

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO HR+, HER2-: CÓMO ABORDAR CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS

www.medscape.org/collection/assessing-risk-ebc-spanish

Capítulo 1: Las recomendaciones actuales para evaluar el riesgo en pacientes con cáncer de mama temprano HR+, HER2-

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Hola, soy Sara Tolaney. Soy directora de la División de Oncología Mamaria en Dana-Farber Cancer Institute y profesora titular de medicina en la Facultad de Medicina de Harvard. Bienvenidos a esta actividad titulada “Evaluación del riesgo en el cáncer de mama temprano HR+, HER2-: Cómo abordar casos clínicos complejos”.

Esta actividad consta de 5 capítulos, e incluye un análisis con la Dra. Elizabeth Mittendorf sobre la necesidad de la disección axilar para la evaluación del riesgo y análisis entre la Dra. Hope Rugo y el Dr. Javier Cortés sobre el abordaje de las pacientes al límite de alto riesgo y cómo se utilizan en el entorno clínico los ensayos genómicos y los informes del ADN tumoral circulante (ADNtc) para evaluar el riesgo de recidiva.

Quisiera comenzar con una vista general de las recomendaciones actuales para evaluar el riesgo en pacientes con cáncer de mama temprano positivo para receptores hormonales, negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HR+/HER2-). Lo que sabemos es que las pacientes que tienen una afectación ganglionar significativa tienen un alto riesgo de recidiva de su enfermedad con receptores de estrógeno (RE) positivos. Las pacientes que tienen 4 o más ganglios linfáticos afectados tienen un riesgo $\geq 30\%$ en el curso de 10 años. Las pacientes que tienen de 1 a 3 ganglios afectados tienen un riesgo del orden de 20%, aproximadamente.

Aunque somos muy afortunados de contar con endocrinoterapia que nos ayuda a mitigar este riesgo, tales como tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa y supresión ovárica, es realmente crucial identificar específicamente a aquellas pacientes que pueden estar en mayor riesgo de recidiva y a las que presentan una enfermedad rebelde al tratamiento endocrino. Por lo tanto, son aquellas pacientes que tienen un alto riesgo de eventos tempranos, y esos eventos ocurren generalmente dentro de los primeros 2 a 3 años de su tratamiento adyuvante.

Un estudio que se centró específicamente en esta población fue el estudio monarchE, porque realmente se centró en pacientes de alto riesgo que tienden a tener eventos tempranos. La forma en que intentaron captar ese riesgo fue observando las características clínicas patológicas, tomando

a aquellas pacientes que tenían 4 o más ganglios linfáticos afectados, o que tenían de 1 a 3 ganglios afectados y tenían un tumor grande de más de 5 cm, que era de alto grado, o que también podían haber tenido un Ki-67 alto.

Sabemos que el Ki-67 en sí mismo es pronóstico y se asocia con mayores tasas de recidiva. Esas tasas de recidiva tienden a producirse en un plazo más temprano. Este estudio, en el que entraremos en más detalle durante esta actividad, dio lugar a una mejora significativa al añadir abemaciclib, con una reducción del riesgo de alrededor de 30%. La diferencia absoluta entre esos dos grupos fue de poco más de 5%. En general, el beneficio de abemaciclib se observó de manera similar en el grupo con Ki-67 bajo y en los grupos con Ki-67 alto.

Las toxicidades consistieron en problemas como la diarrea, que fue predominantemente de bajo grado, así como una neutropenia leve. Hubo un bajo riesgo de eventos tromboembólicos venosos, al igual que de enfermedad pulmonar intersticial.

Basándose en estos datos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó abemaciclib para las pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad de monarchE con base en el tamaño del tumor, el grado y el estado de los ganglios linfáticos, y también añadió en los criterios de elegibilidad a las pacientes que tenían un Ki-67 elevado. Su justificación para esta indicación fue que querían ver una tendencia hacia el beneficio en cuanto a la sobrevida, y solo se observó una tendencia en las pacientes con un Ki-67 alto. Creo que es importante considerar que esto fue solo con 27 meses de seguimiento y que este análisis de las tasas de sobrevida fue puramente exploratorio y no planificado de antemano, con eventos insuficientes para que se observara cualquier tendencia estadística. Así pues, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO®) y la Red Nacional de Cáncer Integral (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) adoptaron una postura un poco más flexible con sus pautas para el uso del abemaciclib, que consistía en que solo había que cumplir con la elegibilidad para monarchE: tener 4 o más ganglios afectados, de 1 a 3 ganglios afectados con un tumor de más de 5 cm o ser de alto grado. Esto nos ha llevado a disponer de abemaciclib para estas pacientes de alto riesgo, lo que creo que es realmente crucial porque estas son las pacientes que tienden a tener eventos tempranos y tienen más riesgo de recidiva.

