

Disertación del Dr. Daniel H. Allemand

Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Mastología.
Jefe de la División de Ginecología y Mastología, Hospital Fernández.

- **Local therapy in the molecular era: relevant or relic?**
Monica Morrow, MD, FACS. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York, NY.
- **Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: a randomized controlled trial.**
Rajandra A. Badwe, MD. Tata Memorial Centre, Mumbai. Maharashtra, IN.

Buenas noches, gracias a la Sociedad por darme la oportunidad de dar esta charla. Desde ya, acá no va a haber opiniones mías, pero tengo la suerte de comentar una de las conferencias importantes como la de Monica Morrow, que me parece que es muy interesante, después de la charla que escuchamos con relación a la biología de los tumores, la tabla que comentó la Dra. Margossian y las tablas del Dr. Terrier, realmente creo que esta cuestión de la extensión de la cirugía es la discusión que forma parte de la reliquia y creo que el interrogante que le puso Monica Morrow a su charla es realmente, si tiene relevancia.

Monica Morrow tuvo en su presentación, como hicieron los demás que comentaban las charlas, una disertación de 45 minutos, porque la lectura fue en homenaje a William McGuire,

uno de los que creó la reunión de San Antonio. Era un oncólogo clínico que trabajaba en la Universidad de Texas, hizo su formación en Michigan y se murió de un ataque cardíaco después de hacer buceo en la Isla de Cozumel allá por 1992. Era relativamente joven cuando se murió.

Esta sesión en homenaje a McGuire es con estas lecturas plenarias, y una de ellas fue la que le tocó a Monica Morrow.

Fundamentalmente ella insiste (los que la conocemos, ha estado en Argentina), en la cuestión de la extensión de la cirugía vinculada al tema del uso o no del tratamiento sistémico, el impacto de la resonancia, que desde ya lleva a mayor tasa de mastectomías, la cuestión de los márgenes, seguimos discutiendo cuál es el margen útil, y el tema de la cirugía axilar.

Todos saben que esto lleva a cirugías más extensas, cuando en realidad lo que estamos discutiendo es la biología y la cuestión genética de los tumores, lo que parece medio anacrónico.

En la Figura 1 se observa que lo que pone a la izquierda de la pared es la sobrevida y del otro lado el control local y cuál es el impacto que tienen. A la izquierda la terapia endocrina y quimioterapia, y puntualmente del otro lado la cirugía, radioterapia y la enfermedad residual.

Es muy interesante lo que se observa en la Figura 2, es para mostrar dos trabajos. Muestran pacientes curadas de cáncer de mama que no recibieron tratamiento sistémico; es decir, que esto también existe, no es que pacientes que no recibieron tratamiento sistémico evolucionaban a enfermedad, recaídas y muerte.



Figura 1

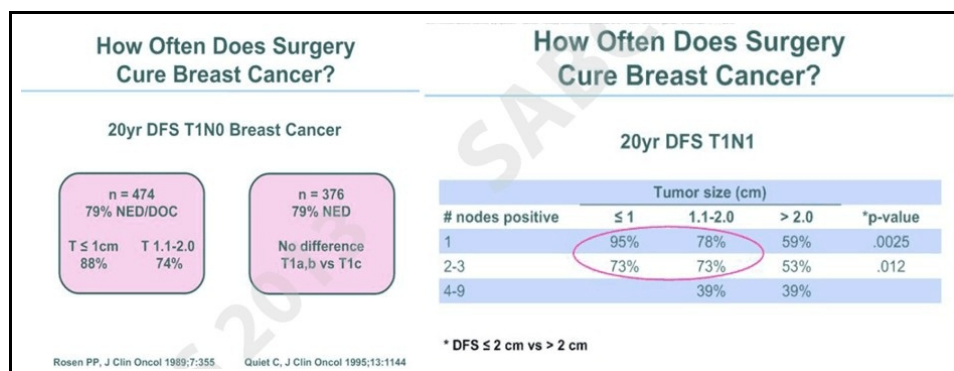


Figura 2

Pero en realidad, lo que se ve es que hay diferencias significativas en la carga tumoral. Por lo tanto, lo que se puede pensar es que la carga tumoral es un hecho que está relacionado con el tipo de tratamiento que va a recibir la paciente.

El tema del uso de la resonancia es motivo de discusión y controversias en todas las charlas de nuestra especialidad. La cuestión es sobre todo si esto puede mejorar los resultados quirúrgicos del tratamiento del cáncer de mama.

