdo la fecha o el

período en que se hizo este trabajo. ¿Entre qué años se realizó?

**Dra. Calvo:** El primer *Oncotype* que pedimos fue en 2013 y el último que incluimos fue en abril o mayo de este año.

**Dr. Coló:** Nuestra experiencia en el Instituto Fleming es la siguiente. Presentamos un trabajo hace más de un año sobre 68 pacientes con características similares a las de ustedes y, comparando los *Recurrence Score*, nosotros tuvimos el 57% de las pacientes con score bajo y ustedes el 50%; en el el intermedio, nosotros tuvimos el 31% y ustedes el 40%; y en el alto, nosotros tuvimos el 12% y ustedes el 11%. La diferencia es el cambio de conducta en nuestras pacientes. Nosotros cambiamos la conducta del 77% de nuestras pacientes incluyendo pre menopáusicas. Tal vez fue más que ustedes porque el mayor grupo de su trabajo fueron pacientes post menopáusicas; tal vez fue porque en el Fleming, en esa etapa del año 2011 a 2015, se indicaba mucho más quimioterapia. Si uno mide estos números con los números actuales, del año 2016 al año 2017 llevamos 23 pacientes y hemos cambiado la conducta solamente en el 48%.

**Dra. Calvo:** Cuando tomamos las decisiones de conducta en el ateneo, en general solemos mirar no solamente las guías americanas, miramos bastante las guías de ESMO también; y la realidad es que las guías europeas son bastante conservadoras con respecto a la indicación de quimioterapia. Tenemos, por supuesto, una población grande de pacientes post menopáusicas, pero intentamos ser lo más conservadores posible que podemos con la indicación de quimioterapia en pacientes con receptores hormonales francamente positivos. Creo que fue la última publicación de la guía de ESMO la que dice que la mayoría de las pacientes axila negativa podrían, sin factores pronósticos desfavorables, tratarse solo con hormonoterapia. Intentamos minimizar la exposición a la quimioterapia.

Creo que quizás eso tiene que ver también con la razón por la cual tenemos menos cambio de conducta. Lo que estamos observando es que, a medida que vamos incluyendo pacientes, cada vez el cambio de conducta es un poquito menor. Entonces sí, creo que tenemos un resultado similar al que tuvieron ustedes.

**Dr. Coló:** Sí, a nosotros nos hizo cambiar la evolución a través del tiempo, y además las guías de todo el mundo, las europeas básicamente.

**Dra. Calvo:** Sí, las europeas sobre todo y St. Gallen también.

**Dr. Coló:** Felicitaciones, doctora.

**Dra. Calvo:** Gracias.