Mientras que disponemos de abemaciclib para nuestras pacientes de alto riesgo con ER positivo, también tenemos olaparib disponible para pacientes de alto riesgo con mutación *BRCA* de la línea germinal. Estos datos proceden del estudio de tratamiento adyuvante OlympiA, en el que se aleatorizó a pacientes con cáncer de mama de alto riesgo en fase inicial con una mutación de *BRCA* de la línea germinal a un año de olaparib o un año de placebo. El estudio demostró que la administración de olaparib durante un año dio lugar a una reducción de aproximadamente 40% de los casos de sobrevida libre de enfermedad invasiva, así como a una mejora estadísticamente significativa de la sobrevida global. Por ello, olaparib está aprobado por la FDA para pacientes con cánceres de mama de alto riesgo con mutación de *BRCA* de la línea germinal.

Es muy importante contar con estas opciones para nuestras pacientes de alto riesgo, y también es importante recordar que para la enfermedad de alto riesgo ER+, se puede considerar el uso de abemaciclib durante 2 años, dados los datos de monarchE. Y para alguien con un tumor mutante de *BRCA* de la línea germinal, es decir, de alto riesgo, hay que considerar olaparib durante un año.

Sírvanse continuar con el siguiente segmento de esta actividad.

Capítulo 2: ¿Es la disección axilar una necesidad para la evaluación del riesgo?

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Hola, soy Sara Tolaney. Soy oncóloga mamaria en el Dana-Farber Cancer Institute, y me acompaña hoy mi colega, Elizabeth Mittendorf, que es profesora de cirugía en la Facultad de Medicina de Harvard y la Cátedra Robert y Karen Hale de Oncología Quirúrgica en el Dana-Farber Cancer Institute. Beth, muchas gracias por acompañarnos hoy.

Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD: Gracias.

Dra. Tolaney: Pensé que podríamos empezar con el primer caso, que es una mujer posmenopáusica de 58 años a la que se le había practicado una tumorectomía y una evaluación de los ganglios centinela y se le encontró un carcinoma ductal invasivo de 3,5 cm de grado intermedio y, en la evaluación centinela, tenía 2 de los 3 ganglios linfáticos afectados.

El tumor era fuertemente ER+ y receptor de progesterona (PR)+ y HER2-, y el oncólogo médico había enviado una Puntuación de recidiva de Oncotype DX (RS) para tomar una decisión sobre si la quimioterapia sería o no beneficiosa, que resultó alta: 28. Por lo tanto, el médico decidió seguir adelante con la quimioterapia sistémica adyuvante. La paciente recibió un tratamiento a base de antraciclinas seguido de taxanos, y la decisión fue también si necesitaba o no abemaciclib.

Así que, volviendo al punto temporal posterior a la cirugía, Dra. Mittendorf, si hubiera visto a esta paciente y tuviera 2 de 3 ganglios linfáticos afectados, ¿es alguien a quien llevaría a la disección axilar después de ver los resultados del ganglio centinela?

Dra. Mittendorf: Sara, con base en los ensayos controlados aleatorizados que informan sobre el tratamiento quirúrgico de las pacientes, la respuesta a la pregunta sería no. Pensaríamos en los datos del ACOSOG Z0011 que indican que para las pacientes que empiezan con ganglios clínicamente no afectados (que es lo que supongo que fue el caso de esta paciente) y que tienen solo 1 o 2 ganglios centinelas positivos, de hecho, no realizamos sistemáticamente la disección a esas pacientes. La idea es que la radioterapia ulterior tratará la parte baja de la axila, y el seguimiento a largo plazo de más de 10 años de Z0011 muestra que no hay diferencia en la sobrevida de pacientes que se someten a esa disección de los ganglios linfáticos o no. Desde el punto de vista quirúrgico, yo habría sugerido que la paciente no necesitaba una disección de los ganglios linfáticos.