Fundamentalmente, quiero mostrar esto que en realidad es un cuadro que mostró ella, fíjense la diferencia que hay entre mastectomías iniciales cuando se utiliza una resonancia o no (Figura 3). Pero lo que importa, en realidad, es que

este trabajo que compara y que no está publicado todavía (recomiendo que lo lean, yo tuve la suerte ya de tenerlo), es el trabajo de Houssami.

Houssami es un epidemiólogo australiano que publica muchos trabajos de este tipo o con esta característica. Realmente observen que el seguimiento no es corto en aproximadamente 3.000 pacientes con resonancia o no, y la supervivencia es la misma. Así que éste es un tema medio cerrado, pero sigue siendo motivo de controversias (Figura 4).

Con respecto a las recaídas locales, vemos si tienen impacto los tratamientos sistémicos en las mismas. Y lo que aprendimos ya hace muchos años, es que con tamoxifeno *versus* placebo, la

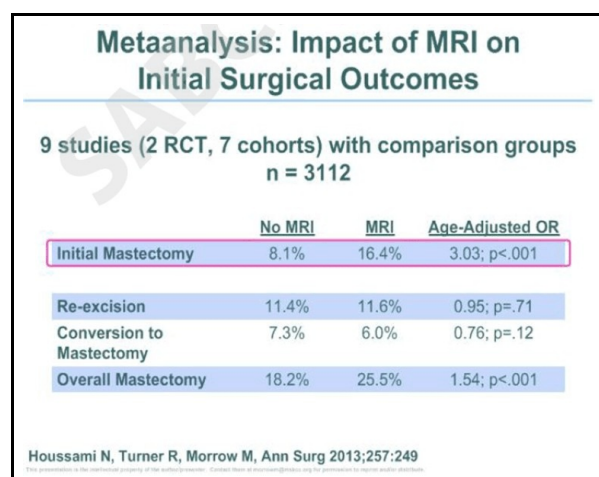


Figura 3

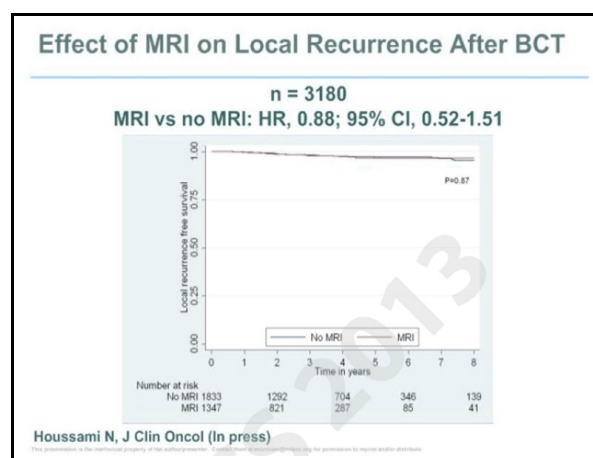


Figura 4

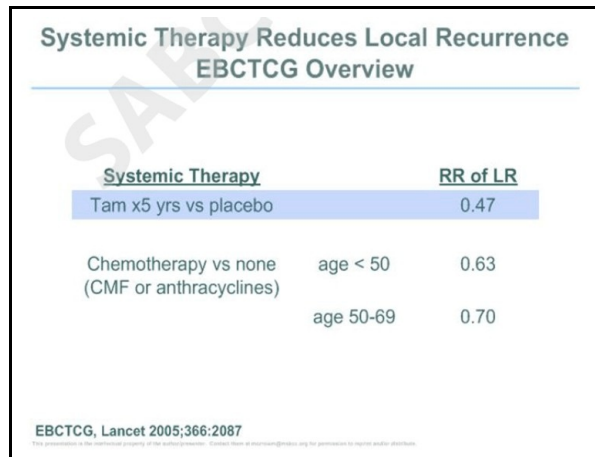


Figura 5

recaída cae casi a la mitad de las recaídas locales, y lo mismo en las pacientes con quimioterapia con antraciclinas o CMF *versus* no quimioterapia (Figura 5).

Es decir, que estas publicaciones (que ya son antiguas, más de 9 años) son del EBCTCG y muestran lo que es el impacto del tratamiento sistémico sobre las recaídas locales.

Así que ella dice que los tratamientos sistémicos pueden tener impacto en el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida global, disminuyendo la tasa de recaídas locales. Es decir, que la tasa de recaídas locales no solamente depen-

de de la extensión de la cirugía, el tratamiento radiante adecuado, sino también el impacto que tienen los tratamientos sistémicos.

