

## INFORME SOBRE LA VIII CONFERENCIA INTERNACIONAL, ST. GALLEN, SUIZA 12 al 15 de marzo de 2003

Dres. Jorge Ítala, Aníbal Núñez De Pierro

Realizado el 29 de mayo de 2003

*Rev Arg Mastol* 2003; 22(75):112-136

### Dr. Jorge Ítala

Vamos a tratar de narrarles junto al Dr. Núñez De Pierro, descriptivamente lo que escuchamos en este Congreso; lo que a nosotros nos pareció más interesante, agregando nuestra opinión. Después ustedes sacarán sus propias conclusiones y harán las preguntas sobre los temas que se traten.

Ustedes saben que esta es la VIII Conferencia Internacional en St. Gallen. Se hace siempre en el mismo sitio; es una conferencia muy importante, con las últimas novedades mundiales de mama. Creo que puede igualar o quizás superar a la Reunión de San Antonio, que es generalmente en diciembre de cada año. Es un Congreso al que concurren figuras de todo el mundo, que son las que constituyen el panel definitivo de lo que ellos llaman la conferencia que se realiza el último día.

Este año hubo 2.900 inscriptos, superaron los números de los últimos años. Muchos de nosotros hemos ido a las últimas conferencias de St. Gallen, que se hacen cada 2 años.

Las sesiones son continuadas, es decir, no hay sesiones en varios salones; es un solo auditorio enorme, con todas las comodidades, muy mejorado con respecto al inicial que estaba en

construcción cuando habíamos ido en 1998.

Todo este Consenso va a ser publicado en la revista *The Breast* antes de septiembre de este año, y en el *Journal of Oncology* en el verano europeo, y lo podrán consultar también por Internet.

Hemos tratado de distribuir el trabajo conjuntamente con el Dr. Núñez De Pierro, y vamos a desarrollar el tema de esta manera: la introducción y el material. Después, cada uno de los temas va a ser abordado por alguno de nosotros; que son, creo, los temas más importantes que sugerimos, porque evidentemente lo comparamos con otros eventos de St. Gallen.

En el panel de consenso final se reúnen muchas figuras conocidas, algunas menos conocidas, pero en general son toda gente de mucho fuste en mastología, Alan Coates, Bernard Fisher, Trevor Powel, Giuseppe Viale, Monica Morrow, Harry Bertelink, Monica Castiglione, Alberto Costa, Nancy Davidson, Martine Piccart, Manfred Kaufmann y Henning Mauridsen. Este panel es el que discute las conclusiones de todas las conferencias, es decir, de todo lo que se dice en el Congreso.

Si nosotros comparamos, fíjense que se habían establecido grupos de riesgo, en axila nega-

tiva, con riesgo mínimo o riesgo bajo y alto riesgo (siempre axila negativa) y axila positiva. Muchas de estas cosas ustedes ya las conocen y las han visto a través de lo que les hemos relatado. Yo diría que si tuviéramos que comparar, que en 2001 en general ya se hablaba de la ablación ovárica más el tamoxifeno, quimioterapia, etc., en los casos de axila negativa con riesgo muy bajo; tamoxifeno y la ablación ovárica. Después vamos a hacer algunas consideraciones con respecto a esto, quimioterapia, etc. Habíamos dicho cuando relatamos en el 2001, que notábamos un avance muy llamativo del tratamiento hormonal sobre la quimioterapia en adyuvancia.

Los cambios no han sido muchos. El cambio es, anastrozol en la cotraindicación del tamoxifeno, si el tamoxifeno está contraindicado. Todo lo demás es exactamente igual.

Lo que hemos notado es también un avance con respecto a la ablación ovárica, y yo diría, un avance al uso de los agonistas, es decir, al uso de la ablación medicamentosa. También, cuando llegue el momento se lo vamos a decir, un avance muy importante, una tendencia más a la castración o a la ablación quirúrgica laparoscópica.

Ahora viene el tema de nuevos bioindicadores.

### **Dr. Aníbal Núñez De Pierro**

Un poco les decía el Dr. Ítala, si uno se limitara a hacer la exposición de cuál fue la resultante del Consenso, podríamos terminar aquí. De hecho, antes de iniciar la sesión del sábado a la mañana, se aclaró específicamente que no se iba a dar ningún producido de la reunión de consenso hasta septiembre; e incluso las 3 horas que insume el panel de discusión, terminó en esas modificaciones. Por lo tanto, lo que queríamos transmitirle a ustedes es, en la medida de lo posible, qué es lo que escuchamos durante las 32 conferencias de 15 minutos cada una, en gran-

des grupos temáticos. La resultante del Consenso no está ni *on line*, así se aclaró, ni publicada, ni elaborada hasta por lo menos septiembre.

Dentro de aquello que escuchamos, y vieron ustedes el índice de temas, está lo relativo a los nuevos bioindicadores. Fueron toda una serie de conferencias, de las cuales seleccionamos la que llevó adelante Martine Piccart, la de Kent Osborne y la de Stephan Braun, tomando distintos tópicos, todos en el mismo sentido. Una de las grandes líneas de trabajo en patología mamaria, es poder diseñar tratamientos personalizados, pronósticos personalizados. Es decir, buscar cada vez elementos que con más precisión puedan definir el cuadro de la paciente que uno tiene delante, tratando de evitar aquello que todos los mastólogos conocemos, de la paciente que presumiblemente por sus guarismos o por lo que le correspondía estadísticamente, debió haber fallecido años atrás, cuando vino a visitarnos en perfecto estado de salud; y también en la otra punta aquella que teniendo a su favor todas las condiciones oncológicas, no obstante muere. Es decir, saber llegar un poco a la raíz de qué pasa con esto.

¿Qué es lo que rescatamos respecto a estos nuevos bioindicadores? En primer lugar, la conferencia de Martine Piccart se refirió específicamente a alguno de ellos. Muchísimo hincapié en el factor de uroquinosa, el activado de transminógeno, la uroquinosa activadora de transminógeno y su factor inhibidor. Lo que presentó es básicamente este estudio multicéntrico en el que ustedes ven el número de pacientes, axila negativa, con un seguimiento importante (Cuadro I). En primer lugar definió cuáles son los rangos en los que debe considerarse la alteración de este factor. Se considera como bajo riesgo la expresión  $< 3$  ng/mg de proteína de la uroquinasa y de 14 ng/mg de proteína su factor inhibidor; trabajados por separado o en conjunto. En este ensayo se *randomizó* a las pacientes que lo sobreexpresaban o no sobreexpresaban, a nada ver-

Cuadro I

<b>uPA - PAI 1</b> Urokinase Plasminogen Activator - PA Inhibitor 1	
Estudio multicéntrico 647 ptes. N-0, Me F-up 6,5 años. Bajo riesgo: uPA < 3ng/mg prot. - PAI 1 14 ng/mg prot. Alto riesgo: se <i>randomizó</i> a CMF vs. nada.	
Bajo riesgo: recaída 8%	muerte 3%
Alto riesgo: recaída 28%; p = 0,009	muerte 14%; p = 0,003
La adyuvancia con CMF bajó en 37% la tasa de recaída en pacientes de alto riesgo.	
Jânicke, et al. <i>JNCI</i> 2001. Look M, et al. <i>JNCI</i> 2002.	

Cuadro II

<b>uPA - PAI 1</b> Urokinase Plasminogen Activator - PA Inhibitor 1	
3.423 ptes.; Me F-up 60 meses; estratificados por T, N, Grado, RH y estado menstrual. <i>Both or either criterion.</i>	
Resultó la más potente predicción para DFS y Os. RR recaída 4,8 (IC 2,5-9,1); p < 0,001. En especial para recaída temprana. N(-) o N(+).	
Fuerte beneficio con adyuvancia en alto riesgo: HR 0,3 (IC 0,2-0,6); p = 0,001	
Harbeck N, Look M. Combination of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type 1 inhibitor (PAI-1) has not only prognostic but also predictive impact in primary breast cancer (München-Rotterdam). <i>The Breast</i> 2003.	

sus CMF. Por empezar, los primeros hallazgos, que las recaídas en las pacientes de bajo riesgo, es decir, con estas cifras o menos, era del 8% y solamente un 3% de muertes, contra un aumento del 28% de las recaídas y el 14% de muertes, como ustedes ven con la significación de la "p".

Interesantísimo, insistió mucho en que el factor es incluso independiente del estado ganglionar. Va más allá de si la paciente tenía axila positiva o axila negativa, y esto se repite con otros indicadores. Lo otro muy interesante, es que la simple adyuvancia con CMF, digo simple porque salvo Martine Piccart, todo el mundo condenó al CMF, bajó un 37% la tasa de recaída en las pacientes de alto riesgo. Quiere decir que de esto,

muy probablemente, vamos a oír hablar intensamente.

Un ensayo de mayor envergadura, les advierto que para nuestro manejo, cuando hablan de un ensayo muy pequeño es porque tiene menos de cuatro dígitos. Hablar de 500 ó 600 pacientes, es como hablar de muy poco. Un protocolo de estudio que son 3.400 pacientes (Cuadro II), también estratificadas por todo lo que ven ahí, en el que se las ordenó de acuerdo a que presentaran cualquiera o los dos criterios de sobreexpresión del uPA o del PAI 1, resultó el más potente valor de predicción para intervalo libre de enfermedad y sobrevida, con un riesgo relativo de recaída de 4,8 veces (por lo tanto es-

to es 480%); y fíjense el valor de la "p", en especial para recaída temprana; e insistió, fueran los ganglios positivos o negativos, independientemente, y un fuerte beneficio, otra vez, con la adyuvancia en las pacientes que sobreexpresan el marcador, como para que la tasa de riesgo cayera a un tercio de la tasa de riesgo sin adyuvancia.

Otro elemento sobre el cual se hizo un enorme hincapié, es en el de los *microarrays* genéticos en un gráfico. Se expresa como que cada línea es un cáncer, es un tumor, y cada columna es un gen; y así se estudian. De lo que se habló es de lo que entonces significa el perfil genético de la paciente en particular, y se mencionó un estudio de la Universidad de Duke en el que a través del DNA *microarrays* de 89 cánceres de mama primarios, permitieron identificar distintos patrones genéticos, a los cuales se designa metagenes, que se relacionan con el compromiso ganglionar y la recurrencia. La aplicación, el ordenamiento o clasificación de estos metagenes, permitió predecir con confiabilidad del 90% el pronóstico para la paciente individual. Fíjense el cambio cualitativo que representa desde el punto de vista conceptual, no el pronóstico estadístico, sino el pronóstico individual para la paciente.

Si seguimos adelante, el otro factor sobre el cual se extendió es la expresión del Her-2/neu y lo que se puede esperar del trastuzumab. En primer lugar algunas observaciones. Si esto se dice en un congreso internacional, vale la pena repetirlo en nuestro medio. Una amplificación de hasta 25.000 ó 50.000 copias es rango normal para Her-2/neu. Se habla de logaritmo 6, es decir, de millones, para aceptar que la expresión está amplificada. La detección ideal, también muchísimo hincapié por FISH. Tanto es así, que la experiencia analítica retrospectiva muestra que el uso de trastuzumab da un 19% de beneficio en las pacientes que resultaron FISH positivas, mientras que solamente se obtiene un 3%

de beneficio si la sobreexpresión del Her-2/neu fue hecha por inmunohistoquímica o por algún otro método no FISH. En particular en este último caso, la atención a los falsos positivos.