Dra. Tolaney: Diría que, desde la perspectiva de la oncología médica, para la toma de decisiones respecto a la quimioterapia, teníamos suficiente información, dado que ella tenía una RS alta; iba a recibir quimioterapia de todos modos. Incluso si le hubieran realizado disección y se hubiera encontrado tal vez otro par de ganglios linfáticos, una vez que alguien tiene 4 o más ganglios afectados, por lo general damos quimioterapia de todos modos, independientemente de la puntuación. La cuestión viene después de la quimioterapia cuando estamos dando ET. En este caso habríamos empezado con un inhibidor de la aromatasa. Pero la pregunta habría surgido entonces, ¿añadiríamos abemaciclib?

Creo que el desafío al que nos enfrentamos ahora es ¿qué pasaría si el caso fuera un poco menos sencillo? Digamos que es la misma situación en términos de una mujer posmenopáusica de 58 años que tenía una axila clínicamente negativa en el momento de la presentación y que volvió

después de la cirugía con la tumorectomía y el ganglio centinela con el mismo tumor de 3,5 cm, pero ahora digamos que es de grado 1, y que tenía 2 de los 3 ganglios afectados.

Vuelvo a darle la palabra, Beth. En este caso concreto, digamos que la puntuación de recidiva resultó baja y el oncólogo consideró que, suponiendo que solo tenía 2 ganglios, habría cumplido los criterios de RxPONDER, y habría dicho: “No hay necesidad de quimioterapia en una mujer posmenopáusica con la RS baja”. Pero en realidad, podría haber cambiado la decisión si hubiera 4 ganglios positivos. También podría influir en las decisiones sobre abemaciclib, ya que actualmente la paciente no cumpliría los requisitos, pero si resultara con 4 ganglios afectados, cumpliría los requisitos para el monarchE y podría haber recibido abemaciclib. Conocer la afectación ganglionar podría cambiar las recomendaciones del tratamiento sistémico. ¿Cómo piensa entonces en estas situaciones en términos de qué hacer con la cirugía axilar adicional?

Dra. Mittendorf: Esa es una gran pregunta que, como sabe, abordamos con bastante frecuencia en nuestra junta oncológica. De nuevo, la bibliografía quirúrgica que podría citar se remonta al Z0011, e indicaría que tal vez no la necesitemos. Pero es más complicado que eso porque ahora mis colegas multidisciplinares, tanto usted como oncóloga médica como nuestros colegas radioncólogos, podrían querer saber la extensión total de la afectación ganglionar para ayudar a fundamentar sus decisiones.

Hemos observado nuestros datos en Dana-Farber, específicamente en mujeres que están en el rango de edad de 50 a 75 años con 1 a 3 ganglios centinelas afectados después de haber sido clínicamente T 1-3, N0, HR+ y RS >26. Por lo tanto, es el escenario que acaba de describir. Resulta que solo 1,5% tenía 3 o más ganglios afectados.

Datos un poco más antiguos del Memorial Sloan Kettering, acaban de analizar una amplia población de pacientes HR+ y HER2- y han encontrado que menos de 10% tienen 4 o más ganglios afectados. Por lo tanto, hay una alta probabilidad es que una paciente no los tenga, pero reconozco el beneficio de conocer la extensión de la carga ganglionar. Esta es una paciente en la que, desde que se publicó monarchE, me interesaría un debate multidisciplinar sobre cómo esa extensión total de la afectación ganglionar influiría en sus decisiones, así como las del radioncólogo. Yo estaría más dispuesta a considerar la posibilidad de hacer una disección de los ganglios linfáticos por ese motivo si proporcionará información para el tratamiento.

Dra. Tolaney: Eso es muy engañoso porque creo que las cifras que ha citado son un poco bajas en cuanto a la probabilidad de encontrar afectación ganglionar adicional. ¿Cómo se pondera el riesgo y el beneficio aquí en términos de cuál es el riesgo de llevar a esa paciente de regreso a cirugía y hacer una disección para obtener esa información que permita la toma de decisiones sobre el tratamiento sistémico?