En la Figura 6 se pueden observar dos muy buenas publicaciones, una es de ASCO Breast y la otra de la revista Cancer, que muestran que estas son dos series del Memorial en distintos períodos. Fíjense el uso del trastuzumab y del no trastuzumab y las recaídas locales, la diferencia es altísimamente significativa. En realidad, las recaídas locales no tienen que ver con el perfil o el inmunofenotipo, sino con el tratamiento adecuado sistémico que la paciente haya recibido y no la extensión, porque vean que lo que comparan son pacientes con mastectomía o con cirugía conservadora. Esto es la caída de las recaídas locales a lo largo del tiempo, también me pareció muy interesante.

La Figura 7 que presenta ella ilustra un trabajo publicado en el 2013 y fíjense que cuando se analizaban estos 53 trabajos, que son *randomizados* fase III con más de 80.000 pacientes, es un número de pacientes muy llamativo. Lo que ellos vieron es que a lo largo del tiempo, desde 1990 al 2011, hubo una disminución muy significativa en la tasa de recaídas locales, que no tiene que ver con la extensión de la cirugía, sino con el impacto de los tratamientos sistémicos,

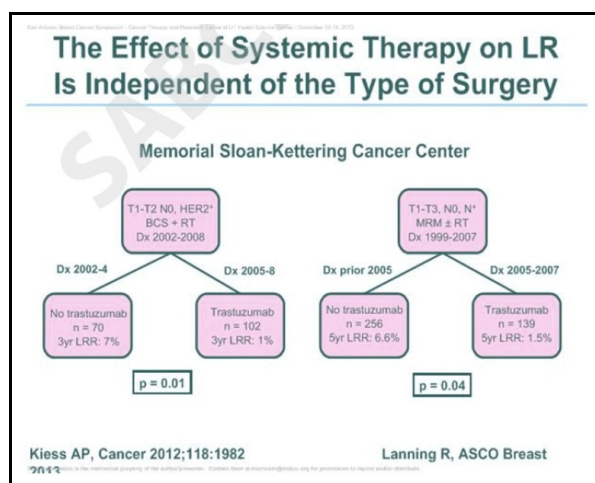


Figura 6

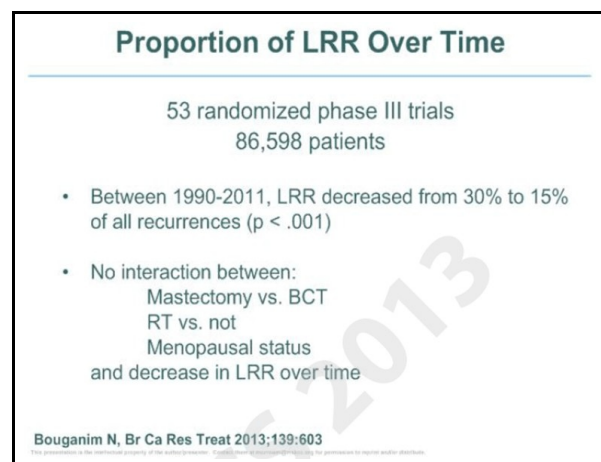


Figura 7

SSO-ASTRO Consensus Evidence Base	Characteristics of Studies in Metaanalysis
Metaanalysis of 33 studies (870 abstracts screened)	Variable # subjects
28,162 patients	Median Estimate 701
1,506 local recurrences	Final yr recruitment 1996
Study eligibility:	Median age 53 yrs
> 90% Stage I+II	Stage
Whole breast RT	I 55%
Minimum mean/median f/u 4 yrs	II 44%
LR in relation to margin status	Tumor size (median) 1.6 cm
Patient age	Node positive 26%
Houssami N, Ann Surg Oncol (In Press)	ssami N, Ann Surg Oncol (In Press)

Figura 8

con una "p" altísimamente significativa. Esto ha demostrado que no ha habido interacción entre mastectomía *versus* cirugía conservadora, radioterapia *versus* no radioterapia, estado menopáusico; lo que ha habido entonces es una disminución sostenida a lo largo del tiempo.

Entonces, ¿cuál es la evolución del pensamiento con relación al manejo del cáncer de mama? Sobrevida y control local. Es decir, si nos ponemos de este lado, sabemos que el control local tiene importancia, pero no porque sea más extensa la cirugía local/regional o el tratamiento sea más extenso, va a tener mayor impacto. Creo que ésta es la discusión, desde el punto de vista filosófico, que plantea Monica

Morrow.