Por otro lado, está la interacción esperable entre el herceptín y los distintos quimioterápicos, y como vemos cada vez con más frecuencia que por distintas razones el 5-fluorouracilo va a desaparecer del armamento quimioterápico (en este caso por ser antagonista del Her-2/neu). Exclusivamente en pacientes FISH positivo, o como mínimo tres cruces en inmunohistoquímica; el otro problema es considerar los efectos secundarios de la adición del trastuzumab. A mí también me sorprendió la tasa de disfunciones cardíacas, si bien reversibles, que se verificó en los protocolos habituales en los que se suma paclitaxel o algún otro taxano con trastuzumab. Hasta 60 años el 11%, pero suben al 21% las disfunciones cardíacas en pacientes mayores de 60 años.

Hay un conjunto de más de 12.000 pacientes integradas a protocolos, en los que se está usando taxol o taxanos y trastuzumab, sea en forma secuencial, sea en forma simultánea, e incluso el HERA en el cual el trastuzumab luego de 3 cursos de quimioterapia estándar, léase por eso basada en antraciclinas o en taxanos, se usa como monoterapia en distintas formas de aplicación.

Otro relato, ya no de Martine Piccart sino de Kent Osborne, se refirió a todo lo que cabe esperar de la modulación de la ciclooxigenasa 2. En primer lugar, también la presentación de 600 especímenes de 200 cánceres de mama, cuáles fueron las correlaciones directas (esto, tal vez, de mucho interés para los patólogos) entre la sobreexpresión de ciclooxigenasa 2 y algunos factores morfológicos o moleculares. Alta correlación con el pT, con la invasión vásculo-linfática peritumoral, con la sobreexpresión del Her-2/neu y con el MIB-1; y correlaciona inversamente con los receptores de estradiol y los receptores de

progesterona. Por eso vamos a ver, seguramente, protocolos de estudio con celecoxib y con iressa, es decir, con los moduladores específicos del mecanismo de la ciclooxigenasa 2.

Por último, en este pequeño capítulo de nuevos indicadores, lo que dijo sobre estudio de médula ósea Stefan Braun, el alemán. Presentó el estudio de Augsburg de München, 1.505 pacientes. Se realizaron casi 3.000 aspiraciones, de las cuales el 32% resultó positivo para células neoplásicas en médula ósea, en pacientes aparentemente libres de enfermedad obviamente, y 68% negativo. Muy interesante que las líneas celulares halladas, resultaron genéticamente diferentes del primario, con una franca expresión de patología maligna activa; algo así como que de los policlones que conforman el tumor primario, como cabía esperar por sentido común, son los más malos los que quedan en algún lugar almacenados y terminan generando el desarrollo de la enfermedad. En este caso también, la aspiración positiva de médula ósea resultó un marcador independiente de pronóstico, fuere como fuere el estado ganglionar, negativo o positivo; fíjense la significación de la  $p=0,0001$ .

### Dr. Jorge Ítala

Dividimos esto en aspectos quirúrgicos y patológicos. Tomando en cuenta las conferencias de William Woods en cuanto a los aspectos quirúrgicos en EE.UU. y de Giuseppe Viale (que ustedes lo conocen) que es el patólogo del instituto de Veronesi, en Milán.

Aspectos quirúrgicos (el Cuadro III es un resumen que nosotros sacamos de las conferencias): Les cuento un poco, en 1998 cuando se habló de ganglio centinela (todos nos acordamos) en un escenario que como estaba en construcción era bastante difícil, iban escribiendo, la computadora todavía no estaba organizada, se dijo, es un protocolo de investigación y nada más. Nadie hizo una observación sobre ganglio

Cuadro III

ASPECTOS QUIRÚRGICOS
El ganglio centinela es equivalente al vaciamiento axilar si se dispone de recursos para un adecuado examen histológico intraoperatorio.
Debe evitarse en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores de prolongación axilar.</li> <li>• Posneoadyuvancia: la tasa de falsos negativos aumenta por dos o tres.</li> </ul>
No se expidieron sobre mamaria interna.
William C. Woods, Emory University, USA.

centinela y aparentemente lo tomaron como una cosa sin importancia. En el 2001 en una Mesa en la que habló Monica Morrow, que habrán visto inclusive las publicaciones, se refirió expresamente al entrenamiento, los 30 casos que todos conocemos, la uniformidad del equipo que trabaja (por supuesto cirujano, patólogo y medicina nuclear) y nada más; es decir, las conclusiones de la Mesa donde intervinieron otros, no solamente Monica Morrow, prácticamente fueron las únicas conclusiones del año 2001. En el 2003 la conclusión es que el ganglio centinela es el equivalente al vaciamiento axilar, si se dispone de recursos para un adecuado examen histológico intraoperatorio. Todos sabemos que allí está el quid de la cuestión. Debe evitarse en tumores de prolongación axilar, posiblemente por sobrecarga del tecnecio y posneoadyuvancia, donde la tasa de falsos negativos aumenta al multiplicarse por dos o por tres. No se expidieron sobre mamaria interna, no se dijo nada.

La ablación tumoral convencional, por crioradiofrecuencia o por láser, hubo varios que hicieron referencia, resulta indistinta. No a la mastectomía profiláctica. De mastectomía profiláctica hubo una sola conferencia, cuyo resumen final fue no a la mastectomía profiláctica. Yo estoy cumpliendo lo que dije al principio, estamos describiendo. Nosotros no damos opinión perso-

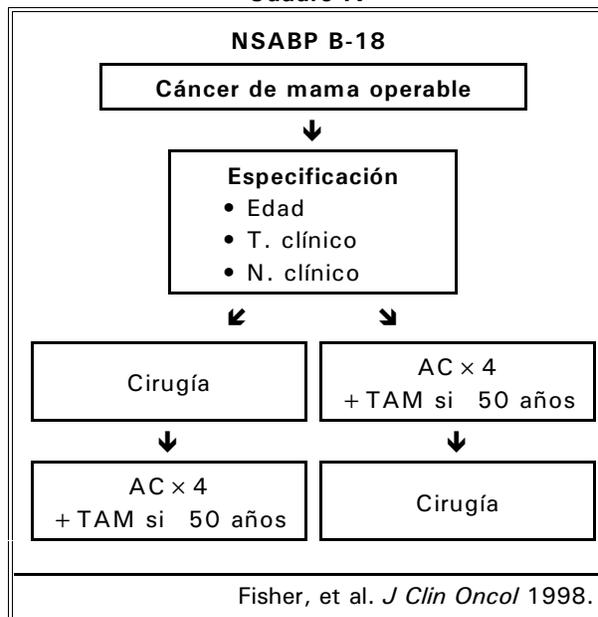
nal, la darán ustedes o los ayudaremos a darla. Pero lo que se dijo fue no a la mastectomía profiláctica, como conclusión.

Propone estudiar para el estadio I y II el esquema *core*, ganglio centinela, vaciamiento axilar, quimioterapia, cirugía, radioterapia, tamoxifeno. Hicieron un análisis detallado del NSABP B-18, que ustedes lo conocerán, que lo vamos a repasar en cáncer de mama operada, la estadificación, la edad, el tamaño del tumor clínico, la axila (es decir, el ganglio clínico) y las dos opciones: antraciclina por cuatro más tamoxifeno, si es mayor de 50 años, y después cirugía; posteriormente antraciclina por cuatro más tamoxifeno, si es mayor de 50 años. Esto es de Fisher, ustedes ya lo conocen (Cuadro IV). En el NSABP B-18 en definitiva lo que yo remarcaría es que fijándose en los números finales evaluando el número de pacientes, la respuesta completa, la respuesta parcial, el estado estacionario o la progresión, de este 20% hay un 3% de progresión (Cuadro V).

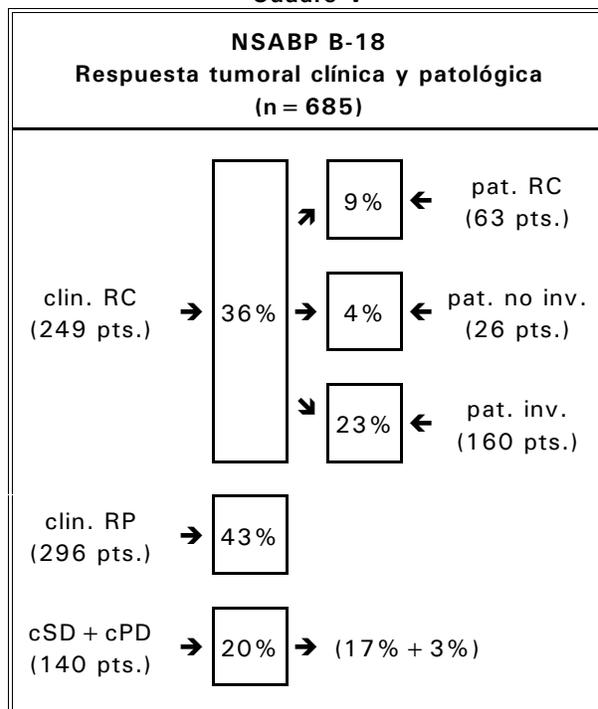
El intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global, según respuesta a la quimioterapia, las curvas que ustedes pueden analizar (Cuadro VI). Pueden observar también la "p" que es lo que les da la significación de esas curvas. Es un trabajo de Wolmark del año 2001.

Factores de pronóstico. Los convencionales fundamentales; es decir, de los factores de pronóstico que también había en el 2001, que son los que todos conocemos: invasión vascular, necrosis, edad, es decir, todos los clásicos. De esto habló Giuseppe Viale e hizo mucho hincapié en el índice mitótico, que no había aparecido entre los factores de pronóstico en St. Gallen 2001; y el *gene profile*, del cual les ha hablado el Dr. Núñez De Pierro y que es una novedad de estos últimos tiempos, aunque no es una novedad en este momento, pero una de las novedades que le dan la marca al cáncer de mama.