Dra. Mittendorf: Creo que el riesgo que preocupa a la mayoría de las personas es el riesgo de linfedema, que no es insignificante. Prevemos que a estas pacientes les irá bien a largo plazo, por lo que se convierte en una cuestión de sobrevida. El riesgo de linfedema con la disección del ganglio centinela solamente será de 5% o menos. Si hacemos una disección de los ganglios linfáticos axilares, probablemente se acerque a 20%. Las pacientes que se someten a la disección axilar tal vez también requieran radiación ganglionar regional, y ahora nos encontramos con un 35%. Así que no es insignificante considerar el linfedema. Es una conversación importante que hay que tener primero con los colegas multidisciplinarios para asegurarse de que es necesaria la información y luego con la paciente.

Dra. Tolaney: Me parece que esta es una decisión difícil porque con una probabilidad tan baja de encontrar afectación de ganglios axilares adicionales, hace que uno se pregunte si vale la pena ese riesgo potencial, especialmente en alguien con una RS baja a quien probablemente le irá bien con endocrinoterapia. Es difícil saber si es realmente necesario. Así que, estoy de acuerdo, estas son las discusiones arduas en la junta oncológica para saber qué hacer aquí.

Dra. Mittendorf: Si esa paciente, ahora de bajo grado, no cumplía con monarchE pero tenía una RS alta, ¿es eso suficiente, en su opinión, para definirla como de alto riesgo a fin de fundamentar una decisión en torno al uso de abemaciclib sin tener esa información adicional de afectación ganglionar?

Dra. Tolaney: Es una pregunta excelente. En monarchE, había una cohorte separada para las personas que tenían de 1 a 3 ganglios afectados pero que no cumplían los requisitos de elegibilidad por tener el tumor grande de más de 5 cm o ser de alto grado. Exactamente como esta paciente. Era la cohorte 2 y, aunque esa cohorte se incluyó en el análisis por intención de tratar (ITT), lo cierto es que solo contaba con 500 pacientes y se inscribió mucho más tarde durante el transcurso de monarchE. Por tanto, los datos de esa cohorte de 500 pacientes son muy inmaduros. En realidad, no tenemos los datos de alguien que esté fuera de ese rango de tumor de alto grado de más de 5 cm, pero que en cambio tenga un Ki-67 alto, como la cohorte 2. Yo supondría que una paciente con una RS alta probablemente también tendría un Ki-67 alto.

¿Deberíamos obtener un Ki-67 en esta paciente para hacer esa determinación? De nuevo, podría. Creo que con la RS más alta, me sentiría cómoda. Sería inusual que un tumor de grado 1 tuviera un Ki-67 alto y una RS alta, pero todo es posible. Probablemente pensaría en abemaciclib en ese caso. Pero la verdad es que no está basado en datos al 100% porque todavía no hay un seguimiento maduro de la cohorte 2. Esa es la precaución que hay que tener a la hora de tomar esa decisión. Pero es una pregunta excelente.

Dra. Mittendorf: Pero en cuanto a su punto, creo que tenemos que darnos cuenta también de que el tratamiento axilar, específicamente el tratamiento quirúrgico en estos ensayos, no fue obligatorio. Si miramos la publicación de monarchE, ni siquiera nos dice el alcance de la resección axilar que se realizó. Por lo tanto, también hay una falta de datos. Y ahora acaba de incorporar a nuestro patólogo al equipo multidisciplinar.

Dra. Tolaney: Ese es un buen punto. Ese es un buen punto. Como sabe, nuestro grupo también ha discutido mucho sobre el Ki-67, y sobre si deberíamos obtenerlo de forma sistemática en estas pacientes ER+ para tomar estas decisiones de tratamiento sistémico. No lo hemos obtenido de forma sistemática en nuestro hospital, dada la escasa reproducibilidad y las dificultades, particularmente en este rango de Ki-67 en el que monarchE tenía que estar por encima de 20%, y según las pautas del Grupo de Trabajo Internacional de Ki67 en Cáncer de Mama, ahí es donde había bastante variabilidad en las pruebas. Pero en el caso del tumor de bajo grado, donde la decisión es un poco complicada, tal vez el Ki-67 podría ser útil.

Hay que pensar en tantas piezas del rompecabezas, decisiones axilares, decisiones sobre la radiación, decisiones sobre la patología: no es un caso tan sencillo.