Los otros dos puntos que tienen que ver con este tema de la extensión de la cirugía, es el tema de los márgenes y el manejo de la axila. Respecto al tema de los márgenes, seguimos discutiendo cuál es el margen óptimo.

Con relación a cuál es el margen ideal, hubo una reunión de consenso en la cual participó la Sociedad de Cirugía Oncológica y ASTRO Sociedad de Radioterapia, y es interesante porque lo que se analizó es una serie de evidencias.

La figura 8 muestra cuáles fueron los trabajos que se estudiaron. Se analizó un metaanálisis de 33 estudios en el cual se revisaron 870 *abstract* que incluyeron casi 29.000 pacientes y se

Characteristics of Studies in Metaanalysis	Margins Metaanalysis: Results
Variable Re-excision	Crude Rate LR: 5.3% (2.3-7.6%)
Median Estimate 48%	Margins and LR adjusted for follow-up
Any systemic Rx	OR 1.0
Chemotherapy	95% CI 1.72-2.24
Endocrine Rx	p-value < .001
Median WBRT dose	Margin status
47.2 Gy	Negative
Boost	Positive/Close
96%	
Median boost dose	
10 Gy	
Houssami N, Ann Surg Oncol (In Press)	Adjusting for age, yr of recruitment, endocrine rx did not change results.
	Houssami N, Ann Surg Oncol (In Press)

Figura 9

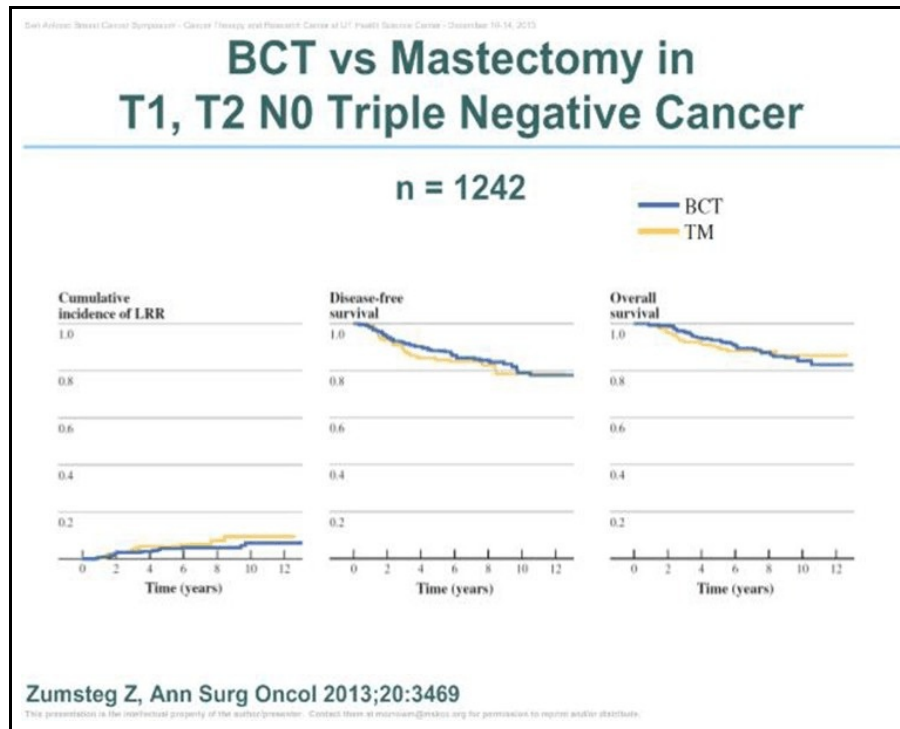


Figura 10

evaluaron 1.500 recaídas locales. Cuáles fueron los criterios para elegir las pacientes y finalmente cuáles fueron las variables que se tuvieron en cuenta.

En la Figura 9 se pueden observar las características de los estudios. Fue publicado también por el investigador australiano Houssami, el mismo epidemiólogo que participó.

Pero, ¿cuál es el consenso? ¿Cuál es lo que se define como margen positivo? El margen positivo se define como aquel que toca la tinta, es decir aquel que está vinculado y está en contacto con el tumor; o sea, con el tumor invasivo o con el componente in situ.

Cuando esto sucede, cuando el tumor contacta con la tinta el riesgo de recaídas se incrementa dos veces. Y es interesante que este riesgo de recaída no es que se anula con un adecuado *boost*, con tratamiento sistémico o con una biología favorable; es decir, no porque tengamos un inmunofenotipo de tipo luminal A, lu-

minal B, HER2+ o triple negativo, mejora porque la paciente vaya a recibir tratamiento sistémico *boost* o una biología favorable. Lo que importa es que el tumor, ya sea invasivo o in situ, no toque la tinta.