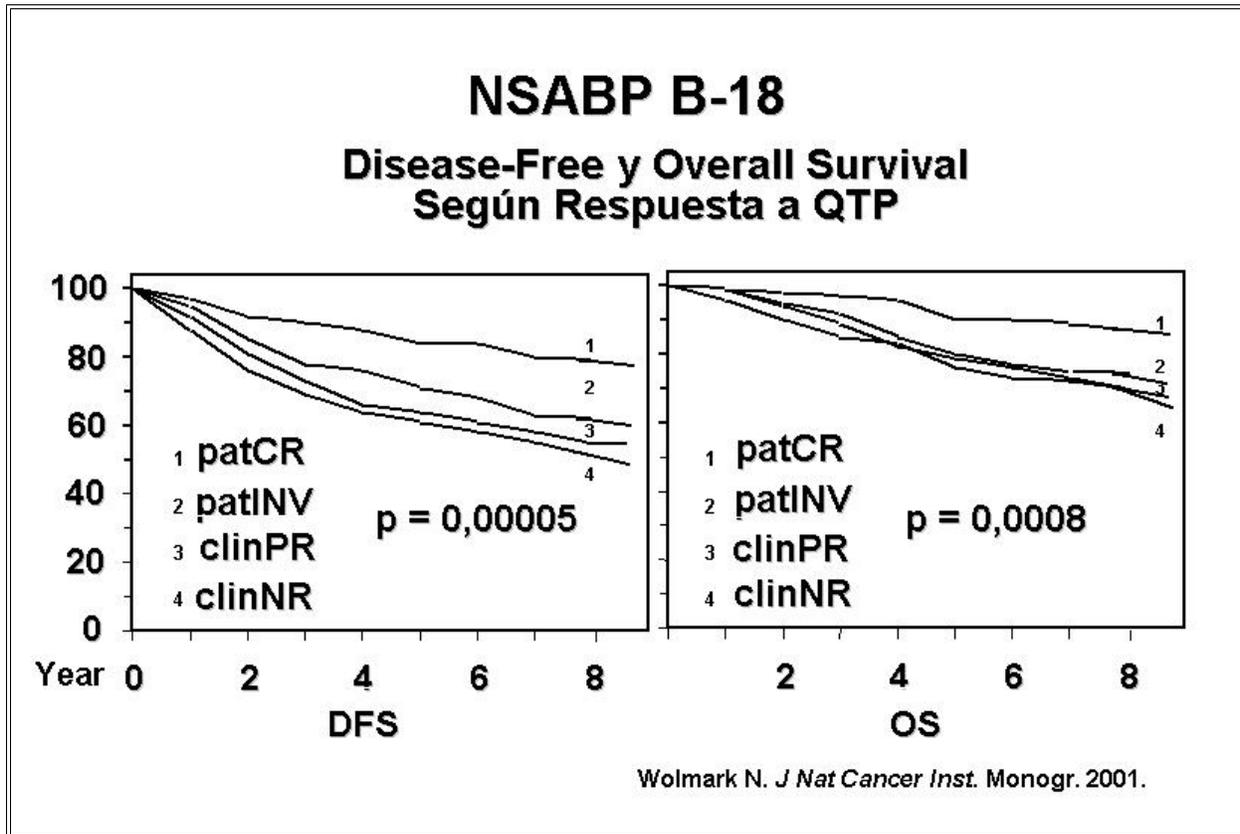
Cuadro IV



Cuadro V



Cuadro VI



Ganglio centinela: el *gold standard*, lo admiten, cosa que, como les decía, en 1998 y en 2001 no era así; con dificultades significativas para distinguir las micrometástasis de células aisladas. Se explayó hablando de estas dificultades, que las conocemos (el patólogo las conoce muy bien), y que a veces ello lleva (y esto lo pongo acá con signo de interrogación) al riesgo de sobreestadificación; porque esa dificultad hace que por ahí se sobreestadifique.

Hizo también hincapié en la centralización de los estudios en laboratorios de anatomía patológica, y dijo: "que los centros con caudal menor a 250 determinaciones mensuales, deberían derivar el material a centros más grandes"; evidentemente no es una opinión nuestra, por eso somos descriptivos. Fíjense que en los receptores de acuerdo a la calidad de las determinacio-

nes o de laboratorio (los patólogos lo sabrán analizar muy bien esto) hubo el 11% de falsos negativos, que es un número importante. El Her-2/neu, al cual se refirió el Dr. Núñez De Pierro, por supuesto debe ser elaborado con el FISH.

Se habló también de carcinoma ductal *in situ*; hablaron Elizabeth Claus de EE.UU., Melvin Silverstein por todos conocido y John Bryant. Se estableció algo que también es conocido, la difícil medición de un carcinoma ductal *in situ*; se pueden evaluar los receptores en el 50% de los casos y Silverstein dijo que en el 50% que se puede obtener la determinación de receptores hormonales, si estos son positivos, evidentemente es muy beneficioso para el pronóstico del carcinoma ductal *in situ*. La forma micropapilar debe incluirse en el bajo grado (recuerdan que en St. Gallen 2001 ya se hablaba de bajo grado y



Silverstein estableció resultados generales sobre 1.001 pacientes. En 400 mastectomías simples, porcentaje de recidivas 0%; en 701 mastectomías conservadoras, 16,8%, 41 invasoras, y 90% en el lecho. Prescindir de la radioterapia (esto sí fue una cosa que él definió y que podríamos discutir o no, pero tenemos que repetirla como él la dijo) con márgenes mayores a 1 cm, es decir, 10 mm (Cuadro VII).

Después se hizo referencia al NSABP B-17, actualización a 14 años. El B-24 sobre TAM versus control; y se destacó la sobrevida global, todo evento oncológico, la recaída invasora y el carcinoma contralateral, con la "p" establecida allí, que ustedes se dan cuenta de que sea significativa o no (Cuadro VIII).

La radioterapia y el tamoxifeno generan beneficios significativos en el tratamiento del carcinoma ductal in situ, pero con igual sobrevida global. Esto lo dijo Bryant.

#### Dr. Aníbal Núñez De Pierro

En cuanto a los tratamientos local-regionales el siguiente aspecto fue lo relativo a la radioterapia. Hardy Bartolina, que es de Holanda, Orecchia por el Instituto Europeo de Oncología, y Streeter que hizo una presentación particular sobre una forma que están desarrollando en los EE.UU. para la radioterapia intraoperatoria. En primer lugar qué se dijo de radioterapia en relación al tratamiento conservador. Se insistió en que la edad menor de 40 años es factor de pronóstico mayor para riesgo de recaída. Que la no radiación (fíjense ustedes esto que interesante) afecta en particular la sobrevida en las mayores de 75 años, con un *hazard ratio* que pasa de 1,7 a 2,2, con y sin radioterapia respectivamente. La otra punta del espectro. La radioterapia intraoperatoria en cualquiera de sus formas fue considerada experimental, y que la aplicación de la radioterapia mejoró la tasa de recidiva, aun en pacientes receptores positivos tratadas con tamoxi-

Cuadro IX

<b>RADIOTERAPIA</b>	
<b>Tratamiento conservador</b>	
Efectos de Rt y TAM: B-21	
NSABP B-21 1.009 ptes.; SVA; pT h. 1,0 cm; N0. <i>Randomizadas</i> a TAM-Rt ambos.	
Recidivas homolaterales	
Rt vs. TAM	-49%
Rt + TAM vs. Rt	-63%
Rt + TAM vs. TAM	-81%
Sin DS en OS: 93%; 94%; 93%; p = 0,93	
Fisher B, et al. TAM, Rt or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive BC of 1cm or less. <i>JCO</i> 2002; 20:4141-4149.	

feno. Es decir, esto un poco retomando lo que antes dijo John Bryant y defendiendo la posición de la NSABP o Silverstein de la de Van Nuys, que no se puede esperar que el tamoxifeno haga el trabajo de la radioterapia para tratamiento conservador.

Siguiendo con el tratamiento conservador, los siguientes fueron mención a los resultados del B-21 (Cuadro IX). Recuerdan ustedes, 1.009 pacientes tratadas con cirugía conservadora, con tumores muy pequeños, 1 cm o menos, axila negativa, que en su momento fueron *randomizadas* en un triple esquema: tamoxifeno, radioterapia o ambos, y lo categórico de los resultados. Las pacientes irradiadas *versus* aquellas que recibieron tamoxifeno solamente, 49% menos de recidivas homolaterales. Las pacientes irradiadas y que además recibieron tamoxifeno comparadas con las que sólo se irradiaron, 63% menos. Y las pacientes con radioterapia y tamoxifeno *versus* tamoxifeno solo, 81%. Moraleja: la combinación de radioterapia y tamoxifeno es la más eficiente, según estos resultados, para el manejo de las pacientes con tratamiento conservador de tumores pequeños. Cabe añadir, de todas maneras, que

no hubo en ningún caso diferencia significativa en la sobrevida, vean la "p"; 93%, 94% y 93% de sobrevida en cada uno de los tres grupos.

Luego se refirió al *boost*, estamos hablando siempre de la exposición de Harry Bartelink. En cuanto al *boost*, la adición del mismo resulta en un beneficio muy significativo en mujeres menores 40 años, pierde un logaritmo la significación en las mujeres menores de 50 años, y no significativo en el resto. Algo así como que la adición de un *boost* beneficia solamente a determinados subgrupos de pacientes.

Respecto a la radioterapia intraoperatoria, hizo su presentación Roberto Orecchia por el IEO, en el cual trajo su experiencia con *electro-interoperative therapy* (ELIOT). Ellos usan un colimador que irradia (el colimador es un tubo de acrílico, no pudimos bajar fotos, no encontré en Internet ninguna foto y allá no distribuyeron ninguna), de 5 a 6 cm de diámetro, que se aplica sobre el campo operatorio que primitivamente fue trabajado de la siguiente manera: se hizo la escisión del tumor, se afronta el lecho en forma muy primaria, se separa bien la piel y se coloca el tubo de acrílico sobre los tejidos que se van a irradiar, previa inserción por detrás de la mama de un protector torácico transitorio, constituido por una lámina de metal. De esta manera administra 21 Gy en 3 minutos, que significa una dosis radioequivalente a 60 Gy administrados en forma convencional. Se genera una esfera de radiación de 3 cm con electrones, con una penetración máxima de 2,5 cm sobre el punto focal en el que se ubicó el colimador. Hay en curso un estudio con 824 pacientes, con tumores menores a 2,5 cm que no estén ubicados en la prolongación axilar y edad hasta 48 años, en las que se compara ELIOT *versus* radioterapia convencional. Lo que sí aclararon (esto, por supuesto, recibió algunas críticas) es que previo consentimiento y a solicitud de las pacientes, están irradiando fuera de protocolo, sin tener el resultado de su protocolo.

La otra presentación de radioterapia intraoperatoria, estuvo a cargo de Oscar Streeter (tratamos de hacer un dibujo, porque tampoco había fotos de esto). De lo que se trata es de un sistema de inyección de doble vía en el extremo del cual hay un balón capaz de inflarse. Una vez que se hace la remoción del tumor, se coloca el balón en el lecho y se lo infla. En este balón que tiene unos 35 a 60 cm<sup>3</sup> se inyecta el radioisótopo, se cierra luego el lecho y queda esta forma de braquiterapia durante 2 a 3 semanas. Luego necesita una intervención para retirarla. Esto permite irradiar con 45 a 50 Gy una esfera de 1 cm por fuera del balón, que tiene alrededor de 3 cm de diámetro. La verdad que el aparato parecía un tanto incómodo y no sé si va a tener éxito, pero de alguna manera obtuvo una grant del NSABP para incluir 8.600 pacientes en un protocolo en el que se va a evaluar su eficiencia.