Pero muchas gracias por su aporte. De nuevo, es muy importante tener estos análisis multidisciplinarios, particularmente en estas situaciones complejas.

Bueno, muchas gracias de nuevo por esta estupenda charla, y por favor, continúen con el siguiente segmento de esta actividad.

Capítulo 3: Límite de alto riesgo: ¿Ahora qué?

Hope Rugo, MD: Hola, soy Hope Rugo de Comprehensive Cancer Center de la Universidad de California San Francisco y me acompaña hoy el Dr. Javier Cortés de International Breast Cancer Center of Oncology y MEDSIR en Barcelona, España. Bienvenido, Javier.

Javier Cortés, MD, PhD: Hola, Hope. Un placer estar con usted hoy.

Dra. Rugo: Es un placer hablar con usted y tenemos muchas áreas muy interesantes de las que hablar sobre el cáncer de mama en este momento. Han sido unos años realmente increíbles y una de las áreas que ha mostrado un enorme avance es la de las opciones para tratar a nuestras pacientes que tienen cáncer de mama en fase temprana, HR+, HER2-.

Una de las grandes preguntas, por supuesto, cuando tenemos nuevos tratamientos que parecen tener un gran impacto en el resultado es ¿a quién le administramos estos tratamientos? Y, a menudo, nos frustramos al intentar seguir pautas estrechas. Una de las áreas que surgen con frecuencia en las prácticas clínicas son estas pacientes que todavía tienen un riesgo de recidiva (por supuesto, todas nuestras pacientes lo tienen), pero no encajan en ese nicho de alto riesgo que vemos y que ha sido definido por nuestros ensayos clínicos de fase inicial.

Entonces, ¿cómo se aborda un tratamiento para una paciente que está en el límite del riesgo de recidiva?

Dr. Cortés: Es difícil conocer el riesgo que puede tener una paciente y cómo decidir sobre los tratamientos óptimos. En las mujeres premenopáusicas, por ejemplo, cuándo decidirse por goserelina o triptorelina o simplemente pasar a tamoxifeno. A veces es complicado porque no se trata solo del riesgo, sino también de los efectos adversos.

Y en la población general, tanto en la posmenopausia como en la premenopausia, cuando miramos, por ejemplo, en el estudio monarchE la actividad de abemaciclib en el entorno adyuvante durante 2 años, observamos el riesgo basado en los aspectos clínicos: el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios, y quizás el grado, el Ki-67, etc. Pero hoy sabemos que, por ejemplo, Oncotype DX o MammaPrint también pueden ayudarnos a seleccionar quién tendrá más o menos riesgo de recidiva.

Así que, en mi opinión, en la práctica clínica no es complejo si sólo se miran los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos son bastante sencillos. Si se cumplen los criterios, se toma el fármaco. Si no, no. ¿Pero qué pasa con la práctica clínica? Imagine que tiene una paciente, por ejemplo, con un ganglio afectado, grado 2, Ki-67 de 20% o incluso 15%, pero tiene un Oncotype DX [RS] de 35, 40 por ejemplo. Para mí esta es una paciente con el más alto riesgo. Esa otra paciente con 2 ganglios o 3 ganglios afectados, si la RS por ejemplo es de 10 o 12. Así que, en mi opinión, tenemos que integrar todas las herramientas disponibles a nuestro alcance para tratar de decidir si optaremos por goserelina o triptorelina en el entorno adyuvante para premenopáusicas también con abemaciclib. Abemaciclib en el cáncer de mama temprano premenopáusico, creo que hay que integrar ambos. Es difícil descubrir quién se beneficiará y quién no. No sé su opinión al respecto.

Dra. Rugo: Coincido. Puede ser realmente difícil. Creo que, en la práctica, utilizo los criterios del ensayo monarchE para decidir el uso de, por ejemplo, abemaciclib. Y luego creo que la otra gran elección que hacemos es utilizar la supresión de la función ovárica en mujeres jóvenes con un inhibidor de la aromatasa o tamoxifeno. Y en esa situación, utilizaré realmente solo el riesgo clínico

tal y como se plantea en los análisis de los ensayos SOFT y TEXT. En la mayoría de mis pacientes jóvenes menores de 40 años, utilizo la supresión de la función ovárica y, a veces, como forma de evitar la quimioterapia, intento utilizar un inhibidor de la aromatasa, pero mi enfoque general es que un tratamiento es mejor que ninguno.