Entonces, ¿qué es un margen negativo para estas dos sociedades?, que el tumor no toque la tinta. Parece que ampliar estos márgenes más allá de que no toquen la tinta no tiene un impacto en el control local y esta rutina de ampliar los márgenes, que lo solemos hacer, en realidad no debería ser utilizado como práctica rutinaria.

En cuanto al tema de los inmunofenotipos, cuando la paciente tiene un inmunofenotipo desfavorable, como son los triple negativo, se plantea si se debería no hacer cirugía conservadora.

Lo que muestra la Figura 10, que es un trabajo muy interesante publicado en el 2013, es que tanto las recaídas locales como el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida global es la

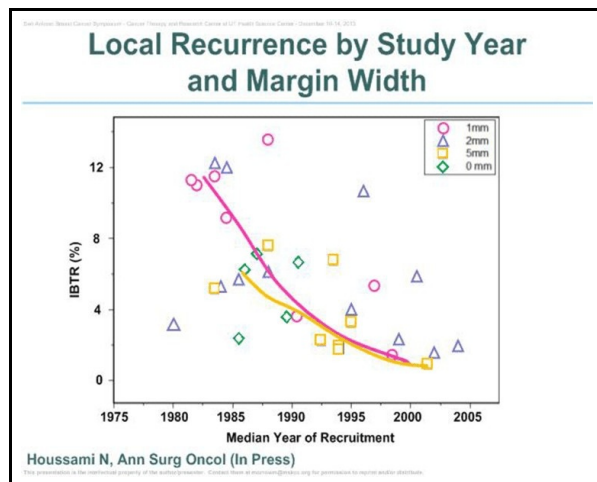


Figura 11

misma con cirugía conservadora o mastectomía. ¿Qué dice esto?, lo que ya probó Veronesi hace más de 20 años, y también Fisher.

En la Figura 11 se observan todos los trabajos en los cuales se publican las recaídas y los márgenes que se pedían. Vean como es la distribución y que la caída en la tasa de recaídas no tiene que ver con la amplitud de los márgenes, dado que se mantienen distintas definiciones, sino con la selección del tratamiento sistémico. Tal vez la serie individual más importante es la

serie del NSABP que mantiene lo de no tocar la tinta, hace 25 años por lo tanto le permite sacar conclusiones en casi todos sus trabajos. Si uno debería aplicar esta cuestión de los tipos desfavorables, para ella es no. Entonces, mayores cirugías no se eliminan porque uno tenga una mala biología. Es decir, que la mala biología requerirá mejores tratamientos sistémicos, pero no se supera con extensiones mayores de cirugía.

Puede ser que en otra época los márgenes mayores tuvieran impacto, no ahora; la evidencia es que no beneficia obtener márgenes mayores. Por lo tanto, habría que evitar la escisión rutinaria, sobre todo no solamente de impacto en los costos de las pacientes, sino también en los resultados estéticos.

La figura 12 muestra qué pasa con la axila, según el protocolo de Giuliano, el 2011. Ya se comentó del tratamiento neoadyuvante y la relación entre la enfermedad residual y la recaída local.

Es interesante mostrar la Figura 13 con dos ensayos, uno es el B18 y el otro es ACOSOG, que son ensayos de tratamiento neoadyuvante y qué pasa en la axila. Lo importante que podemos ver a lo largo del tiempo es que la cuestión de la recaída axilar hoy es una cuestión del pasado.

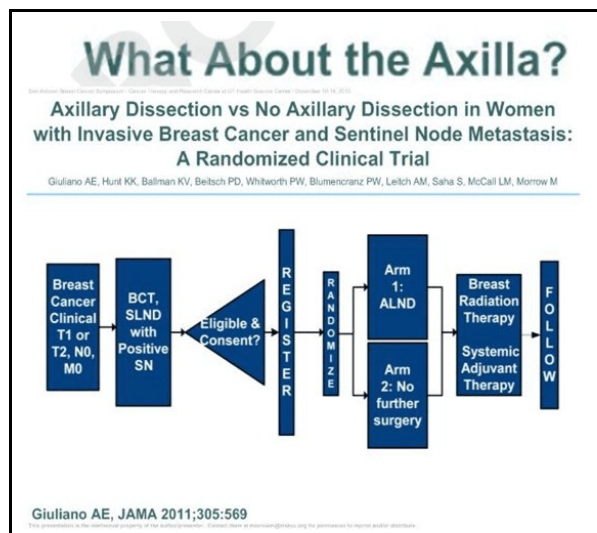


Figura 12

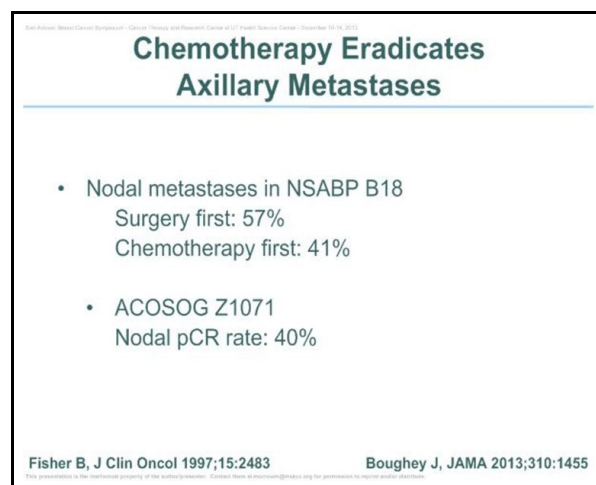


Figura 13

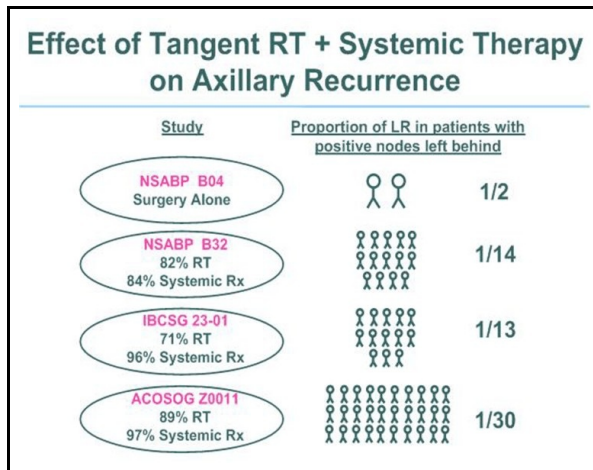


Figura 14

En parte los trabajos lo muestran, tanto los que mostró el Dr. Luis Barbera, de la Dra. Newman, como cuando se compara la cantidad de recaídas que había en el trabajo B04 que fue el primero en el cual no se hacían vaciamientos axilares, *versus* el ACOSOG Z0011 de Giuliano (Figura 14).

Con respecto al compromiso axilar, observen la diferencia significativa que hay entre carcinoma de tipo luminal, compromiso axilar y triple negativo. Ella dice que aun las pacientes que no cumplen con los requisitos del Z011 podrían

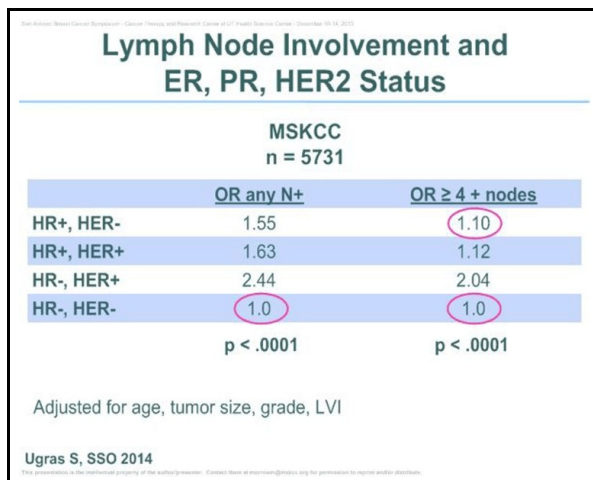


Figura 15

ser candidatas a evitar la linfadenectomía axilar, porque las pacientes con carcinoma triple negativo tienen muchas veces metástasis por vía vascular antes de tener metástasis ganglionar, y que tal vez no importe el compromiso ganglionar, como sucede en las pacientes con carcinoma de tipo luminal (Figura 15). Esto es muy interesante, la diferencia es altísimamente significativa en pacientes, cualquiera sea el número de ganglios, en los luminales y los triple negativos. Esto explica lo que se presentó en Arizona hace 2 meses en la reunión de la Sociedad de Cirugía Oncológica.

Esto es un poco lo que ella plantea: carga de enfermedad, tipo de terapia y la biología, esto no se suple con cirugías más extensas.

Este tema es el otro extremo, es sobre carcinoma avanzado. Esta charla la dio un cirujano de la India, de Mumbai, que presentó un trabajo sobre el tema del tratamiento local/regional en las pacientes que ya tienen enfermedad metastásica comprobada.

Ustedes saben que muchas veces hemos hecho cirugía local/regional con criterio paliativo, que sería la visión convencional sobre esta cuestión, sobre todo para evitar la ulceración, la necrosis y la infección de las lesiones mamarias.

Pero, en realidad, había un planteo de Fisher que era experimental, que establecía que la remoción del tumor primario podía favorecer la proliferación de enfermedad a distancia. Contra

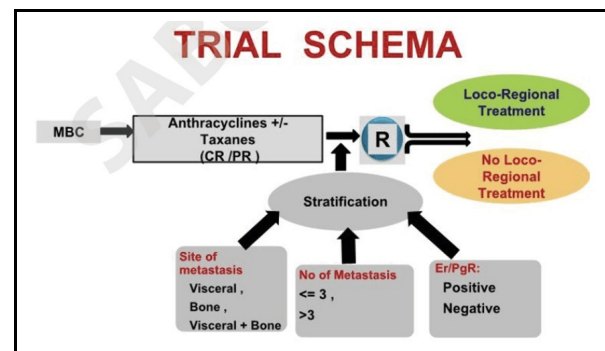


Figura 16

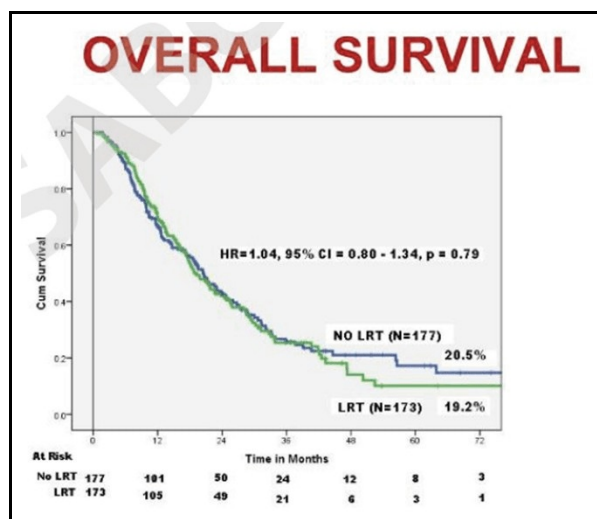


Figura 17

el planteo de Fisher hubo una serie de publicaciones, pero ninguna de ellas *randomizada*.

Lo que pretende este autor es *randomizar* un grupo de pacientes a tratamiento local y tratamiento no local, para ver qué pasaba y qué tenían en su porvenir.

El modelo teórico de Fisher y que se comprobó en ratones, era tumor primario y lesión metastásica, la remoción del tumor primario. En realidad con la remoción del tumor primario lo

que pasaba en estos ratones (siempre son ratones muy manipulados genéticamente), es que evolucionaban peor.

Entonces, el objetivo era si el control local/regional tenía impacto o no en la sobrevida global de las pacientes.

La Figura 16 muestra el esquema de tratamiento, el ensayo. Se *randomizó* un grupo bastante importante de pacientes a las cuales se las sometió a control local, cirugía local/regional o cirugía no local/regional. Observen que se estaficaron de acuerdo al tipo de metástasis. Uno tenía la idea de que las pacientes con metástasis óseas tenían tal vez indicación de este tipo de tratamiento, ellos no pudieron demostrar esto. El número de grupo de metástasis, más de 3 o menos de 3, y los receptores; es decir, si eran tumores hormono-dependientes o no hormono-dependientes. Este fue el esquema del tratamiento. Por supuesto las pacientes con tumores hormono-dependientes iban a ablación ovárica o no ablación ovárica. Pero ellos se fijaron como objetivo que tuviera un impacto superior a los 6 meses en la sobrevida.

La Figura 17 muestra la curva a sobrevida global. No mostraron ningún beneficio en el grupo tratado *versus* en el grupo no tratado. Es el

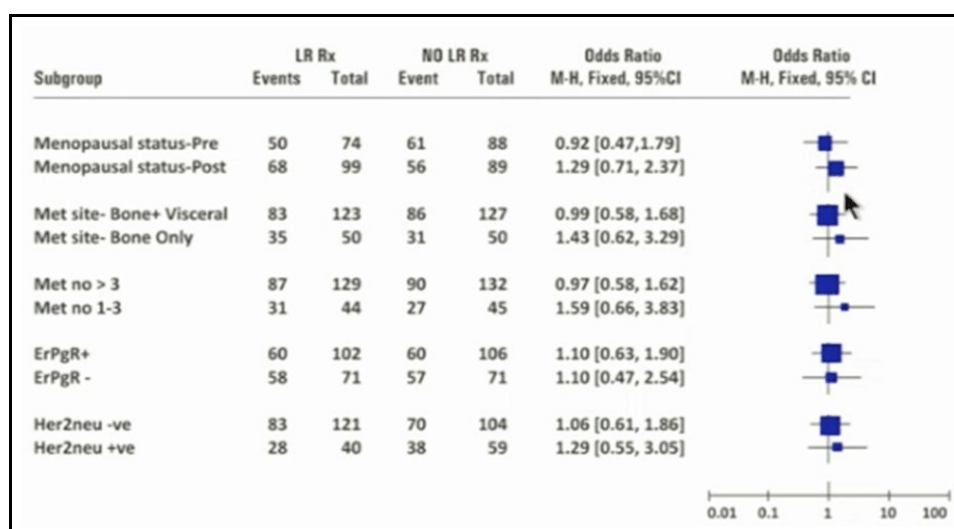


Figura 18

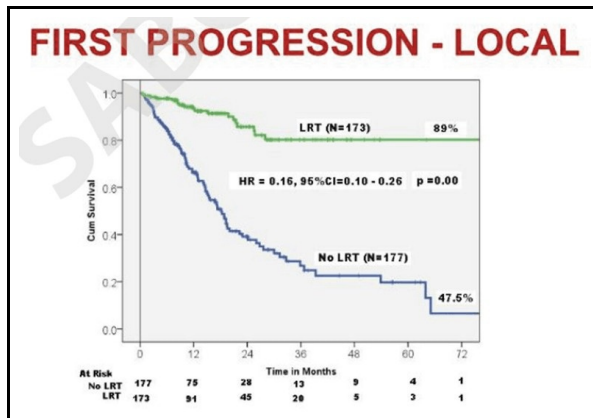


Figura 19

primer ensayo *randomizado* publicado, antes eran todas publicaciones individuales de grupos de trabajo.

La Figura 18 muestra los distintos subgrupos, y en realidad lo que se ve es que no hubo ningún grupo que se benefició; aun lo que nosotros pensamos, que aquellas que tenían metástasis óseas se podían beneficiar, porque progresaban a mayor cantidad de tiempo. Pero fíjense que esto en la progresión local tuvo impacto, y ustedes ven cómo se benefician las pacientes que recibieron tratamiento local y las que no recibieron.

Es decir, que hubo una diferencia en cuanto a la progresión local. Esto puede tener una visión del punto de vista de la paliación de la enfermedad, como lo planteé al principio. Sin duda, a diferencia de otros cánceres, el cáncer de mama se ve, y esto tiene un impacto en la calidad de vida de las pacientes (Figura 19).

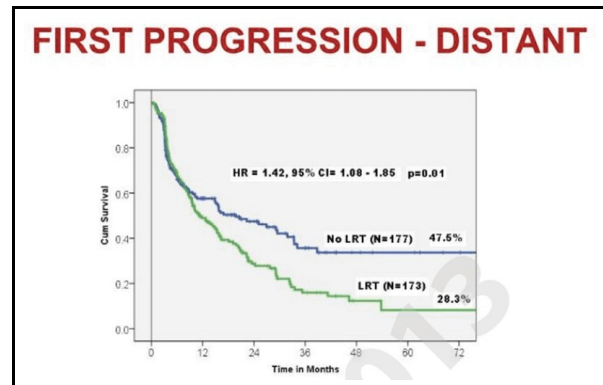


Figura 20

Es interesante observar el impacto negativo que tiene la enfermedad a distancia; es decir, que en parte este trabajo confirma el planteo teórico de Fisher y comprobado en ratones, que la remoción de la enfermedad local tiene un impacto en contra con respecto a la enfermedad sistémica (Figura 20).

La conclusiones son: el tratamiento local/regional no confiere beneficios en términos de supervivencia y en consecuencia no debe ser recomendado de manera rutinario en el cáncer de mama metastásico, que un poco esto lo sabemos.

La falta de beneficios en términos de supervivencia se debe en parte a resultados opuestos entre el control de la enfermedad local y la enfermedad a distancia.

Que la remoción del tumor primario confiere en términos de crecimiento una ventaja a la enfermedad a distancia. Muchas gracias.