El siguiente tema fue la radioterapia posmastectomía. Se mencionaron en términos generales los ensayos daneses, los conocen ustedes muy bien, en los que se manifestó una diferencia significativa en la sobrevida (40% vs. 31%) pacientes irradiadas posmastectomía *versus* no irradiadas, en premenopáusicas y 26% vs. 18% en posmenopáusicas. Luego, según el compromiso axilar dos protocolos con resultados disímiles. Un estudio pequeño con 258 pacientes y tumores de hasta 2 cm de diámetro (no pude anotar la referencia y no lo pude ubicar luego por estos números en Internet, para poder darle más precisión de qué estudio se trata). Estratificación por ganglios de 1 a 3 ganglios, con un muy fuerte impacto en el intervalo libre de enfermedad, en la sobrevida global; y con 4 ganglios o más, lo mismo para ambos casos. En cambio, el protocolo más grande (casi 900 pacientes) de van der Haage del EORTC en que encuentran diferencias significativas en las 507 pacientes con 1 a 3 ganglios, tanto para intervalo libre como para sobrevida, y paradójicamente en contra de lo que uno más escucha, ninguna diferencia en las pacientes con 4 ganglios o más, ni en intervalo

Cuadro X

RADIOTERAPIA Posmastectomía		
En general		
Estudio danés: 856 pre. y 686 pos.; f-up 38 meses. DS en OS: pre.: 40% vs. 31% y pos.: 26% vs. 18%.		
Según compromiso axilar		
Estudio con 258 ptes.; pT h. 2,0 cm		
• 1 a 3 ganglios:	DFS p = 0,0001	OS p = 0,03
• 4 o más ganglios	DFS p = 0,002	OS p = 0,02
EORTC (van der Haage): 888 ptes.		
• 1 a 3 ganglios (n = 507):	DFS p = 0,003	OS p < 0,001
• 4 o más ganglios (n = 381):	NS para ambos indicadores.	

libre ni en sobrevida (Cuadro X).

Si seguimos con esto, también se analizaron los efectos secundarios de la radioterapia posmastectomía (que saben ustedes fue una de las cosas que canceló la radioterapia durante décadas). Lo que se analizó fue la tasa de infarto de miocardio en 8.300 pacientes, según fueran irradiadas por carcinoma de mama izquierda o de mama derecha. Si el área cardíaca recibe por simulación hasta 2 Gy, no encontraron ninguna diferencia en la tasa de riesgo para daño para infarto de miocardio. Si recibe más de 2 Gy, la tasa de riesgo se multiplica, con una diferencia que se hace francamente significativa. No encontraron ningún efecto secundario, ninguna significación, cuando la radioterapia se hace con electrones o con radioterapia intraoperatoria. También se habló de la radioterapia posreconstrucción, que es teórica y prácticamente posible, pues hay quien la está haciendo, pero que no hay ninguna cifra para poder hablar de resultados.

### Dr. Jorge Ítala

Escuchamos con el Dr. Núñez De Pierro una conferencia, que fue una de las últimas conferencias de uno de los días de la reunión, muy

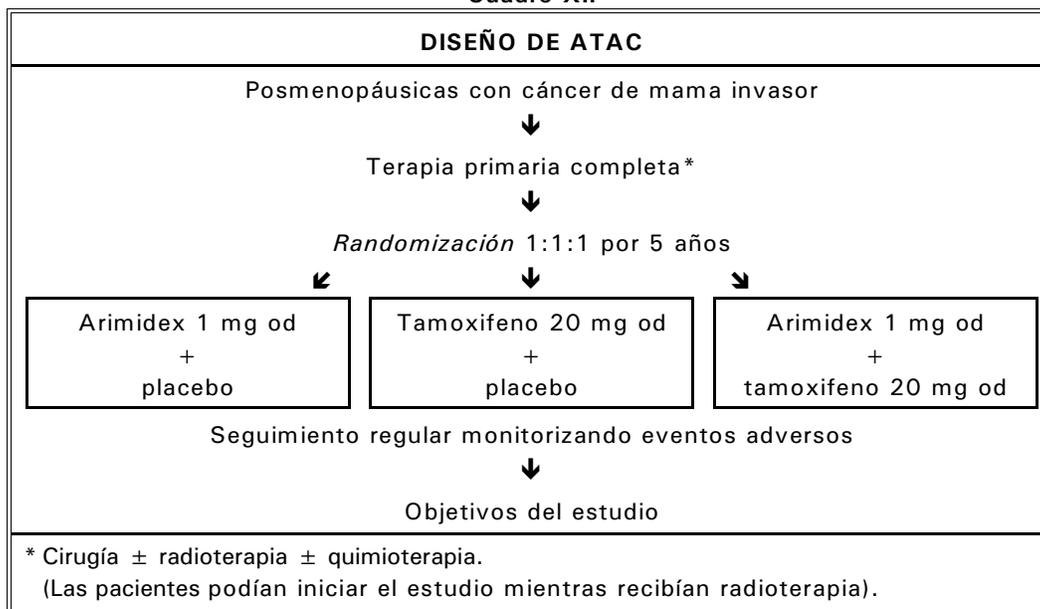
interesante sobre pacientes añasas. La conferencia la pronunció Hyman Muss de EE.UU. El enfoque general, decía Muss, debe considerar la expectativa de vida y la comorbilidad. La expectativa de vida para una paciente de 65 años, es de 20 años; y para una de 85 años, es de 6 años. Un cáncer mamario genera una razón de acortamiento de 4,1 para la primera y de 0,3 para la segunda. Hizo un análisis muy interesante en la comorbilidad, la expectativa de vida y cómo usar los tratamientos en las añasas.

Analizó la endocrinoterapia, que es la más habitual en mujeres añasas en el NASBP B-21 (Cuadro XI), con 1.099 pacientes, etc., en tumores de 1 cm, *randomizadas* a tamoxifeno, radioterapia o ambos. La tasa de recaída con el tamoxifeno fue del 2%; con la radioterapia del 1%; y con ambos de 0,5%. La rama combinada mostró diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad, pero no en la sobrevida global. El uso de quimioterapia (que tanto se discute en las añasas), en pacientes con axila positiva da un beneficio adicional de sólo 3% a 10 años. Tengamos en cuenta lo primero que se habló con respecto a la expectativa de vida de cada enferma, de acuerdo a su edad. La tolerancia al CMF es muy buena, y el beneficio adicional con antraciclinas, aun en receptores negativos, es muy

Cuadro XI

PACIENTES AÑOSAS
ENDOCRINOTERAPIA
NSABP B-21: 1.009 ptes.; SVA; pT h. 1,0 cm; N0. <i>Randomizadas</i> a TAM, Rt y ambos. Tasa de recaída 2%, 1% y 0,5%. La rama combinada mostró DS en DFS, pero no en OS.
QUIMIOTERAPIA
En ptes. N(+) da un beneficio adicional de sólo 3% a 10 años. La tolerancia a CMF es muy buena. El beneficio adicional con antraciclina, aun en RH(-), es muy pequeño.
Hyman Muss, USA.

Cuadro XII



pequeño. Este es el resumen de Muss que fue muy interesante, una conferencia que puso muy claro un tema que es muy discutido, pero lo analizó perfectamente bien.

#### Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Respecto a la endocrinoterapia, nombramos lo que se dijo de inhibidores de aromatasas. De esto hubo dos conferencias, la de Nancy David-

son y la de Monica Castiglione, y los datos que tomamos de los simposios satélites de Astra Zeneca y de Novartis, sobre anastrozol y letrozol, respectivamente. Respecto a anastrozol, el hincapié fundamental estuvo naturalmente sobre la actualización de los resultados del estudio ATAC, que ustedes recuerdan, está esbozado en el Cuadro XII. Tres ramas tamoxifeno *versus* arimidex *versus* la combinación. Se volvió a manifestar el tema de los resultados adversos, favora-

Cuadro XIII

<b>ANASTROZOL</b> Datos actualizados
El análisis de 33,3 meses, registrados 1.079 eventos, mostró que anastrozol solo fue superior para la mayoría de los <i>end-points</i> .
DFS: anastrozol 89,4% vs. tamoxifen 87,4%; p = 0,0129. <i>Lancet</i> , 2002.
↓
Actualización de resultados a 47 meses. Registrados 1.373 eventos

Cuadro XIV

<b>ANASTROZOL</b> ATAC Datos actualizados			
F-up 47 meses	Arimidex n = 3.125	Tamoxifeno n = 3.116	Combinados n = 3.125
Primer evento	413	472	488
Local-regional	84	101	107
A distancia	195	222	246
Contralateral invasor	20	35	30
Contralateral I S	5	5	5
Muerte sin recurrencia	109	109	100
Buzdar A, & the ATAC Trialists Group. <i>Br Ca Res Treat</i> 2003; 77:295.			

bles en términos generales al inhibidor de aromatasas, con excepción de aquellos relacionados con los problemas músculo-esqueléticos en los cuales la acción del tamoxifeno es determinante.

En el Cuadro XIII tienen ustedes los datos que se actualizaron en este St. Gallen. El análisis previo era a 33,3 meses, habiéndose registrado este número de eventos, que mostró categóricamente que la rama de anastrozol usado como terapia única, fue superior para la mayoría de los objetivos buscados. Así con respecto al intervalo libre de enfermedad, el 89,4% de las pacientes tratadas con anastrozol lo estaban, mientras que lo estaba solamente el 87,4% de las tratadas con tamoxifeno, con una "p" muy significativa y un 2% de beneficio absoluto. Ahora

tenemos los resultados, que es la novedad de St. Gallen, actualizados a 47 meses, registrados 1.373 eventos, de los cuales por otro lado hay una separata, publicada por A. Buzdar del Anderson.

En el Cuadro XIV tienen lo que ocurrió cuando la actualización se ha extendido a 47 meses. Los primeros eventos, todo aquello en lo cual se nota la ventaja sacada por el inhibidor de aromatasas, y en aquellas en las cuales no hay ninguna diferencia entre tamoxifeno y arimidex, en particular, en lo que se refiere a muertes, que son exactamente iguales.

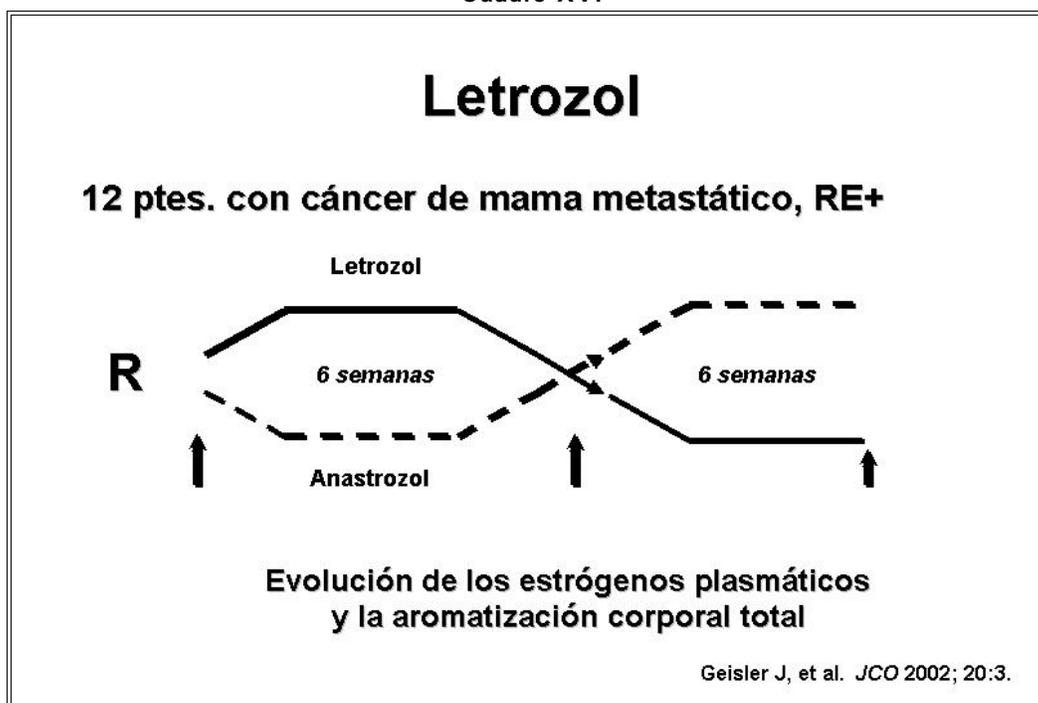
Cuando se analiza en particular el intervalo libre de enfermedad, en la población general o receptor positivo y el tiempo hasta la progresión,

Cuadro XV

ANASTROZOL ATAC Datos actualizados		
DFS y TTP F-up 47 meses	Arimidex	
	HR (IC)	p
DFS (general)	0,86 (0,76-0,99)	0,030
DFS (RE +)	0,82 (0,70-0,96)	0,014
TTR (general)	0,83 (0,71-0,96)	0,015
TTR (RE +)	0,78 (0,65-0,93)	0,007

Buzdar A, & the ATAC Trialists Group. *Br Ca Res Treat* 2003; 77:295.