En mi opinión, hay que analizar a la paciente de forma individual y buscar en nuestro almacén de información sobre los resultados en estas pacientes para intentar decidir a qué pacientes vamos a ofrecer más o menos. Y luego, a lo largo del camino, creo que tenemos que ser muy conscientes de los problemas con el cumplimiento terapéutico y tratar de apoyar bien a las pacientes con la importancia de llevar a cabo el tratamiento, pero también no asustarlas porque esa mujer joven con el Ki-67 en 5% a 10%, ella está muy ansiosa por su riesgo de recidiva.

Puede ser difícil. ¿Hay situaciones en las que daría a una paciente, por ejemplo, el inhibidor de CDK 4/6 aun con un riesgo más bajo que no encaja en los criterios de monarchE?

Dr. Cortés: Si no cumplen los criterios del monarchE, creo que, en primer lugar, se trata de una conversación detallada con nuestras pacientes. En segundo lugar, tal vez si hay pacientes que no cumplen los criterios completamente, pero tienen un riesgo muy alto, según las plataformas, es algo que después de la charla consideraría. Pero ciertamente, de nuevo, sé que no tenemos suficientes datos para apoyar los medicamentos, pero al final, nuestra paciente está allí, nuestra paciente puede entender los pros y los contras. Así que el riesgo es importante, es algo que al menos hay que considerar.

Dra. Rugo: Ese es un aspecto muy importante. En Estados Unidos, estamos limitados por las aprobaciones de seguros, pero creo que en una paciente que tiene una enfermedad particularmente de alto riesgo y que simplemente no encaja en los criterios de monarchE, consideraría el uso de abemaciclib y trataría de superar los problemas de autorización con la llamada revisión de pares.

Pero creo que hay otra área importante, por ejemplo, recientemente he tenido dos pacientes que se han sometido a mastectomías y luego han tenido una recidiva local, una paciente mientras tomaba tamoxifeno y la otra sin ningún tratamiento. Estas son pequeñas recidivas locales, no en la piel sino en el tejido subcutáneo. Y una paciente tenía un pequeño carcinoma ductal *in situ* (DCIS) allí, así que sabe que es tejido mamario residual y estos son de medio centímetro, algunos milímetros. Las recomendaciones de un par de oncólogos mamarios muy estimados fueron que consideraran tomar un inhibidor de CDK 4/6 en esa situación. ¿Qué haría usted en este caso?

Dr. Cortés: Creo que esta es una paciente con un riesgo importante y no tenemos tantos ensayos para este grupo de pacientes, pero ciertamente en mi opinión, esta es una paciente que debe tratarse con todos los mejores medicamentos que podamos tener en ese momento. Y sin duda, abemaciclib durante 2 años es algo por lo que yo apostaría.

Dra. Rugo: He adoptado el enfoque de que realmente depende de la enfermedad. Si alguien tiene la enfermedad infiltrada en la piel, el inhibidor de CDK 4/6. Si tiene una lesión tumoral de 2 mm en el tejido subcutáneo y no está tomando endocrinoterapia o la está tomando en grado mínimo, creo que en ese caso podríamos decir que realmente está en el lado de muy bajo riesgo y podríamos utilizar la supresión de la función ovárica y un inhibidor de la aromatasa. Por lo tanto, esto pone de relieve cómo tenemos que individualizar muy bien todo lo que hacemos para comprender el riesgo.

Con esto realmente hemos destacado la forma en que abordamos clínicamente a nuestras pacientes y creo que es un panorama en constante cambio a medida que aprendemos más y más.

Aprecio mucho haber analizado esto con usted, Javier, y recomiendo a todos continuar con el siguiente segmento de esta actividad.

Capítulo 4: Ensayos genómicos y ADNtc: ¿Qué hacer con los resultados?

Hope Rugo, MD: Hola, soy Hope Rugo de Comprehensive Cancer Center de la Universidad de California San Francisco. Me acompaña hoy el Dr. Javier Cortés del International Breast Cancer Center of Oncology y MEDSIR en Barcelona, España. Bienvenido, Javier.

