

Disertación del Dr. Federico Coló

Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Mastología.
Director Médico del Instituto Alexander Fleming.

- **10-yr follow-up results of occult detected sentinel node disease: NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients.**
Thomas Julian, MD. UT MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.
- **Inflammatory breast cancer: multidisciplinary management and evolving therapies.**
Massimo Cristofanilli, MD. Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA.

Voy a comentar el primer trabajo, presentado por Thomas Julian, el trabajo también incluía los de Mamounas y Wolkmark. Son 10 años de seguimiento de enfermedad oculta en ganglio centinela. Es el trabajo NSABP B-32. Es un estudio *randomizado* fase III que compara el ganglio centinela con linfadenectomía axilar, en pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa.

El NSABP B-32 es un trabajo prospectivo, *randomizado*, fase III, diseñado para comparar sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad y morbilidad entre biopsia de ganglio centinela solo *versus* biopsia de ganglio centinela con linfadenectomía axilar, en axila clínicamente negativa, entre el período de mayo 1999 y febrero 2004.

De este trabajo se deriva la presentación actual, que es un segundo *end-point* logrado a

partir del significado clínico de las metástasis ocultas en el ganglio centinela. Estos ganglios centinela fueron nuevamente estudiados en un laboratorio de patología único y central, por patólogos que desconocían el informe previo.

Se *randomizó* de la siguiente manera: al grupo 1 se le hizo ganglio centinela y linfadenectomía axilar, a nosotros nos interesa lo que está en el recuadro verde; es decir, las pacientes que tuvieron ganglio centinela negativo y además se les hizo la linfadenectomía axilar; incluía 1.975 pacientes. En el grupo 2 se efectuó ganglio centinela y si el estudio intraoperatorio y posoperatorio era negativo, no se hizo linfadenectomía axilar posterior; incluía 2.011 pacientes (Figura 1).

Era un trabajo uniformemente balanceado. Las características de ingreso eran: el 75% de las pacientes tenía más de 49 años; en cuanto al tamaño tumoral, el 16% eran tumores mayores a 2 cm (la mayoría de las pacientes tenía tumores por debajo de los 2 cm); receptores hormonales 80% positivos en este grupo. De todas las pacientes, el 85% recibió terapia sistémica y el 82% terapia radiante. En el 87% de este grupo se hizo cirugía conservadora, y al resto se le efectuó mastectomía.

En la Figura 2 vemos las dos curvas, con ganglio centinela negativo. A la izquierda vemos la sobrevida global y a la derecha la sobrevida libre de enfermedad y es exactamente igual en los dos grupos, en las pacientes a las que se hizo ganglio centinela y linfadenectomía axilar pos-