Cuadro XVI

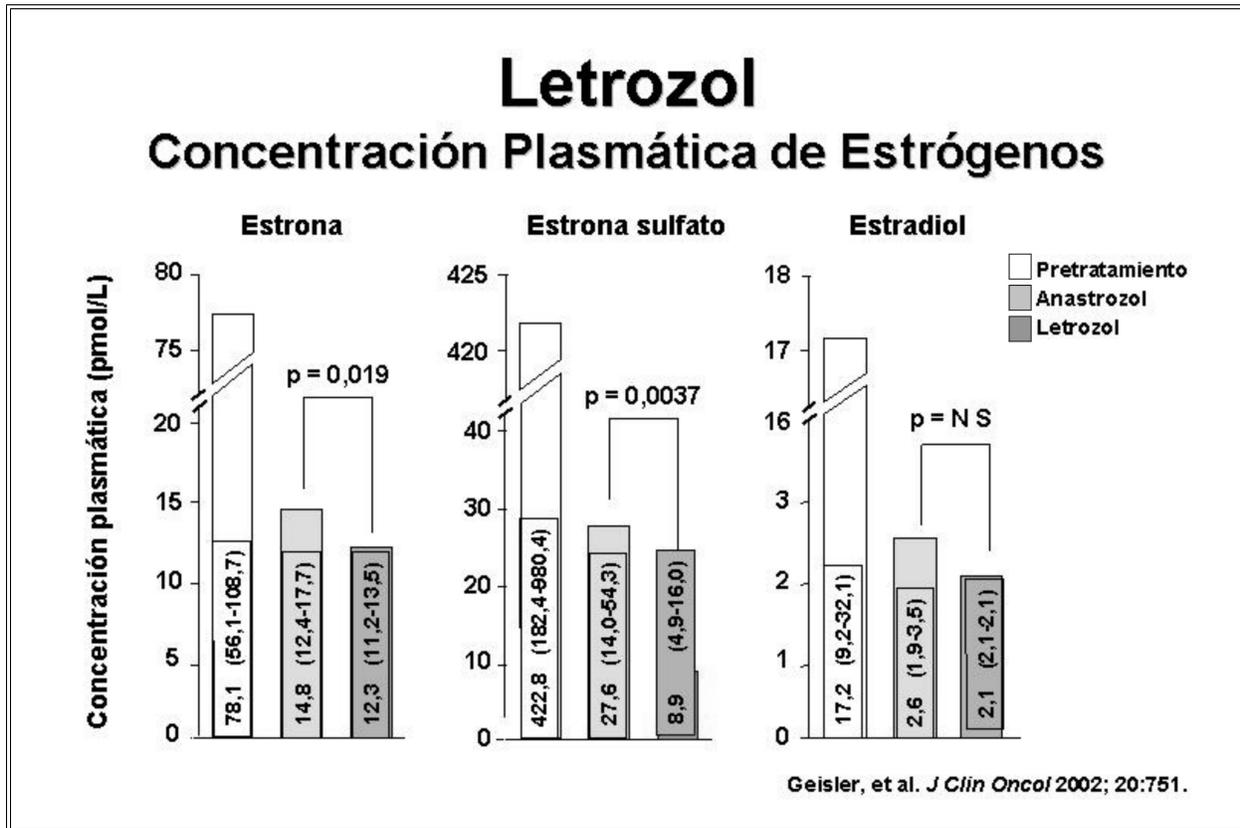


se vuelve a verificar la ventaja del inhibidor de aromatasas. Fíjense ustedes las "p" o las tasas de riesgo, lo que les sea más familiar, tanto para la población general como para la población hormonodependiente, en el caso de intervalo libre de enfermedad o de tiempo hasta la progresión (Cuadro XV).

Analizando la incidencia de cáncer contrala-

teral, recuerdan ustedes que el uso de anastrozol había generado una muy importante disminución de la incidencia de cáncer contralateral en las pacientes tratadas, cuando se prolongó este análisis en la población general, efectivamente la "p" sigue siendo favorable a anastrozol; y en el subgrupo de receptor positivo, todavía más. La tasa de riesgo de 0,62 y de casi un 50% en un caso y en el otro.

Cuadro XVII



Se insistió muchísimo en la dependencia estricta de cualquiera de los inhibidores de aromatasas respecto a la expresión de receptores hormonales, más que tamoxifeno, por supuesto.

En los indicadores generales de la actualización a 47 meses, todas las pacientes, intervalo libre de enfermedad, beneficio del 14% de arimidex *versus* tamoxifeno; y de tiempo hasta la recurrencia del 17%. En la subpoblación receptor positivo, 18% y 22%. Incidencia de cáncer contralateral, una disminución adicional del 38% y del 44%, en cada uno de los subgrupos, general o receptor positivo.

Como colofón, les recuerdo que el seguimiento medio a 33 meses arrojaba estas diferencias con un 2% de valor absoluto a favor del inhibidor de aromatasas. El seguimiento a 47 me-

ses, eleva en 0,4%, que en esta población este estudio tiene 9.366 enfermas; el 0,4% por tanto es altamente significativo, dado que el intervalo libre de enfermedad trepa casi al 87% con anastrozol y al 84,5% con tamoxifeno. En el grupo de receptor positivo, la diferencia trepó a casi el 3% absoluto, con un 89% *versus* un 86%. Todo lo cual hace pensar que esta droga sigue mostrando eficacia superior al tamoxifeno para todos los objetivos estudiados, y los beneficios observados fueron aún mayores, por supuesto, para el grupo receptor positivo, lo mencionamos a su vez por qué, y que aparentemente los beneficios tienden a mantenerse en el largo plazo; estamos llegando ya a los 4 años.

El Cuadro XVI muestra lo que se dijo a propósito de letrozol. En la conferencia se trató muy poco de cualquier inhibidor que no sea anastro-

Cuadro XVIII

LETROZOL Conclusiones
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El <i>cross-over</i> con letrozol tuvo impacto significativo en los niveles de estrona y estrona sulfato, y no significativo en los de estradiol.</li> <li>• Durante el tratamiento con letrozol la aromatización total media disminuyó en todas las pacientes (n = 12), por debajo del límite de detección.</li> </ul> <p>Porcentaje de inhibición letrozol <i>versus</i> anastrozol: 99,1% <i>vs.</i> 97,3%; p = 0,0022</p> <p>Aún no se ha establecido el significado clínico de estas verificaciones.</p>
Geisler J, et al. <i>JCO</i> 2002; 20:3.

zol, pero estuvimos en el simposio satélite de Novartis. Se retomó esto, que seguramente gran parte de ustedes lo conocen, si bien hay una actualización en la publicación, que es un estudio de *cross over* en el cual un pequeño número de pacientes fueron tratadas de la siguiente manera: recibieron durante 6 semanas letrozol un grupo y anastrozol el otro; y luego se cruzaron para ver qué pasaba con los factores bioquímicos. En este sentido está acá la reproducción del material que se mostró. Lo que ocurre como en todos los casos referidos a estronas y a estrona libre o estrona sulfato, el letrozol es más potente inhibidor que anastrozol. Diferencia que no se hace significativa cuando de estradiol se trata.

Si se toman los valores basales, en el mismo estudio (Cuadro XVII), estas columnas representan los valores basales de estrona, de estrona sulfato y de estradiol; la disminución que se obtiene al aplicar anastrozol y la que se sobreobtiene al aplicar letrozol. En todos los casos vuelve a haber diferencias significativas para estrona y ninguna diferencia para estradiol. Seguramente de ello depende que el *cross over* con letrozol tuvo un impacto significativo en los niveles bioquímicos de estrona y de estrona sulfato, y no en los de estradiol. Durante el tratamiento con letrozol, la aromatización total media disminuyó en todas las pacientes, por debajo incluso de los límites de detección. El porcentaje de inhibición del letrozol fue del 99,1% *versus* el 97,3% de anastro-

zol. Un poco lo que mostraban los gráficos anteriores, debe ser lo que condiciona esto; que aún no se ha verificado que esto tenga ningún tipo de impacto clínico, probablemente porque el estradiol no se modifica significativamente; es decir, el más potente de los oncogénicos no se modifica.

Se hizo luego mención a los resultados preliminares, ahora en ASCO van a estar actualizados los del FEM International 01, en que un grupo de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, progresadas a tamoxifeno, fueron *randomizadas* a letrozol *versus* anastrozol (Cuadro XVIII). Los resultados generales que se expusieron muy rápidamente, si ustedes observan la "p", en realidad la única diferencia significativa está en este complejo matemático, que es, digamos, en intención de tratamiento, la obtención de respuesta objetiva; que es la suma de las respuestas completas más las respuestas parciales. Es la única "p" en la que hay diferencia, en todo lo demás ambos fármacos en el FEM 01 se comportaron de la misma manera (Cuadro XIX).

El siguiente de los fármacos endocrinos sobre el que se habló es el fulvestrant. Después de alguna experiencia preliminar, uno pensaba que iba a escuchar poco de fulvestrant, pero me da la impresión de que es todo lo contrario. Vamos a escuchar bastante en los próximos años. Nan-

Cuadro XIX

LETROZOL FEM-INT-01			
	Letrozol (n = 356)	Anastrozol (n = 357)	Valor p
Median TTP (wk)	24,7	24,6	0,920
Median OS (ms)	22,0	20,3	0,624
ITT ORR (RC + RP)	19,1%	12,3%	0,013
<b>Nota:</b> HR < 1 implica menor riesgo de progresión con letrozol, y HR > 1 ídem con anastrozol. Ajustado según estado de receptores y sitio dominante de MTS ( <i>Cox proportional hazards regression model</i> ).			

cy Davidson fue la encargada de hablar sobre esta droga. Lo primero que presentó es un estudio en el cual se trató cáncer de mama avanzado en una *randomización* de fulvestrant *versus* anastrozol, cuyo resultado lo único que demostró como ventaja, que es lo que anima a nuevos estudios de fulvestrant respecto al inhibidor de aromatasas, son estas dos variables: la duración de la respuesta desde la *randomización* hasta la progresión y en el llamado beneficio clínico; es decir, en cómo finalmente se sentían y estaban las pacientes, en la que también muestra una ventaja del fármaco inyectable respecto al inhibidor de aromatasas. En todos los demás parámetros hubo equivalencias.