Javier Cortés, MD, PhD: Hola, Hope. Un placer estar con usted hoy.

Dra. Rugo: Nuestro tema de hoy es hablar de los ensayos genómicos y las pruebas de ADNtc, y realmente lo que hemos visto es un uso cada vez mayor de los ensayos genómicos siguiendo las pautas en pacientes con cáncer de mama temprano HR+, HER2-. Pero también sabemos que es difícil decidir las pruebas y a veces los resultados pueden ser contradictorios o confusos.

Y ahora sabemos que ha habido cierto interés en analizar el ADN libre circulante (ADNlc). Ciertamente, en el entorno metastásico lo utilizamos con bastante frecuencia para buscar mutaciones y ha sido enormemente útil y nos ha ayudado a evitar tratar de encontrar un lugar para hacer una biopsia cuando solo hay enfermedad ósea, por ejemplo, o hay dolor y traumatismo. Pero en el entorno de las primeras fases sigue siendo bastante controvertido.

Vamos a tratar la primera cuestión, que es la de los ensayos genómicos. Tenemos un buen número de ensayos, Oncotype, MammaPrint, por ejemplo, Prosigna en España. Luego se puede optar por obtener datos adicionales sobre la subtipificación intrínseca con Blueprint.

¿Qué utiliza en su práctica clínica y cómo lo utiliza para determinar el tratamiento?

Dr. Cortés: Gracias, Hope. En mi opinión, los utilizo cuando no sé, cuando tengo algunas dudas sobre los pros y los contras de utilizar o no la quimioterapia. Solo como ejemplo, imagine que tiene una paciente con un tumor de 3 cm. Es una mujer posmenopáusica con 1 ganglio, un Ki-67 en el rango de 20%. Creo que un ensayo genómico en este caso podría ayudarnos mucho a decidir si optamos por la quimioterapia más endocrinoterapia o podemos ir directamente a la endocrinoterapia.

Creo que cuanto más utilicemos estas plataformas, menos quimioterapia vamos a utilizar sin comprometer el resultado. Por lo tanto, creo que esto es algo que tenemos que incorporar, en mi opinión, en la práctica clínica. No sé, estando en los Estados Unidos, si usted está de acuerdo o no.

Dra. Rugo: Estoy completamente de acuerdo, y creo que donde existe esa controversia es importante. Ahora bien, hay dos áreas de especial interés para mí. Una de ellas es el entorno neoadyuvante para la enfermedad de alto riesgo HR+, donde utilizamos MammaPrint en nuestros ensayos de fase 2 de diseño adaptativo I-SPY2.

El análisis posterior de los datos de este estudio nos ha mostrado que si se tiene la puntuación más alta en MammaPrint, que llamamos High2, la mitad superior del extremo superior, esas pacientes con enfermedad HR+ tienen una probabilidad mucho mayor de tener una respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia neoadyuvante. También pueden tener una mayor respuesta a la inmunoterapia, algo en lo que se está trabajando con firmas genéticas adicionales. Creo que las nuevas firmas genéticas inmunológicas se incorporarán potencialmente a la comprensión del beneficio de la inmunoterapia en la enfermedad HR+, así que creo que eso es emocionante.

También utilizo el Oncotype en el entorno adyuvante para pacientes que no reciben tratamiento adyuvante. Un área de interés es la de las pacientes premenopáusicas que tienen enfermedad con ganglios afectados. Sigo utilizándolo en pacientes en las que considero que es poco probable que la quimioterapia beneficie a las pacientes si utilizo la supresión de la función ovárica. Porque en RxPONDER, menos de 20% de las mujeres recibieron supresión de la función ovárica, lo que sabemos que mejora los resultados.

Dr. Cortés: Creo que ha incorporado muy bien MammaPrint en el ensayo I-SPY2. Creo que esto es muy parecido a un modelo. ¿Cree que en el futuro deberíamos incorporar estas plataformas para aumentar o disminuir futuros tratamientos en el entorno adyuvante o neoadyuvante? ¿Debemos integrar esto también en la investigación clínica?