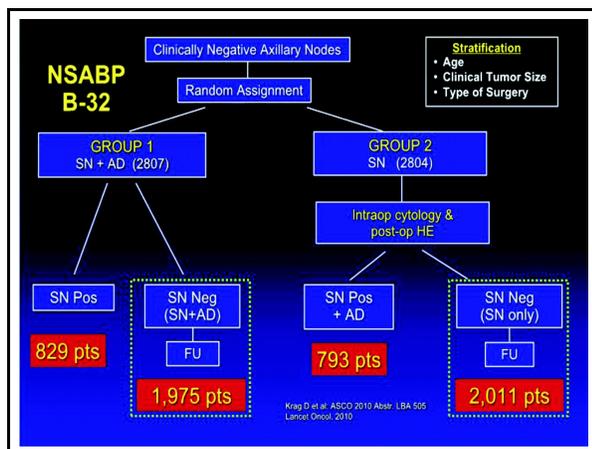


Figura 1

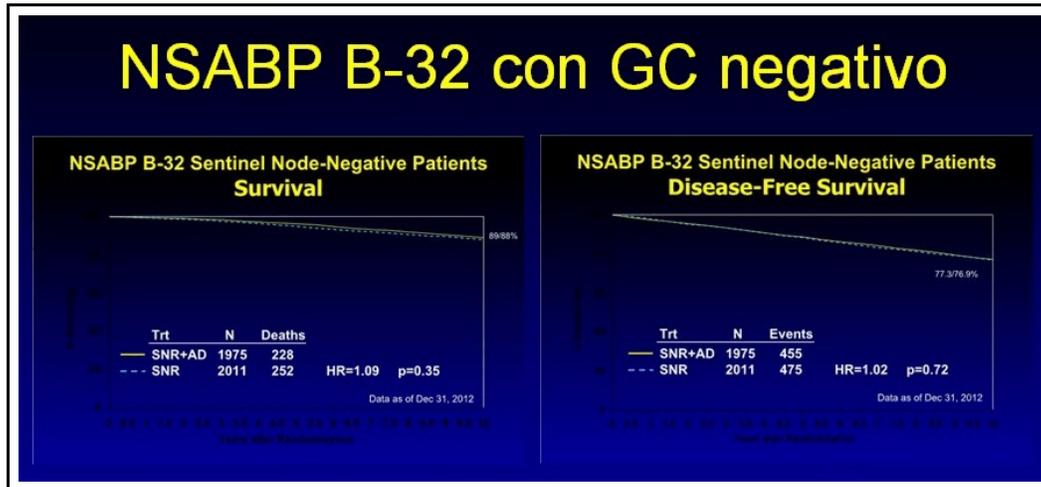


Figura 2

terior y a las pacientes que tenían ganglio centinela negativo y no se completó el vaciamiento axilar. Lo mismo sucede con la recurrencia local, son exactamente iguales en los dos grupos. Tengan en cuenta que es un trabajo prospectivo, *randomizado*, que se inició en el año 1999, cuando no había ningún trabajo respecto a ganglio centinela y no estábamos seguros respecto a hacer o no el vaciamiento axilar en esas pacientes.

En lo que respecta a las recurrencias locales como primer evento, en el grupo 1, las pacientes

a las que se les hizo ganglio centinela y linfadenectomía axilar, tuvieron un 3,8% de recurrencia local *versus* las que no se les hizo linfadenectomía axilar, de 3,3% (Figura 3).

A partir de este trabajo, como habíamos dicho antes, se eligieron las pacientes en el grupo 1 que tuvieron ganglio centinela negativo y en el grupo 2 que también tuvieron ganglio centinela negativo. Se estudiaron nuevamente todos esos ganglios, tanto del grupo 1 como del grupo 2. Los ganglios centinela negativos estudiados son la sumatoria de los dos grupos, en 3.986 pacientes (Figura 4).

NSABP B-32 Local and Regional Recurrences as First Events

	Group 1 (SN+AND) N=1975 No. (%)	Group 2 (SN) N=2011 No. (%)
Local	75 (3.8%)	66 (3.3%)
Axillary	4 (0.2%)	11 (0.5%)
Extra-axillary	5 (0.3%)	4 (0.2%)

Updated through Dec 31, 2012

Figura 3

NSABP B-32 Sentinel Node Status

Variable	Category	# of Patients	# of Patients with F/Up
Sentinel node (SN) status	SN Negative	3,989	3,986
	SN Positive	1,390	1,390
	No SN removed	209	206
	Unknown	23	5

Figura 4

NSABP B-32
Método de detección de las Mtt's Ocultas

- ▶ 3.989 pacientes con GC negativos
- ▶ 2 mm cada corte
- ▶ Secciones adicionales obtenidos entre 0.5 y 1 mm
- ▶ H&E e IHQ de rutina
- ▶ ITCs: < 0.2 mm
- ▶ Micrometástasis: > 0.2 mm & < 2.0 mm
- ▶ Macrometástasis: > 2.0 mm

Figura 5

En la Figura 5 se ven los métodos que se utilizaron para la detección del ganglio centinela. A estas pacientes se les hizo nuevamente corte cada 2 mm, se hicieron las separaciones entre uno y otro de 1 mm y a todas se les hizo nuevamente hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica. Es muy importante tener en cuenta que se repitió nuevamente la inmunohistoquímica. Cuando examinamos este segundo análisis que se le efectuó a los ganglios vemos que 616 pacientes tuvieron una expresión positiva en el segundo estudio.

El 16% en las pacientes que tuvieron ganglio centinela y linfadenectomía axilar y el 15% de las pacientes que no se sabía que tenían metástasis y se hizo solamente la biopsia de ganglio centinela. Estas 616 pacientes tenían metástasis

oculta en 15,9%. La gran mayoría fueron células tumorales aisladas (11,1%), un 4,4% de micrometástasis y muy pocas macrometástasis (0,4%) del total de pacientes (Figura 6).

Cuando vemos entonces la recurrencia local en las pacientes que no tenían metástasis ocultas, 3,8% versus 3,3% (Figura 7). En las pacientes con metástasis ocultas 5,1% versus 2,7%.

La Figura 8 muestra las curvas de las pacientes en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad sin metástasis ocultas, son exactamente iguales. Comparando estas mismas pacientes, en las que se encontró luego metástasis ocultas, las curvas son exactamente iguales.

Las conclusiones del NSABP B-32 del primer trabajo dicen que a los 10 años no existe ninguna diferencia significativa entre ganglio centinela solo y ganglio centinela más linfadenectomía axilar, en lo que respecta a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad y control regional en pacientes con axila clínicamente negativa.

Las conclusiones de las metástasis ocultas, este segundo *end-point* del NSABP B-32, dicen que a los 10 años no hay una diferencia significativa en la sobrevida global para pacientes con metástasis ocultas, a pesar de una diferencia absoluta del 3,1%. Existe una diferencia significativa en la sobrevida global para metástasis

NSABP B-32
Sentinel Node-Negative Patients with Follow-up: Occult Metastases Status

Variable	Category	# of Patients	# in SNR+AD arm	# in SNR arm
Occult Metastases Status	Negative	3,268	1,608	1,660
	Positive	616	316 (16.4%)	300 (15.3%)
	Unknown	102	51	51

616 Positive for Occult Metastases - 15.9%
430 had Isolated Tumor-Cell Clusters - 11.1%
172 had Micrometastases - 4.4%
14 had Macrometastases - 0.4%

Figura 6

NSABP B-32
Local and Regional Recurrences as First Events (No Occult Mets)

	Group 1 (SN+AND) N=1608 No. (%)	Group 2 (SN) N=1660 No. (%)
Local	58 (3.8%)	56 (3.3%)
Axillary	2 (0.1%)	6 (0.4%)
Extra-axillary	5 (0.3%)	2 (0.1%)

Updated through Dec 31, 2012

Figura 7

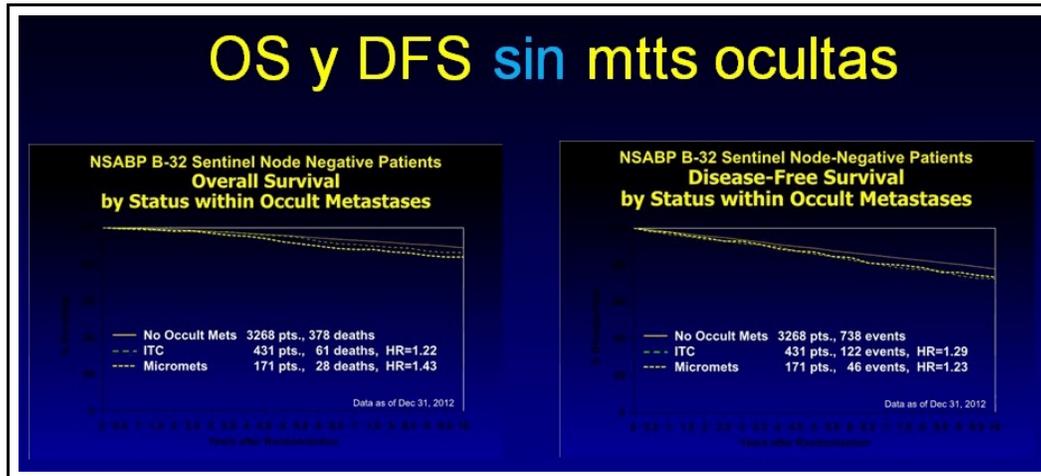


Figura 8

ocultas con una diferencia absoluta del 4,7%. El impacto de la metástasis oculta en esta larga serie de 5.611 pacientes es clínicamente no significativo. La sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad y la recurrencia local/regional no es afectada por el 15,3% de las metástasis ocultas en el grupo con sólo biopsia de ganglio centinela. La disección axilar para metástasis ocultas no tiene ningún beneficio y el uso rutinario de la inmunohistoquímica para el ganglio centinela ya no es más recomendado.

El segundo trabajo fue presentado por Massimo Cristofanilli, quien habló de carcinoma inflamatorio de la mama, manejo multidisciplinario y evolución de las terapias.

Este trabajo hace una revisión de lo que es el cáncer de mama inflamatorio, su diagnóstico y tratamiento. Habla del diagnóstico clínico y patológico, también de la epidemiología y el tratamiento multidisciplinario, subtipos moleculares, tratamiento y evolución, objetivos emergentes y nuevas terapias.

Todos conocemos las características del cáncer de mama inflamatorio, puede ser unilateral o bilateral, en general de aparición rápida, caracterizado por edema, con o sin retracción del pezón, con o sin derrame por el mismo. En gene-

ral, no se puede diagnosticar por un tumor palpable y es bien objetivable la presencia del edema de piel con la característica piel de naranja.

Es muy importante, según Cristofanilli, el uso del PET en el diagnóstico inicial del cáncer de mama inflamatorio; nos va a permitir encontrar un 25% de metástasis en estas pacientes (Figura 9). Esto es muy importante, porque si no tenemos este diagnóstico inicial, vamos a hacer el tratamiento del cáncer de mama inflamatorio y vamos a discontinuarlo. Es muy importante la continuidad del tratamiento cuando el diagnóstico es metastásico.



Figura 9

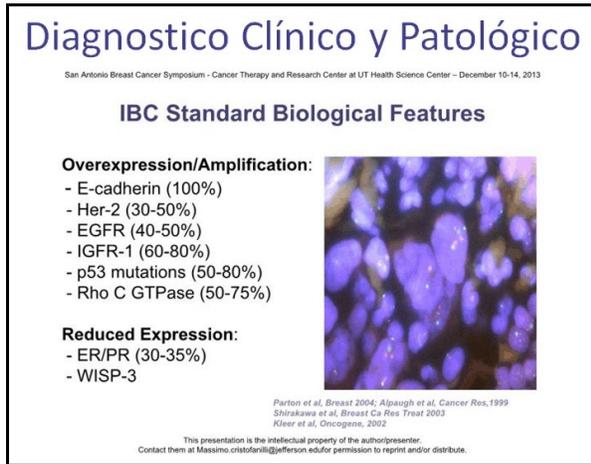


Figura 10

Recordar siempre que la recurrencia del cáncer de mama inflamatorio se presenta en la parrilla costal, sobre el lecho de la mastectomía, y se presenta como nódulos o ulceraciones.

Con relación a la biología y las características de estos tumores, el 100% de los carcinomas inflamatorios presenta e-cadherina, entre

un 30-50% HER2+ y muy baja la expresión de los receptores hormonales; solamente un 30-35% de estas pacientes tenían receptores hormonales positivos (Figura 10).

Ya lo había descrito en el año 2007 Van Laere, donde encontró un altísimo porcentaje de pacientes triple negativo, y esa es la característica biológica del cáncer de mama inflamatorio, con su muy mala evolución y pronóstico (Figura 11).

Resumiendo, es importante determinar las típicas características clínicas al diagnóstico inicial, que las vimos recién, diferenciar entre carcinoma inflamatorio primario y secundario, fenotipos altamente agresivos y el rol de la resonancia y del PET/CT en el diagnóstico y tratamiento.

En lo que respecta a epidemiología, se vio en los últimos años un aumento del cáncer de mama inflamatorio. En la Figura 12 en la columna de la izquierda podemos ver que el cáncer de mama localmente avanzado fue dismi-

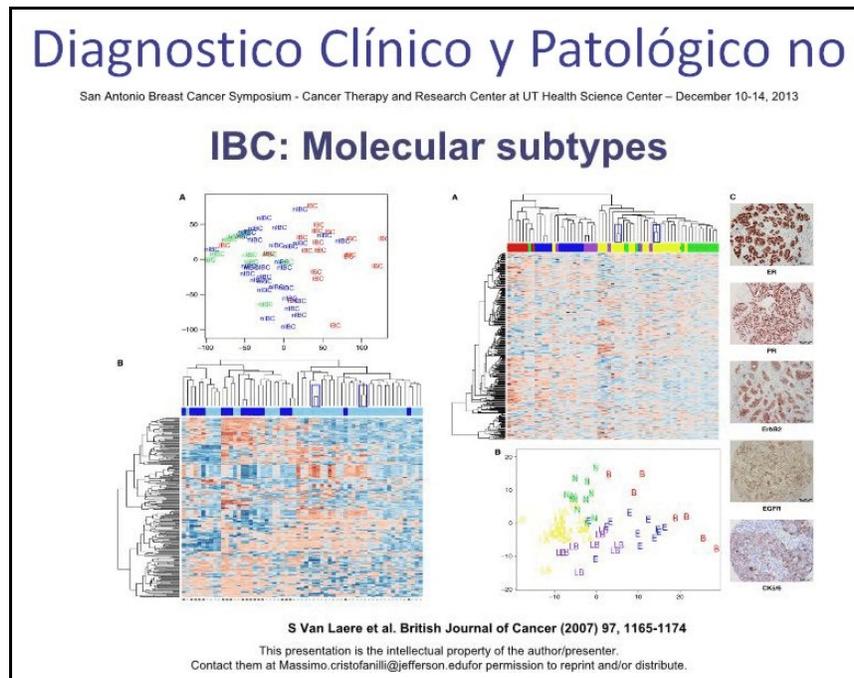


Figura 11

Epidemiología				
San Antonio Breast Cancer Symposium - Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center - December 10-14, 2013				
Age Adjusted Incidence (Per 100,000 Woman/Yrs)				
	LABC	IBC	IBC Whites	IBC Blacks
1983-1990	2.5	2.0	2.0	2.6
1991-1993	2.1	2.3	2.2	3.5
1994-1996	2.1	2.4	2.4	3.0
1997-1999	2.0	2.5	2.5	3.1
P Value	0.008	0.003	0.0001	0.315

Hance, K. W. et al. J Natl Cancer Inst 2005;97:966-975

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at Massimo.cristofanilli@jefferson.edu for permission to reprint and/or distribute.

Figura 12

nuyendo probablemente por el *screening* y la concientización de las pacientes en la detección precoz del cáncer de mama.

En lo que respecta a la edad, vemos que la gran mayoría de las pacientes están dentro del grupo de los 50 años, a diferencia del cáncer de mama localmente avanzado, que tiene una incidencia posterior a los 50 años (Figura 13).

El 50% de las pacientes que tenían cáncer de mama inflamatorio presentaban una obesidad marcada. Cuando uno se refiere a los síntomas de presentación del cáncer de mama inflamatorio, él considera a pacientes bien educadas. Lo que llama bien educadas son pacientes que en el 85% de los casos tenían controles regulares de mama, 77% mamografías periódicas anuales, pacientes que en el 93% se hacían autoexámenes y el 7% de estas pacientes se detectaron en un control.

La forma de presentación era que solamente un 20% consultaba por tumor; en el resto de las pacientes el motivo de consulta era enrojecimiento de la piel, aumento de la temperatura, aumento de volumen de la mama, dolor, edema, etc.

En la búsqueda de una epidemiología para entender el cáncer de mama inflamatorio apa-

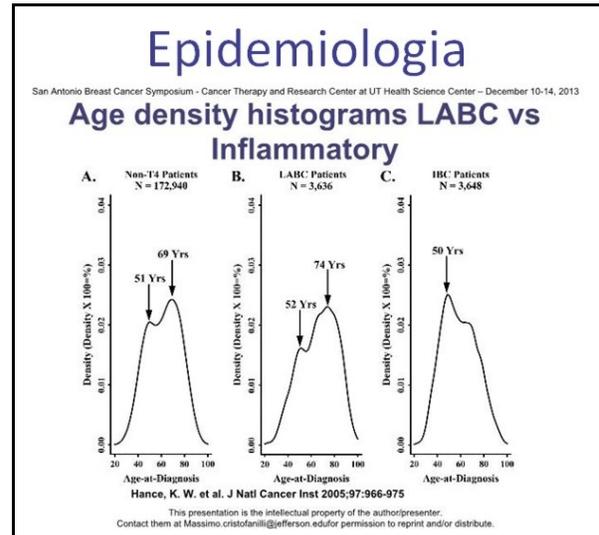


Figura 13

recieron distintas teorías. Una fue la búsqueda de una bacteria, otra buscar el cáncer de mama en determinadas etapas del año (aumenta el cáncer de mama inflamatorio en la primavera y el verano), y hay más cáncer de mama inflamatorio en la costa este de Estados Unidos que en la costa oeste. Ninguno de todas éstas, ni la bacteria, ni las características estacionales, ni la localización dentro del mapa pudieron explicarse de ninguna manera.

El tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama incluye la quimioterapia de inducción, luego la mastectomía y la radioterapia del lecho, representa el *gold standard* para el tratamiento de esta patología. La respuesta completa patológica a la quimioterapia de inducción representa el factor de pronóstico más importante. Regímenes basados en antraciclinas y taxanos son usados para la quimioterapia inicial en el cáncer de mama inflamatorio.

Indudablemente desde la década del setenta que aparecen las características que se ven en la Figura 14. La curva de abajo era cuando solamente se hacía cirugía en el cáncer de mama inflamatorio y la curva en rojo es en la actualidad, donde vemos la evolución de la enferme-

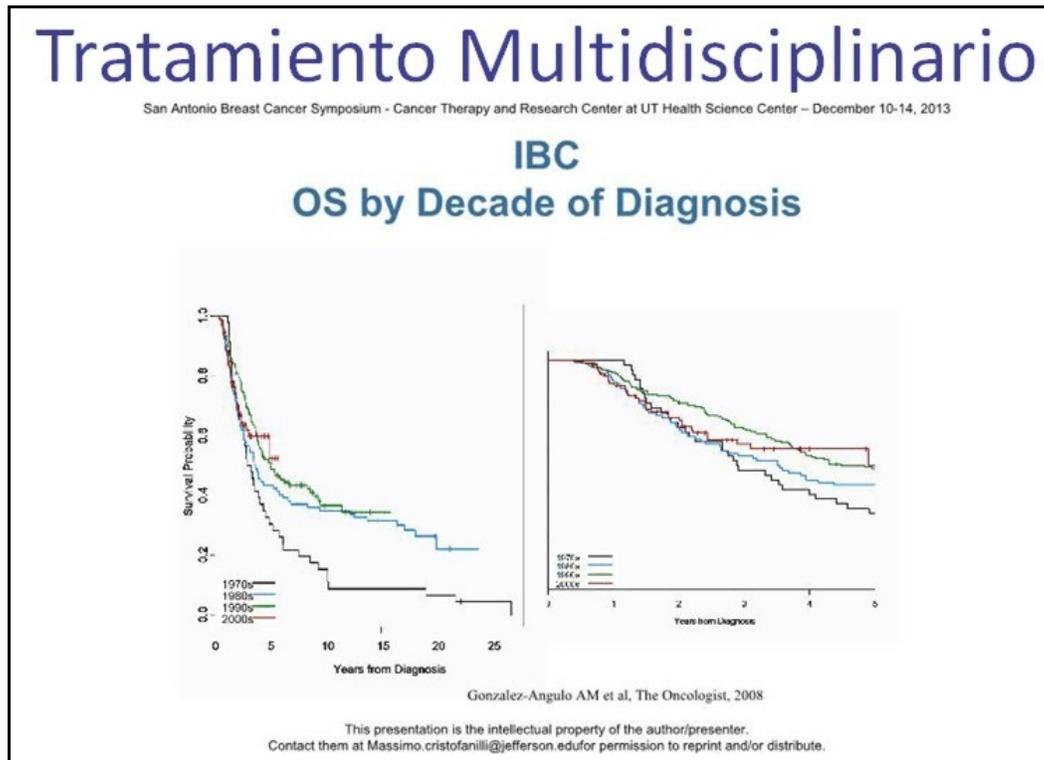


Figura 14

dad a partir del tratamiento con quimioterapia y luego radioterapia.

Hay que distinguir rápidamente cuando uno ve una paciente con un cáncer de mama inflamatorio, entre el cáncer de mama localmente avanzado y el cáncer de mama inflamatorio, porque tienen una biología y evolución totalmente distinta (Figura 15).

Con respecto a los subtipos moleculares en el cáncer de mama inflamatorio, como habíamos dicho, son muy pocas pacientes que tienen la característica de luminal A, solamente el 19% *versus* el 42% que vemos en pacientes que no son inflamatorios. En lo que respecta a HER2, el 22% de las pacientes tenían HER2 *versus* el 9% en pacientes que no eran tumores inflamatorios.

En lo que respecta a los estudios y los tipos de tratamiento, la Figura 16 muestra un proyecto del MD Anderson donde inicialmente, luego de la punción histológica que tiene todas las ca-

racterísticas del tumor, hacen lapatinib, luego hacen taxol, en la tercer fase hacen 5 FU, Epi y ciclofosfamida, y finalmente hacen cirugía.

El estudio NeoSphere también incluye pacientes con cáncer de mama localmente avan-

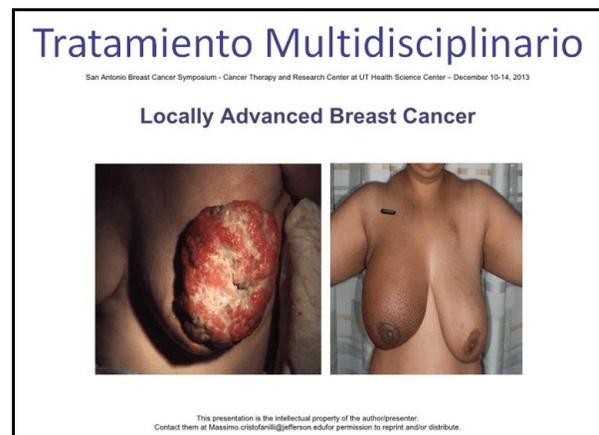


Figura 15

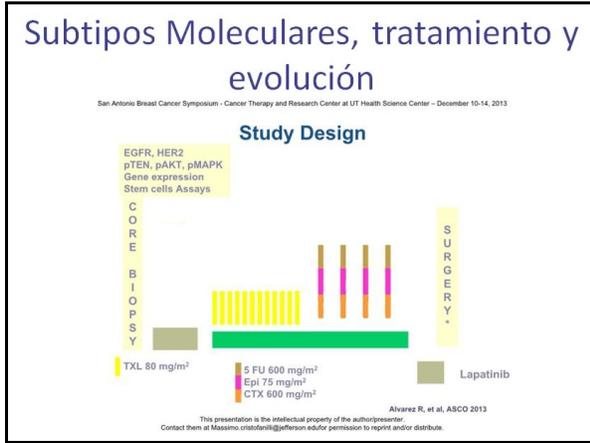


Figura 16

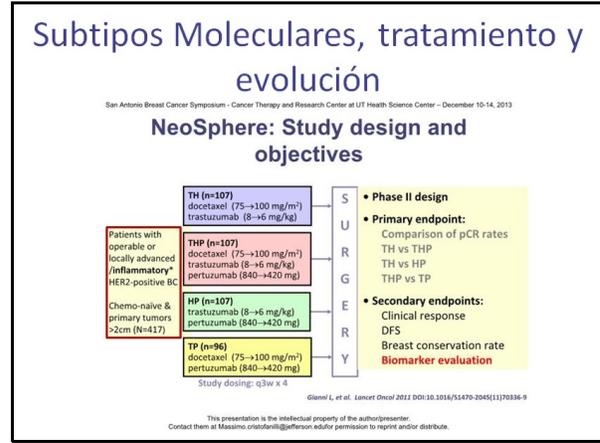


Figura 17

zado y pacientes con carcinoma inflamatorio (Figura 17).

En el primero, vemos pacientes que hacen docetaxel y trastuzumab; en la segunda, docetaxel, trastuzumab y pertuzumab; en el tercero, trastuzumab y pertuzumab solamente; y en la cuarta, docetaxel y pertuzumab. Lo que comparaban era la respuesta completa patológica. La mayor respuesta fue la que se vio con docetaxel, trastuzumab y pertuzumab.

Indudablemente, en lo que más se ha basado Cristofanilli es, probablemente, en las nuevas terapias “blanco” que hay.

Hay varios trabajos en curso, todavía no te-

nemos ninguno de estos resultados, están recientemente iniciados y no tienen ningún tipo de información.

Las conclusiones son que el cáncer de mama inflamatorio es una entidad de presentación agresiva con patrón de recurrencia y biología peculiar.

Futuras investigaciones epidemiológicas permitirán identificar los factores de riesgo.

Lapatinib y trastuzumab demostraron una promisorio actividad en el cáncer de mama inflamatorio primario o recurrencia de HER+.

Investigaciones recientes identificaron nuevos agentes de un futuro promisorio.