Como resumen de este comentario: es obvio que este producto es activo en la enfermedad tamoxifeno resistente; que fue al menos tan eficaz como anastrozol para lo que se estudió; que produjo una respuesta clínica durable, con una media de 19 meses contra 10 meses, por eso la "p" significativa, y que ambos productos son bien tolerados.

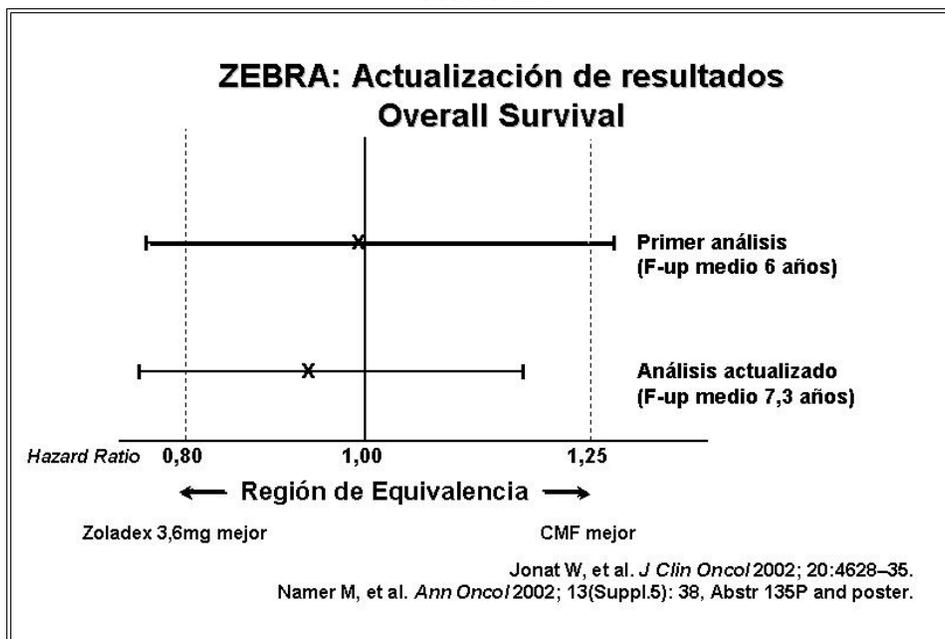
Muy rápidamente lo que se dijo de análogos (análogos, por supuesto, de goserelín; es el único análogo para cáncer de mama aprobado por la FDA) se refirió básicamente a las actualizaciones del protocolo ZEBRA, que ustedes también recuerdan (acá en Argentina se desarrolló parte

de él). ¿Qué es lo que se dijo en cuanto a su actualización? Confirmar lo mismo que ya sabíamos. En las pacientes con receptores positivos, resultó equivalencia entre goserelín y CMF para sobrevida global; y en pacientes con receptores negativos, la quimioterapia es francamente superior a cualquier intento de hormonoterapia, incluida la supresión por análogos. En el Cuadro XX está la actualización del metaanálisis, esto era lo que se había obtenido con un seguimiento medio de 6 años y cómo se va corriendo discretamente hacia la izquierda, sin que esto marque significación. Recuerden que todo lo que está de un lado favorece al análogo y todo lo que está del otro lado favorece a la quimioterapia. Digamos que son tratamientos equivalentes para mujeres premenopáusicas, en este caso axila positiva. El porcentaje de pacientes que recuperaron la menstruación luego del uso de esto, que es uno de los efectos secundarios negativos; el 77% de todas las pacientes tratadas recuperaron la menstruación y el 90% de las pacientes menores de 40 años la recuperaron dentro del año de finalizado el tratamiento.

### Dr. Jorge Ítala

Después hubo varias conferencias y tratamos de resumir, así como resumimos el grupo de las añosas, las novedades descriptivamente en pacientes jóvenes. Hablaron Monica Castiglione

Cuadro XX



de Suiza, Kathleen Pritchard que es una de las que más insistió en la ablación ovárica quirúrgica por laparoscopia y la consideró seriamente, y Kathy Albain de EE.UU.

El Cuadro XXI muestra el protocolo austríaco, no vamos a describirlo, simplemente mostrarlo, donde compara goserelín 3,6 mg cada 28 días por 2 años, contra CMF por 6 ciclos o CMF por 6 ciclos seguido por goserelín 3,6 mg cada 28 días por 18 meses. Abajo hace consideraciones sobre pacientes pre- y perimenopáusicas, ganglios negativos, 70% de receptores hormonales positivos, presentado en ASCO en el 2002 por Castiglione.

Conclusión: goserelín 3,6 mg solo, demostró similar eficacia que el CMF con respecto a la supervivencia libre de enfermedad en pre- y perimenopáusicas con tumores receptores hormonales positivos y ganglios negativos. Los resultados del ZEBRA y este protocolo, el IBSG VIII (que es el austríaco) sostienen la eficacia equivalente de goserelín 3,6 mg como única medicación res-

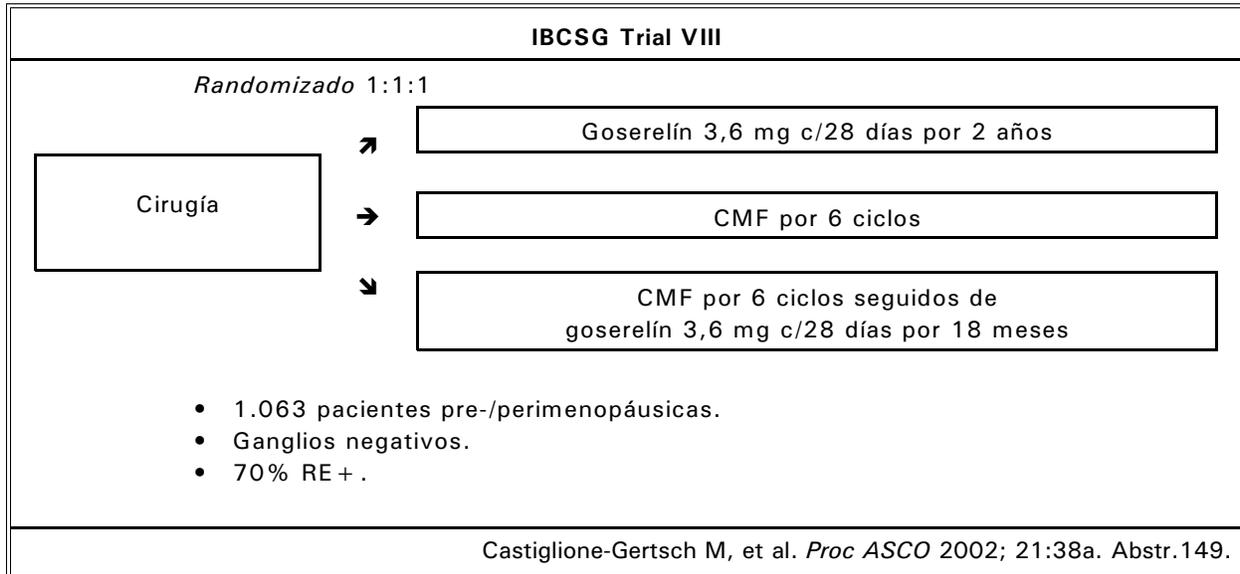
pecto a CMF en pre- y perimenopáusicas con cáncer inicial, receptores positivos y ganglios positivos o negativos. Ha habido evidentemente un avance, como decíamos al principio, en el tratamiento hormonal, en varios grupos de enfermas.

Finalmente tenemos goserelín 3,6 mg en pacientes premenopáusicas, que es el ZIPP que ustedes conocen, simplemente lo recordamos, Zoladex 3,6 mg cada 28 días por 2 años, tamoxifeno 20 a 40 mg por día por 2 años, Zoladex 3,6 mg cada 28 días, tamoxifeno 20 a 40 mg por 2 años o ningún otro tratamiento.

Cuatro estudios colaboradores *randomizados*, 2.710 pacientes elegibles, receptores positivos, receptores negativos, estadios I y II, cualquier estado de receptores hormonales, terapia estándar, radioterapia, quimioterapia. Este es un trabajo de Baum presentado en ASCO (Cuadro XXII).

Resultados: en pacientes que recibieron goserelín 3,6 mg adicionado a terapia estándar,

Cuadro XXI



comparadas con las que no, la mejoría fue significativa, la reducción significativa en la incidencia de cáncer contralateral, y la "p" final de 0,005.

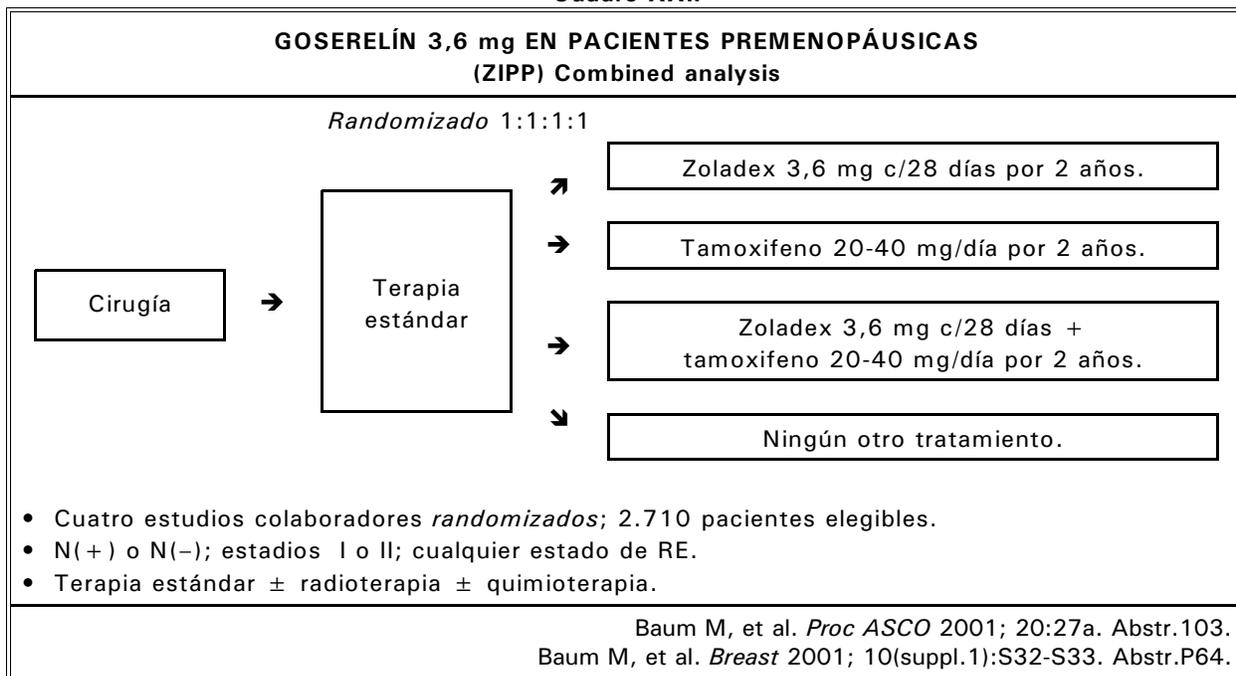
Las pacientes receptores de estrógenos positivos se beneficiaron más que las receptores de estrógenos negativos o desconocidos. El beneficio se verificó también en pacientes con tamoxifeno, quimioterapia previa; pero la magnitud del mismo fue menor en estos subgrupos. El análisis de subgrupos sugiere que goserelín 3,6 mg tuvo su mayor efecto en pacientes receptores de estrógenos positivos que no recibieron quimioterapia, pero la heterogeneidad no permite definir la significación.

Supresión ovárica agregada a terapia adyuvante. Conclusión: el análisis ZIPP valida la adición de goserelín 3,6 mg a terapia adyuvante estándar en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible. Considerar la castración quirúrgica (por eso la destacué antes) en pacientes perimenopáusicas o sin acceso a los análogos. Esto es bastante importante.

#### Dr. Aníbal Núñez De Pierro

¿Qué se dijo de quimioterapia? Martine Pickard estuvo realmente muy categórica en su posición, si bien no fue compartida o consensuada con el resto del panel. En primer lugar lo que analizó fue el beneficio global obtenido por el uso de antraciclinas en lugar del metotrexato (Cuadro XXIII). Ganglios positivos un 4,7% de beneficio absoluto y en ganglios negativos 1,8% de beneficio. Hace referencia al protocolo del NCIC en el que compara el porcentaje de recaída con un esquema o con otro, basado o no basado en antraciclinas, sea para el grado de compromiso ganglionar, en el que se ve que la diferencia significativa se obtiene solamente en las pacientes con 4 ganglios o más, y de acuerdo al estado de los receptores. Asimismo lo que remarcó (evidentemente ya tiene una posición muy tomada a favor del que el CMF no debe ser abandonado para grupos de bajo riesgo), que el uso de antraciclinas conlleva un daño cardíaco del 1% y 0,13% de leucemias inducidas; esto es en términos generales. Inició su charla hablando del rol de las antraciclinas. Inmediatamente ana-

Cuadro XXII



lizó de las estrategias, cuáles son aquellas con capacidad de sobrevivir a la prueba práctica.

Intensidad de dosis: conocemos todos los problemas que tuvo, y quedó que en este momento no parece ser una alternativa viable. En cambio, es muy promisorio lo que está apareciendo con densidad de dosis.

Hizo referencia a varios estudios, en particular al CALGB 9471, un estudio con 2.000 pacientes, ganglios positivos, en el cual en forma combinada o secuencial, las pacientes reciben antraciclinas y taxanos (paclitaxel en este caso) en esquemas con dosis de densidad estándar o con alta densidad de dosis, en un caso y en otro. Esquemas completados en 21 semanas y en 14 semanas; o en 33 semanas y 22 semanas, respectivamente. Esto ya está publicado en ASCO de 2002.

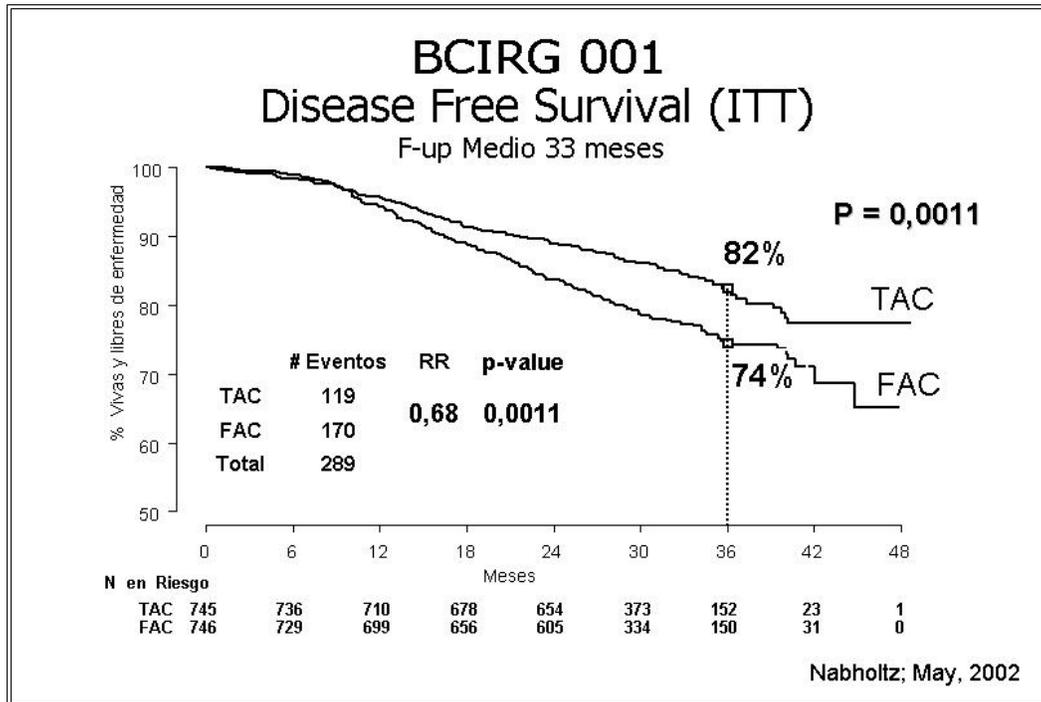
Los resultados generales que remarcó de este estudio: 2.000 pacientes con 315 recaídas; el

Cuadro XXIII

<b>QUIMIOTERAPIA</b>		
Beneficio global de antraciclina en lugar de CMF:		
• Ganglios positivos		4,7%
• Ganglios negativos		1,8%
NCIC CTG % de recaídas		
	Antr.	CMF
• 1 a 3 ganglios	56	60
• 4 o más ganglios	28	40
• RH(+)	32	40
• RH(-)	47	55
Asimismo el uso de antraciclina conlleva:		
• Daño cardíaco		1,00%
• Leucemias inducidas		0,13%
Martine Piccart J. Bordet Inst, Bélgica.		

beneficio para el uso de alta densidad de dosis *versus* las convencionales, con un seguimiento de 3 años, para intervalo libre de enfermedad

Cuadro XXIV



con una  $p=0,072$ ; y para sobrevida global, con una "p" también significativa (0,014). A 4 años, en la población que ya alcanzó los 4 años (no solamente los 3 años que fueron al análisis general) el beneficio asciende al 82% para las pacientes tratadas con esquema de alta densidad de dosis, contra 75%. No hubo diferencias significativas entre los esquemas simultáneos o secuenciales (recuerden ustedes las posibilidades de usar adriamicina más paclitaxel, sumados o secuencial). No se constataron leucopenias severas en las series de alta densidad de dosis; y sí hubo más neurotoxicidad y emesis severa en los esquemas simultáneos, por lo cual ella se inclinó por los esquemas secuenciales.

¿Qué dijo respecto a taxanos? Tomó como eje de su análisis el protocolo BCIRG 001, en el que las pacientes fueron *randomizadas* a FAC o TAC. Son pacientes estratificadas por compromisos ganglionares y por supuesto, por centro. Respecto a esto, el intervalo libre de enfermedad,

una diferencia significativa de las pacientes tratadas con taxanos *versus* las tratadas con esquemas simplemente basados en antraciclinas. Diferencia o beneficio que se pierde cuando se habla de sobrevida global. Fíjense ustedes que la "p" que tenía dos ceros antes del primer uno, acá pierde totalmente la significación, a pesar de que sigue habiendo una pequeña diferencia a favor de los taxanos (Cuadro XXIV).

Luego hizo un subanálisis muy interesante de lo que puede esperarse de las adiciones de taxanos en subgrupos específicos. En primer término tomando en consideración a los receptores hormonales, como el beneficio o la ventaja adicionada por los taxanos, se marca tanto en receptores positivos como en receptores negativos; pero es mucho más importante el beneficio que se obtiene en las pacientes receptores negativos.

De acuerdo a la expresión del Her-2/neu, cómo existe una diferencia significativa con la apli-

cación de taxanos en las pacientes FISH positivo, mientras que se pierde todo beneficio comparando antraciclina *versus* antraciclina más taxanos en las pacientes FISH negativo. También a veces un poco distinto de lo que uno espera.

Resulta que, si ustedes nos permiten, ésta es la moraleja de St. Gallen. En 1981 Fisher produce este trabajo, que es: "El rol del cirujano en el manejo del cáncer de mama", y lo hemos traducido literalmente. En 1981 entonces, Fisher decía: "que ya no es suficiente que el cirujano domine las técnicas quirúrgicas, el manejo actual de la paciente con cáncer de mama requiere un profundo conocimiento de todas las modalidades diagnósticas y terapéuticas que le son inherentes"; más aún, en el siguiente párrafo dice algo así: "y el que no lo haga, olvídense". Digamos que un poco, a lo mejor, la experiencia de todo esta exposición puede sintetizarse aquí. Tenemos por delante un esfuerzo importante para poder mantenernos a la altura de la velocidad con que se desarrolla la especialidad que practicamos. Gracias.

### Dr. Jorge Ítala

Muchas gracias por la paciencia. Ahora si quieren hacer algún comentario, trataremos de ayudarlos en base a la descripción que hemos hecho.

### DEBATE

**Pregunta:** ¿Tiene datos acerca del TNM?

**Dr. Núñez De Pierro:** En primer lugar le digo, hubo una conferencia destinada a TNM, en la cual no se dijo absolutamente nada. Algo así como que todavía nadie quiere meterse en la modificación del TNM. Había una conferencia cuyo título era: "La modificación de la clasificación del TNM", que usted vio que acá ni siquiera figura. Porque esa conferencia a lo que se dedicó es a definir la detección molecular de mi-

crometástasis; el rol futuro que va a tener en la terapéutica la micrometástasis; y no entró en la clasificación. Llamó la atención el comentario de Giuseppe Viale. A lo mejor vuelva a tomar esto, porque provocó bastante controversia, incluso en los miembros del panel que lo acompañaban. Él dijo que era muy difícil determinar, en algunas condiciones, si lo que tenía delante era una metástasis ganglionar o no; y que él la informaba como positiva. Por lo tanto, cabía deducir que esas pacientes estaban siendo tratadas como axila positiva, que no es el espíritu de la clasificación. Lo dijo en un foro de este nivel.

**Dr. Lema:** Yo pienso que el punto crucial es el de la células sueltas en el seno linfático subganglionar, que lo ha traído al tapete naturalmente la inmunomarcación, porque son células que con hematoxilina eosina muy probablemente no las veríamos, y saltan así, como con una crucecita cuando están marcadas. Ahí es el problema, porque la definición exacta es la colonización a distancia. Vale decir que las células tienen que estar estromatizadas y tienen que formar un pequeño núcleo metastásico. Alguna vez hemos dicho que las células circulando por el seno linfático subcapsular, es como un turista que va circulando por las calles de una ciudad, pero no es un residente en la ciudad. Por otra parte, no sólo pueden ser células neoplásicas, sino que también puede haber embolizaciones de células epiteliales glandulares normales que por la manipulación quirúrgica, entran en el linfático y van a parar. Hace poco justamente vimos en consulta un caso de una paciente que había sido identificada aquí en Buenos Aires, en el Sanatorio Mater Dei, con el ganglio centinela como negativo. Estas pacientes que creen que en EE.UU. está la verdad, piden el material y se van a EE.UU. Van al Memorial Sloan Kettering, y le dicen positivo. Entonces, tenían otro pariente y ahí en Nueva York van al Mount Sinai, y con el mismo material le dicen negativo. Entonces, se encuentran que donde iban a buscar la verdad, tienen dos verdades distintas. Vienen con

el material, nosotros lo vemos, y lo que había era un error, es decir, que estaba bien diagnosticado como negativo. Los del Mount Sinai lo argumentaban muy bien de que eran células normales embolizadas, y esa era la realidad. Ahora fíjense que eso le significó a la paciente que fue al Memorial, que ya le iban a hacer el vaciamiento ganglionar y todo, y se dio todo vuelta para atrás.

**Dr. Núñez De Pierro:** El término que acaba de utilizar el Dr. Lema de turista, es exactamente el mismo que utilizó Viale; él no puede saber si son turistas y resulta que esto conlleva a sobretratamiento. Respecto a este tema de sobretratamiento, hubo dos conferencias conceptuales, una de Umberto Veronesi y otra de Bernard Fisher. La de Fisher giró alrededor de: "por favor, hagámosle a la paciente el mínimo tratamiento efectivo"; asegura, "estamos sobretratando las enfermas, tratemos de diseñar, de buscar cuál es el margen del mínimo tratamiento efectivo para las pacientes".

**Dr. Cymberknoh:** Me llamaba la atención en uno de los temas, de que en los estadios iniciales en los protocolos comenzaban primero con *core*; no sé si será *core* o *mammotome*, pero de todas maneras lo que entiendo es que ellos comenzaron tomando muestras histológicas.

**Dr. Núñez De Pierro:** William Woods en sus conferencias propone, decía "propone". El tema es así, con taxanos se están obteniendo remisiones histológicas completas de orden muy superior al que estábamos acostumbrados. Entonces, una de las propuestas es extender la neoadyuvancia, quimioterapia primaria o como le quiera llamar; que es lo que vemos en todos los trabajos. Entonces, él propone estadio I y II *core*, ganglio centinela o vaciamiento axilar, quimioterapia de inducción, y luego los tratamientos que correspondan. La base es el B-18.

**Dr. Lema:** Quería hacer una pregunta. Ahí

decía que encontraban algo así como un 11% o 13% de falsos negativos de receptores por inmunohistoquímica, ¿contra qué?

**Dr. Ítala:** No era eso; a lo mejor estaba mal expresado. Por eso yo dije que los patólogos lo iban a analizar, sabiendo que estaba sentado ahí. Él habló de la calidad de los laboratorios y referente a esto hizo una alusión, como dije, a que los laboratorios pequeños deben derivar a los grandes; porque por mala técnica (no por desconocimiento) o por laboratorios que no estén suficientemente entrenados, tendrían una tasa de receptores negativos del 11%, creo, si no me acuerdo mal.

**Dr. Núñez De Pierro:** Usted sabe que todos los que participamos de protocolos de investigación, sabemos que finalizado el protocolo, le piden los tacos para hacer determinaciones; esto es en todo el mundo. Cuando se reciben esos tacos, encontraron que el 11% de las pacientes rotuladas como receptores negativos, eran positivos.

**Dr. Lema:** Eso es importante, porque quiere decir que era la técnica, no era por ejemplo, por una mala fijación de la pieza.

**Dr. Ítala:** No, hablaba de los laboratorios en general.

**Dr. Lebrón:** Me pareció excelente la reseña que hicieron, porque yo estuve en St. Gallen y sé lo difícil que es seguir una conferencia, porque muy bien lo explicaron, es una maratón que comienza desde las 8:00 de la mañana hasta las 5:00 de la tarde. Una de las cosas de la que quería hacer una pequeña reflexión. Escuché decir que la mayoría condenó al CMF, no sé si dijeron eso. Me gustaría que se explayaran un poco respecto a por qué condenaron al CMF.

**Dr. Núñez De Pierro:** Prácticamente es como que CMF dejó de ser un recurso en el arma-

mento del cáncer de mama. La única defensora fue Piccart que insistió que en las pacientes añosas y en pacientes de muy bajo riesgo, no hay razón para pasar a esquemas basados en antraciclina; y dio las cifras que dio. Pero le diría que esto incluso lo vemos en la literatura. Las críticas a muchos de los protocolos de endocrinoterapia es usar como parámetro de comparación al CMF. Habría que charlar muy detenidamente con nuestros amigos oncólogos; pero es una realidad. Prácticamente no figura en ningún protocolo actual la combinación CMF. Es decir, por eso esto va sin opinión.

**Dr. Lebrón:** En todos los países sin tantos recursos, CMF es una quimioterapia bastante poco costosa comparada con las antraciclinas. Creo que en nuestro medio CMF todavía ocupa un lugar muy importante. Bueno, pero esa es una proposición de St. Gallen en el primer mundo fundamentalmente. Otro tema que me pareció novedoso fue lo de los activadores de plasminógenos. Sobre eso, ¿alguien lo está haciendo acá?

**Dr. Núñez De Pierro:** Que yo conozca, acá no. Realmente el entusiasmo que despierta es importante. Para poder preparar parte de este material, usted sabe bien que uno toma nota. Después en gran parte lo que uno pudo anotar es la referencia bibliográfica para después ir a leerlo, incluso, y hay muchos trabajos sobre esto. Lo único es un elemento de predicción que trasciende aparentemente y es el estatus ganglionar. Algo así como que puede distinguir más allá de si la paciente era positiva o negativa, su pronóstico individual; con una sola contra, que ahí no la expresé, pero que la mencionó Piccart, que tiene validez en pronósticos a 5 años, pero no a 10 años. Por lo tanto, sería de gran utilidad en las pacientes más añosas; en las que uno haciendo pronósticos para diseñar tratamiento a 5 años, está bien, por lo que luego les mencionó Hyman Muss; es decir, el efecto de cuánto es lo que uno pretende garantizarle sobrevida, de acuerdo al grupo etario al que pertenece la pa-

ciente. Ahora, recuerden la cifra, a una paciente de 85 años el tener un cáncer de mama le hace perder 4 meses de expectativa de vida.

**Dr. Cymberknoh:** Me pareció ver al pasar rápidamente una diapositiva y me hizo recordar una conferencia muy importante que hubo recientemente en EE.UU. donde se habló de ablación, tanto por calor como por frío seco. Quiero saber qué pasó, si se presentó un trabajo importante.

**Dr. Ítala:** Fue un comentario; no fue muy repetido, pero evidentemente hubo varios que hablaron. Estaba puesto ahí, ablación con láser, con crioterapia, es decir, la ablación del tumor.

**Dr. Núñez De Pierro:** Es indistinta. ¿Quiere hacerlo con láser?, hágalo con láser. ¿Quiere hacerlo con frío?, hágalo con frío. No cambia el resultado.

**Dr. Cymberknoh:** Es análogo a la quirúrgica.

**Dr. Núñez De Pierro:** No hay nada demostrado que permita decir que es ni mejor ni peor.

**Dr. Cymberknoh:** ¿Se habla de los límites de seguridad?

**Dr. Núñez De Pierro:** No, en absoluto. No hubo ninguna exposición sobre eso.

**Dr. Claudio Lorusso:** ¿Creen que realmente el *gold standard* se dio a la biopsia del ganglio centinela como verificación de la axila? No se hizo mención a esperar a los resultados del protocolo de Fisher que *randomiza* al centinela versus centinela más vaciamiento axilar. En ese sentido, ¿ese *gold standard* es el consenso general?

**Dr. Núñez De Pierro:** No, ustedes vieron que son distintas conferencias. Viale, que estuvo categórico, dijo no hacer ganglio centinela si usted no tiene todas las condiciones para estudiar-

lo, porque puede cometer errores. El *gold standard* como exploración de la axila, pero eso no quiere expedirse con anticipación al NSABP o al protocolo de la COG; sino que para saber cómo está la axila, ganglio centinela es *gold standard*; si después usted, porque es positivo, todavía la quiere seguir vaciando, vacíela.

**Dr. Claudio Lorusso:** Si el resultado de Fisher da que la biopsia del ganglio centinela podría ser inferior al vaciamiento axilar, ganglio centinela más vaciamiento axilar, se va a tener que devolver material.

**Dr. Núñez De Pierro:** No me acuerdo ahora de quién fue la conferencia, tendríamos que volver a la diapositivas, y lo que dice es: que en la estimación del estado de la axila, el *gold standard* es el ganglio centinela; no el manejo que usted haga de la axila, en el sentido que usted tiene ganglio centinela negativo, se puede asumir que esa axila es negativa; tiene ganglio centinela positivo, comparto con usted que habrá que esperar los protocolos del American College of Surgeons y de Fisher y para saber qué pasa; en particular, el del American College of Surgeons, porque es el que *randomiza* axila, ganglio centinela positivo a nada o vaciamiento. El de Fisher mucho no nos va a decir.

**Dr. Ítala:** Más o menos hay que esperar un año y medio o dos años.

**Dr. Etkin:** Quería ver si podemos volver hacia atrás, en el tema de los inhibidores; anastrozol *versus* letrozol, a ver si yo interpreté bien. Cuando hablamos de letrozol les dio tasas de reducción, tanto sea la forma de estrona o de es-

trona sulfatada, no así con el estradiol activo, ¿es así?

**Dr. Núñez De Pierro:** Sí, producen inhibición bioquímica superior en los niveles de estrona y estrona sulfato, comparado con el anastrozol *versus* no significativa en los niveles de estradiol. Ninguno de esos parámetros bioquímicos tiene traducción clínica.

**Dr. Etkin:** Yo quería tratar de ver si pensamos juntos, porque la forma inactiva del estradiol es pasar a estrona. Si pasa estradiol a estrona, quiere decir que tiene el poder de valor de inhibición. Cómo le puede comprobar a la hormona activa, es diferente.

**Dr. Ítala:** No lo terminé de entender, Doctor.

**Dr. Etkin:** Porque si tiene inactiva la hormona, es más efectivo el letrozol que el anastrozol. No es la misma circunstancia en la presencia de hormona activa.

**Dr. Núñez De Pierro:** Yo de cualquier manera le voy a resolver el tema. Habrán visto que en el panel de consenso, que era lo único que se pudo presentar al principio, no decía inhibidor de aromatasas, decía anastrozol. Eso lo hicieron cambiar especialmente, porque no hay ningún protocolo de investigación comparable con la TAC para el letrozol. Así que inhibidor de aromatasas como alternativa de tratamiento al tamoxifeno. Esto quedó ya escrito en el Consenso, significa anastrozol.

**Dr. Ítala:** Señores, muchas gracias por su presencia, damos por finalizada la Sesión.

**PÁGINA PARA PUBLICIDAD**