Dra. Rugo: En realidad, creo que ahora tenemos bastantes datos que demuestran que hay subconjuntos de pacientes con puntuaciones más altas que se benefician más de la quimioterapia y otras que se pueden beneficiar más de los fármacos dirigidos. Creo que necesitamos un poco más de datos antes de que esto se convierta en una práctica sistemática. Pero creo que la incorporación de este tipo de datos nos habría ayudado a entender mejor RxPONDER. Solo tenemos que ir un paso más allá de los propios ensayos. Ahora se podría decir que eso corresponde a puntuaciones altas de Oncotype > 25. Me parece que ya estamos utilizando esto en cierta medida.

Creo que usted plantea un punto importante, y es que no sabemos realmente cuál es la mejor manera de utilizar estos ensayos en pacientes en las que nos preocupa la respuesta al tratamiento. Entonces, una vez que las pacientes han recibido el tratamiento y tienen una puntuación alta, sabemos que siguen teniendo un alto riesgo de recidiva. Así que ha habido interés en el ADNtc para tratar de entender qué pacientes tienen el mayor riesgo de recidiva.

¿Cree usted que esto está listo para utilizarse en el ámbito clínico o debería utilizarse solo en el marco de los ensayos clínicos?

Dr. Cortés: En mi opinión, creo que esto podría ser genial para la práctica clínica en la enfermedad metastásica para tratar de optimizar diferentes mutaciones.

Pero, en mi opinión, en el entorno del cáncer de mama temprano, esto no debería utilizarse fuera de los estudios clínicos por dos razones fundamentales. La primera es que no estamos seguros de tener que cambiar el tratamiento basándonos en los resultados de este análisis de ADNtc. La segunda es que a las pacientes que tal vez si tienen un aumento de este ADN les podría resultar muy difícil vivir sabiendo que la posibilidad de recidiva es más alta de lo esperado sin hacer nada al respecto.

Por lo tanto, creo que por estos dos motivos, tenemos que ser muy cautelosos sobre el uso de este análisis en la práctica clínica en el entorno del cáncer de mama temprano. No sé si usted está de acuerdo o no, Hope.

Dra. Rugo: Estoy completamente de acuerdo. Tenemos algunos datos fascinantes de I-SPY que muestran que un pequeño número de pacientes que tienen ADNtc en el momento de la cirugía después del tratamiento neoadyuvante no tuvieron recidiva justo después o incluso durante nuestro tiempo de seguimiento. Sabemos que aumenta el riesgo de tener ADNtc relacionado con su tumor después de recibir el tratamiento. Pero también sabemos que hay muchas formas de modificar este riesgo que ya hemos incorporado a la práctica clínica. Por lo tanto, creo que necesitamos que los ensayos clínicos nos confirmen que cambiar el tratamiento y modificar el riesgo basándose

únicamente en el ADNlc cambia el resultado. Todavía no tenemos eso, así que no deberíamos usar esta prueba en la práctica clínica estándar por el momento.

Con esto, creo que hemos tenido una gran charla y parece que estamos de acuerdo en todos los puntos, como siempre. Creo que hemos hecho grandes avances, pero también tenemos que evaluar muy bien nuestra tecnología.

Le agradezco mucho que me acompañe hoy, Javier, y a nuestra audiencia, por favor, continúen con el siguiente segmento de esta actividad.

Capítulo 5: Resumen

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Muchas gracias por participar en esta actividad, espero que le haya resultado educativa y útil. Es muy agradable ver las mejoras que hemos hecho para las pacientes, especialmente las que tienen cáncer de mama de alto riesgo HR+ con fármacos ahora disponibles como abemaciclib y olaparib.

Es realmente importante pensar en la atención multidisciplinar a la hora de tomar decisiones para estas pacientes de alto riesgo e incorporar información no solo del oncólogo médico, sino también de su oncólogo quirúrgico, radioncólogo y patólogo. También es importante incorporar el uso de ensayos genómicos al tomar decisiones sobre la quimioterapia sistémica.

Gracias por su participación y por favor a continuación respondan a las preguntas que siguen y sírvanse completar la evaluación.

Esta transcripción no ha sido editada y corregida.

Exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Formación médica continuada (Continuing Medical Education, CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/983866

Si tiene preguntas relacionadas con el contenido de esta actividad educativa, comuníquese con el proveedor de la misma escribiendo a CME@medscape.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de Medscape, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional de atención médica calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC