

SESIONES CIENTÍFICAS

COMENTARIOS SOBRE EL SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2013

Coordinador: Prof. Dr. Roberto Elizalde
Secretaria: Dra. Gabriela Candás

Disertación del Dr. Francisco Terrier

Prosecretario de la Sociedad Argentina de Mastología.
Médico del *staff* del Hospital Italiano de La Plata y Clínica Breast.

- **Pathology and biology of early lesions.**
Stuart J. Schnitt, MD. Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA.
- **Who should receive preventive therapy?**
Jack Cuzick, PhD. Queen Mary University of London, UK.
- **Breast SERMs and AIs - Prevention of all types of breast cancer.**
Powel H. Brown, MD, PhD. UT MD Anderson Cancer Center. Houston, TX.

Se trata de la edición número 36 del Congreso y los inscriptos este último año, fueron más de 7.000. Las tres charlas que se mencionan al principio estaban incluidas en un simposio cuyo nombre conjunto era "Manejo de la enfermedad premaligna y prevención del cáncer de mama". En la primera de las charlas, el Dr. Stuart Schnitt, un reconocido patólogo, que trabaja en Harvard, habló sobre patología y biología de las lesiones tempranas. El Dr. Schnitt comenzó su charla haciendo una larga enumeración de trabajos sobre relación de la patología benigna y cáncer de mama.

Comienza haciendo una referencia al trabajo clásico para todos nosotros de Page y Dupont (Figura 1). Después enumera otros más modernos, hasta que llega a lo que pone como tema central y más actual de su charla, que es la utilización de biomarcadores en enfermedad mamaria benigna y tejido normal. Comenta que con esto se va a lograr refinar la estimación del riesgo de cáncer de mama, independiente del

que ya hoy tenemos con los factores más tradicionales. Aclara que la mayoría son estudios observacionales. Resalta el nuevo enfoque de estos trabajos que es el estudio sobre tejido benigno, y también aclara antes de empezarlo, un panorama no de que esto no sea útil, sino que es bien de investigación y que ninguno está hoy para el "prime time", como dicen los norteamericanos.

Luego pasa a dos puntos, que eligió para comentar. Uno es el receptor del IGF-1 (Insulin-like growth factor 1 - factor de crecimiento insulínico tipo 1). Todo esto está sustentado y basado en trabajos que él presenta. Explica los antecedentes del ensayo, y dice que se trabajó sobre la hipótesis de que los niveles elevados del receptor IGF1 en el tejido mamario normal, estarían asociados al riesgo ulterior de cáncer de mama.

Pasa a las conclusiones de este trabajo, cómo se hizo el mismo, se trabajó sobre biopsias benignas del "Estudio de las Enfermeras", se realizó inmunohistoquímica sobre 312 pacientes, se

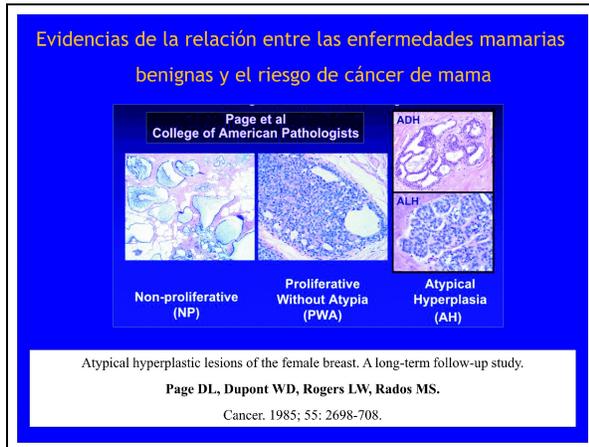


Figura 1

separaron 75 casos que desarrollaron cáncer de mama posteriormente y 237 casos que no y que son los controles. Se estudió la expresión de este receptor agrupándose en cuatro grupos: los que eran negativos en la membrana y en el citoplasma; positivos en ambos; negativos y positivos, que es el grupo resaltado en rojo; y positivo y negativo. En este grupo se identifica una alta asociación con cáncer de mama cuando está sobreexpresado el receptor del IGF1 en posición citoplasmática (Figura 2).

Seguimos con el mismo trabajo, donde concluye que la diferente expresión de los patrones, los agrupó en cuatro distintos en la células epiteliales del tejido benigno, tejido normal de biopsia benigna; o sea, pacientes con patología benigna. Pero estos estudios son, lo repito, hechos sobre partes de tejido benigno, no sobre la parte de la patología benigna que estuvo asociada a un riesgo incrementado de cáncer de mama subsecuente. Obviamente, que considera como necesario realizar estudios posteriores. Entonces, el IGF es el primer grupo que comenta el Dr. Schnitt.

El segundo tema que comenta el Dr. Schnitt, son las firmas de expresión génica. Son dos trabajos del mismo grupo de autores, en los dos el primer autor es el Dr. Graham, donde compara la expresión génica, todo esto a través de *micro-*

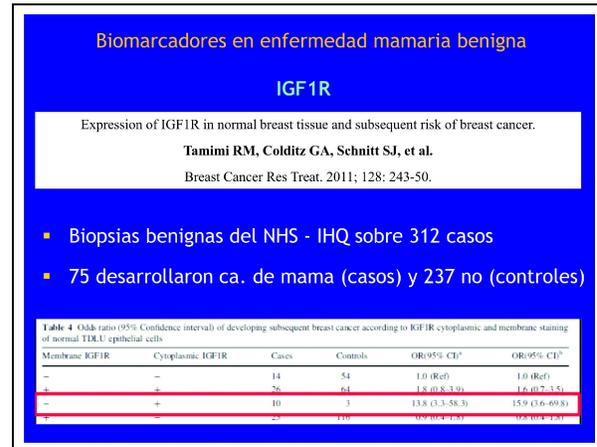


Figura 2

arrays, en 73 muestras que las divide en: un grupo 1, que lo llama de riesgo usual, son pacientes de reducción mamaria; un grupo 2, pacientes con cáncer de mama; y un grupo 3, pacientes de alto riesgo, son pacientes que se sometían a mastectomía profiláctica. Este es el primer trabajo (Graham K, de las Morenas A, Tripathi A, et al. *Br J Cancer* 2010; 102: 1284-93).

El segundo, del mismo grupo de autores como habíamos dicho, compara la expresión génica también en 46 muestras con un grupo 1, pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos y grupo 2, pacientes con receptores hormonales negativos.

Repito lo mismo, porque es lo que repite constantemente el Dr. Schnitt en la charla, estamos hablando de trabajos hechos en pacientes con cáncer de mama, pero sobre epitelio benigno, no sobre células atípicas. Schnitt hace unas apreciaciones conjuntas de los dos trabajos, donde termina concluyendo que los cambios en la expresión génica pueden anteceder a los cambios histológicos y transformarse en una herramienta para evaluar el riesgo.

Conclusiones generales de Schnitt: el estudio integrado de las lesiones mamarias, combinando la epidemiología, la histología, el análisis de biomarcadores y la evaluación de alteraciones moleculares, permitirá refinar la evaluación del ries-

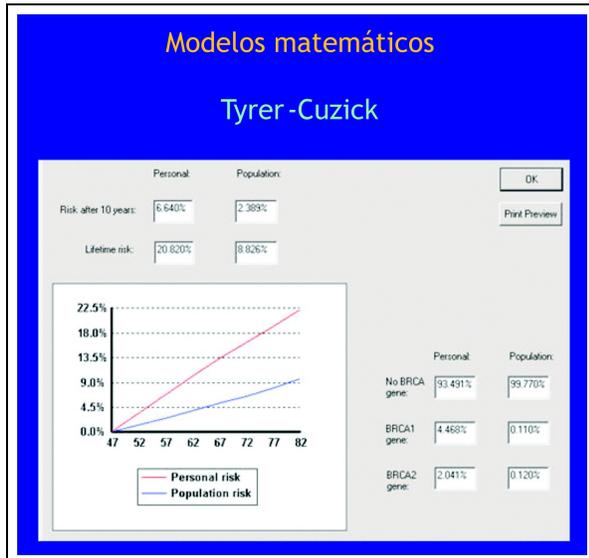


Figura 3

go de cáncer de mama. Esto llevará a nuevas estrategias en la reducción del riesgo y, dada la heterogeneidad molecular del cáncer de mama, es improbable que una sola intervención sea igualmente de efectiva en la prevención de todos los subtipos de cáncer de mama. Después van a ver que en otras charlas, se insiste mucho en la prevención de los distintos subtipos.

La charla siguiente, la segunda, es del Dr. Jack Cuzick, trabaja en la Queen Mary University of London. El título de la charla es: ¿Quién debería recibir terapia preventiva?

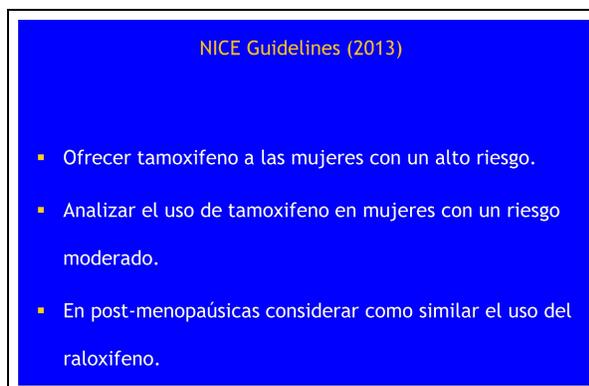


Figura 4

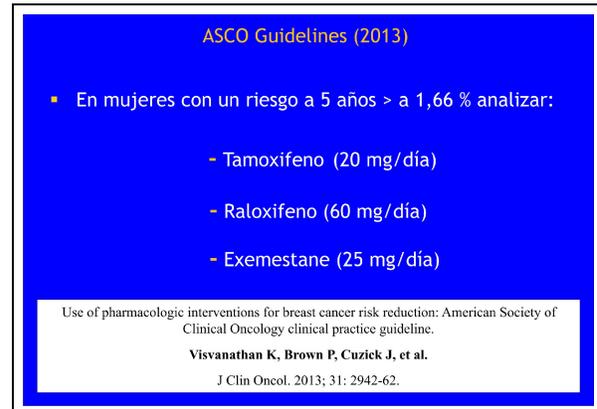


Figura 5

Él comenta también dos temas centrales con una introducción mucho más amplia que lo que yo acá voy a exponer. Dice que el logro ideal sería identificar a las pacientes de alto riesgo con la mayor precisión posible, determinar cuáles de éstas van a beneficiarse con un tratamiento preventivo y seleccionar tratamientos sin toxicidad para las pacientes.

Comenta extensamente el modelo de Gail y sobre todo otro que es casualmente el de Tyrer-Cuzick, que desarrolló él (Figura 3).

Después de comentar los modelos para seleccionar pacientes de riesgo, comenta las dos guías más difundidas que son las guías inglesas NICE (Figura 4) (esto es nada más que un resumen) y las de ASCO (Figura 5).

Después pasa a los puntos que quiere analizar. Los polimorfismos de nucleótido simple, es



Figura 6

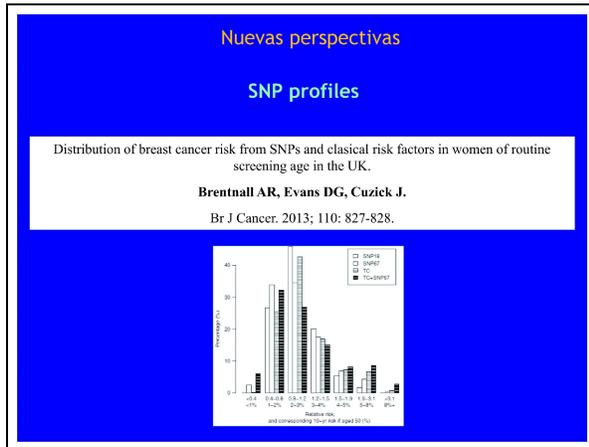


Figura 7

la sigla de perfiles SNP, que son pequeñas variaciones en el genoma humano. Son variaciones de bajo riesgo, que no tienen ningún valor en forma aislada, pero que podrían ser de utilidad y él va a demostrar que lo están siendo. Lo están empezando a ser en la fase de investigación si estos SNP se agrupan en paneles.

Analiza dos trabajos referentes a este tema. Uno es el trabajo de Michailidou donde explica que ya había 27 bien identificadas, este trabajo agrega 41, y calcula en forma teórica que habría que llegar a identificar aproximadamente 1.000 de estas variaciones de SNP (Figura 6).

En el otro trabajo (él como parte del grupo de Cuzick), compara las columnas; son simplemente como para mencionarlo. No creo se vaya a comprender, pero compara las que había previas, que son la primera columna. Compara las 67 del trabajo anterior, compara el modelo de Tyrer-Cuzick en forma aislada y compara la asociación del modelo de Tyrer-Cuzick con las últimas 67. Éste es un trabajo también muy de proyección matemática, donde hace una simulación llevando esto a un número mucho mayor de pacientes. Esa asociación del modelo de riesgo de Tyrer-Cuzick, que es un modelo similar al de Gail con algunos factores diferentes, y las 67 variaciones de los SNP, es lo que logra un mayor número de precisión (Figura 7).

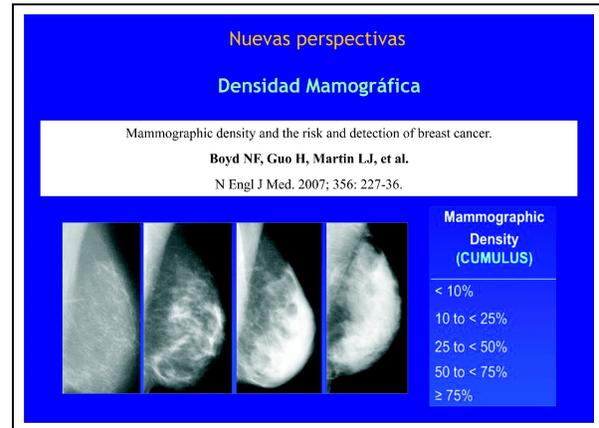


Figura 8

El segundo punto del Dr. Cuzick es la densidad mamográfica (Figura 8). Este trabajo es el que utiliza para introducir el tema, no es un trabajo nuevo. Es un trabajo bastante tradicional de Boyd que fue uno de los que más desarrolló el tema. Explica la medición que puede hacer el radiólogo en forma visual. Explica la medición que se puede hacer a través de software de computación, como el Cumulus que es el más difundido. Explica la introducción que tuvo al BI-RADS la medición de la densidad mamográfica. También menciona que en algunos estados de Estados Unidos ya es obligación que el informe hable de la densidad mamográfica.

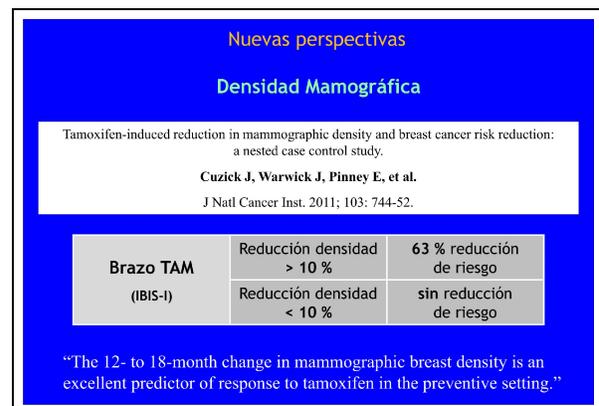


Figura 9

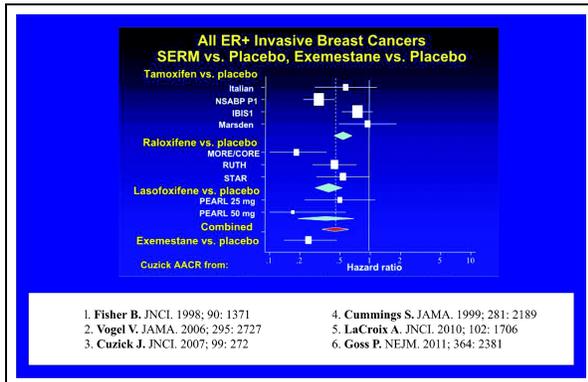


Figura 10

Pero finalmente la parte útil o novedosa de este comentario es el trabajo también de Cuzick (Figura 9). Es un trabajo que deriva del brazo TAM del IBIS-I. En este trabajo compararon las pacientes que tuvieron una reducción en la densidad mamaria mayor al 10%. Se logró un 63% de reducción del riesgo de cáncer de mama, comparado con el brazo placebo del IBIS-I. En el otro grupo las que lograron una reducción menor al 10%, no tuvieron reducción de riesgo. Como conclusión del trabajo (y lo afirma también Cuzick, más allá que es uno de los autores), es que el cambio en la densidad mamográfica entre 1 y 1,5 años de la toma de tamoxifeno en estudios de quimioprevención, es una predicción excelente de la respuesta al tamoxifeno en el campo de la prevención.

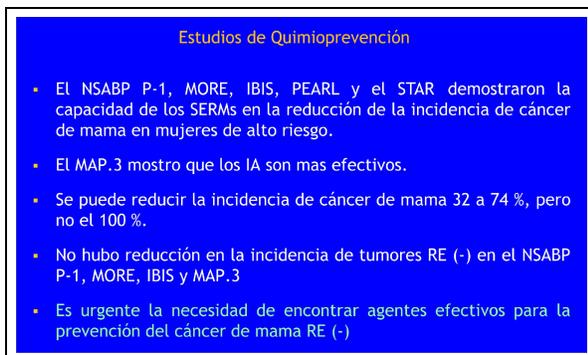


Figura 11

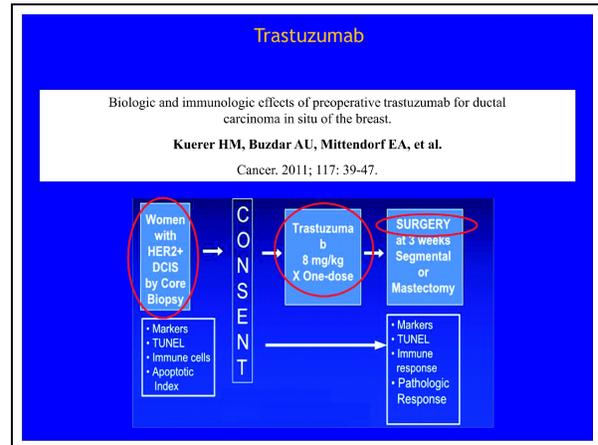


Figura 12

La última charla del Congreso estuvo a cargo del Dr. Powel Brown, que es un oncólogo que está encargado en el MD Anderson de la División de Medicina Preventiva. Hace una introducción muy larga de todos los trabajos de quimioprevención con terapias hormonales que ya conocemos y se resumen en la Figura 10.

Expresa que es urgente la necesidad de encontrar agentes efectivos para la prevención del cáncer de mama. Con todo lo anterior, él resume que hay armamentos para prevenir el cáncer de mama receptor positivo, pero hay poco para receptor negativo. Entonces se aboca a trabajos que son todos de investigación. Muchos de éstos son de laboratorio, en animales, y muy pocos en humanos con resultados. Hay muchos que realmente presentan el desarrollo del trabajo pero no los resultados (Figura 11).

El primer grupo que analiza son las drogas que actúan sobre el HER2 y pasa a hablar de trastuzumab. Un primer trabajo de trastuzumab que es en mujeres con carcinoma ductal in situ HER2+ diagnosticado por core; se realiza una infusión endovenosa de trastuzumab y se las opera, luego se compara la core con los resultados posteriores de la cirugía (Figura 12).

Las primeras conclusiones de este trabajo no son tan alentadoras. Dice que no vieron cambios histológicos, no vieron cambios proliferati-

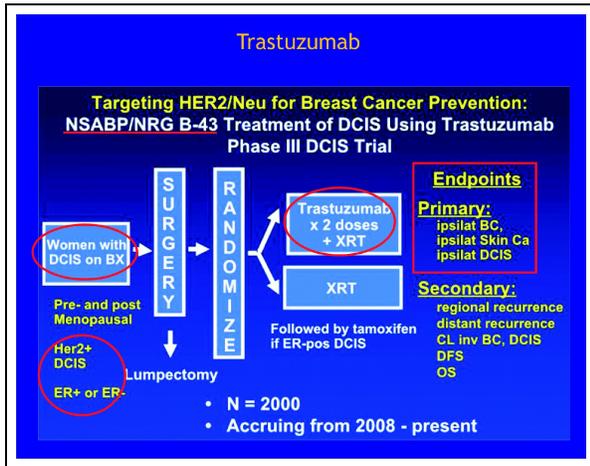


Figura 13

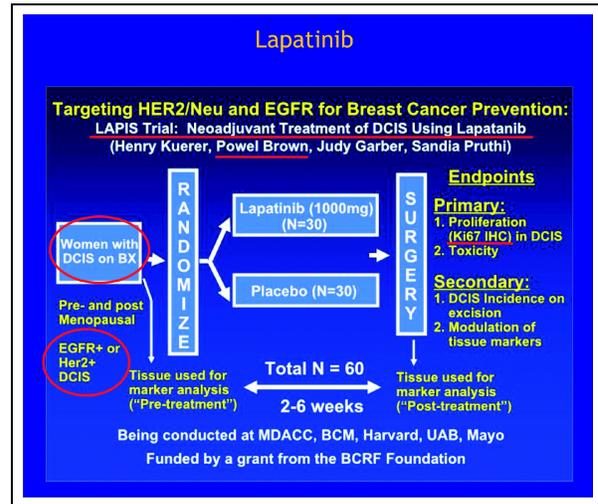


Figura 15

vos o apoptóticos, pero aumentó la respuesta inmune en el 100% de los casos en las muestras de sangre medida a través de un grupo de anticuerpos especiales que ellos dosificaron en las dos muestras. Ese es el resultado que, de acuerdo a las conclusiones del trabajo, los alienta a proseguir con los estudios.

El NSABP/NRG B-43 es un trabajo que, como ven, no tiene resultados (Figura 13). Lo mismo, pacientes con carcinoma ductal in situ, con HER2+, tanto con receptores hormonales positivos o negativos. Después de operadas, dos dosis de trastuzumab más la radioterapia estándar

y el tamoxifeno, si correspondiera. Están reclutando pacientes tienen una "n" teórica de 2.000. Empezaron a reclutar en el 2008 y como *end-points* van a evaluar las recidivas. Este trabajo está en curso y les recuerdo, trastuzumab en in situ. Uno lo dice así y suena un poco llamativo, pero estamos en investigación.

La droga siguiente es el lapatinib. Una introducción simplemente para recordar lo que es el bloqueo dual. Trabajo bien de investigación en ratones, como muestra la Figura 14. Una variedad de modelo animal que llaman *erb-B2*, lapatinib a dos dosis distintas. Lo que miden es el tiempo a la formación de tumores inducidos en los ratones. Se reduce la formación de tumores en un 70%; desde el punto de vista de la investigación es un resultado altísimamente significativo.

En la Figura 15 muestra ya en humanos, el LAPIS *trial*, lapatinib neoadyuvante también en in situ. Mujeres con diagnóstico de cáncer in situ, HER+, lapatinib o placebo, y *end-point* de las muestras tomadas en la core. Tomadas en la cirugía el *end-point* principal, primario, los cambios en el Ki67. Por ahora, no tienen resultados.

Después del lapatinib, pasamos al otro grupo de diferentes drogas que se utilizarían en teo-

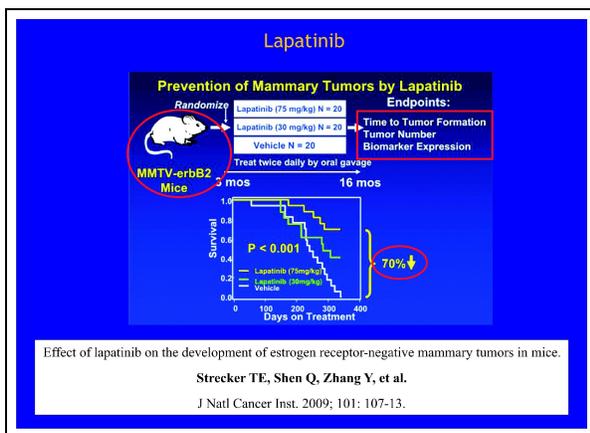


Figura 14

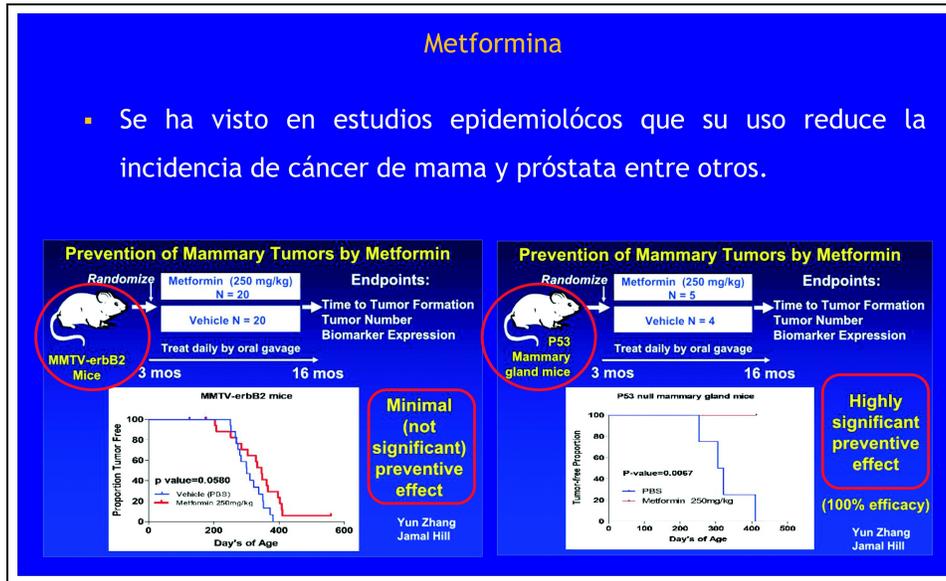


Figura 16

ría para prevenir los basales o triple negativos, como dice Brown, la metformina. Esto tiene su origen en estudios epidemiológicos, donde su uso redujo la incidencia de cáncer de mama. También estudios de laboratorio en animales. El mismo estudio, dos variedades de ratones distintas, los erb y los p53, que esto se asocia en investigación con los triple negativos, podríamos decir. En este grupo, ninguna o respuesta no significativa (Figura 16). El tiempo a la formación

de los tumores, el número de tumores que se formaron y la expresión de biomarcadores, es exactamente igual o con diferencia mínima.

En este otro grupo, llamativamente lo mismo. Los ratones tratados con metformina, en las curvas se ve que hay una diferencia muy grande, altamente significativo el efecto preventivo, 100% de eficacia.

La Figura 17 muestra lo mismo en humanos, sin resultados. Se planea reclutar 3.500 pacientes hasta el 2016, en un estudio del Instituto Nacional de Cáncer de Canadá. Mujeres ya tratadas por su cáncer de mama temprano, tanto receptores positivos como negativos, estadio I a III. Después de las terapias estándar se les hacía una especie de tratamiento adyuvante durante 5 años, con placebo o con metformina y un *end-point* de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global; veremos los resultados. La presentación del trabajo fue en el 2011, todavía no hay ningún resultado.

En la Figura 18 vemos los retinoides. Los retinoides no son tan novedosos, se estudiaron creo que en la época del P1, en la época del tamoxifeno, con estudios que no dieron buenos

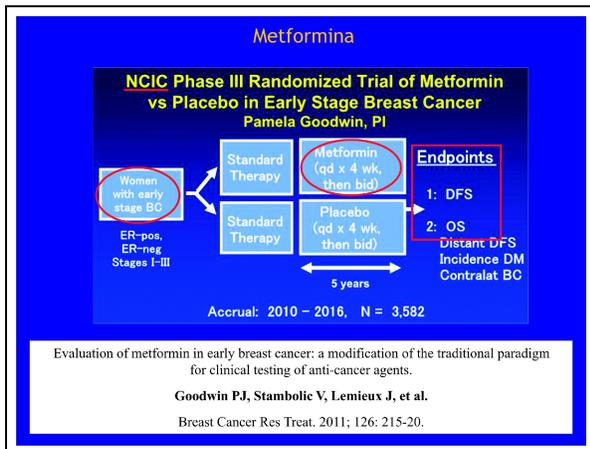


Figura 17

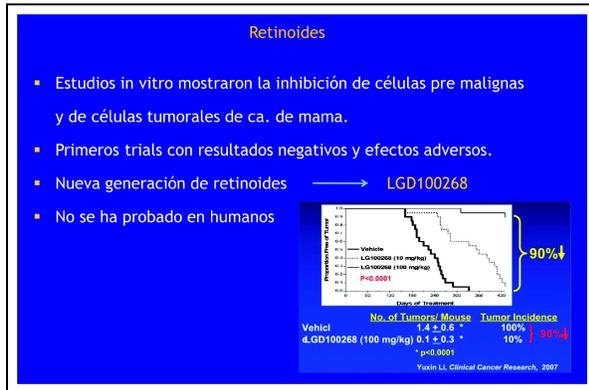


Figura 18

resultados. Ahora se está hablando de una nueva generación de retinoides. El ejemplo más representativo es el LGD100268 que todavía no ha sido probado en humanos. En este trabajo, en ratones, tuvo una disminución de la incidencia de tumores del 90%. En el grupo placebo se logró 100% de desarrollo de tumores, en el grupo tratado con retinoides 10%. También desde el punto de vista de la investigación, altamente significativo.

Con respecto a los inhibidores del PARP 2, el trabajo que presenta es de Liby, del 2013, y dice que estos estudios demuestran, también en un modelo animal, un retraso importante en el desarrollo de tumores en una variedad de ratones tipo BCRA1 positivo. Utilizaron dos drogas distintas, el olaparib y el veliparib. Con diferencias retrasaron el desarrollo significativamente de 2 a 6 semanas.

El polyphenon E no es ni más ni menos que el famoso té verde; lo que hace ya unos años en Oriente se está hablando como motivo de su baja incidencia de cáncer de mama. El polyphenon E es un extracto refinado del té verde que se concentra y éste es el nombre de la droga. El estudio no es oriental, es de Columbia. Mujeres con cáncer de mama, receptores negativos que ya fueron operadas hace más de 6 meses. Se hace una biopsia previa y otra posterior, las *randomizan* a tres dosis diferentes; era un estudio de escala de dosis nada más, un fase I, por

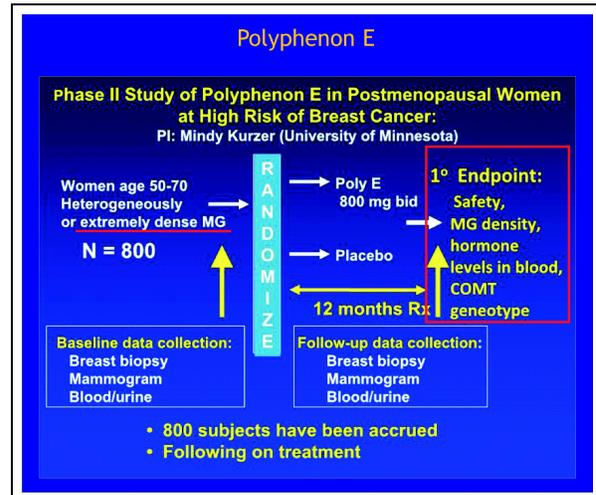


Figura 19

eso tan pocos pacientes. El *end-point* es medir los efectos adversos de la droga, por ahora nada más. Se estableció la dosis intermedia, la de 600 mg como la más segura.

Otro trabajo del polyphenon E (Figura 19). Un estudio ya fase II, en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo; no son pacientes con cáncer de mama sino mamas extremadamente densas. Se *randomizan* a placebo o a recibir el polyphenon E. El *end-point* es la seguridad también de la droga y la medición del cambio de la densidad mamográfica; están en seguimiento.

El último grupo se refiere a las drogas relacionadas con la inflamación y su intervención en

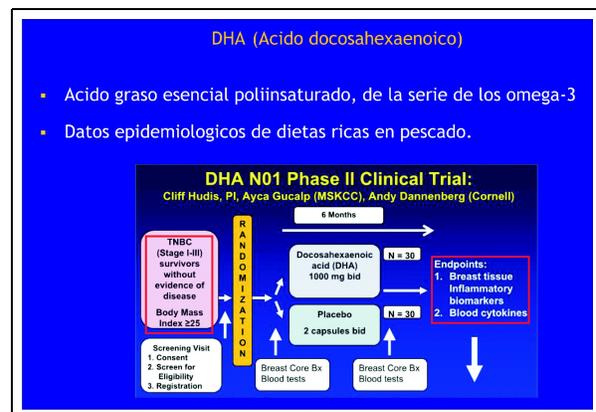


Figura 20

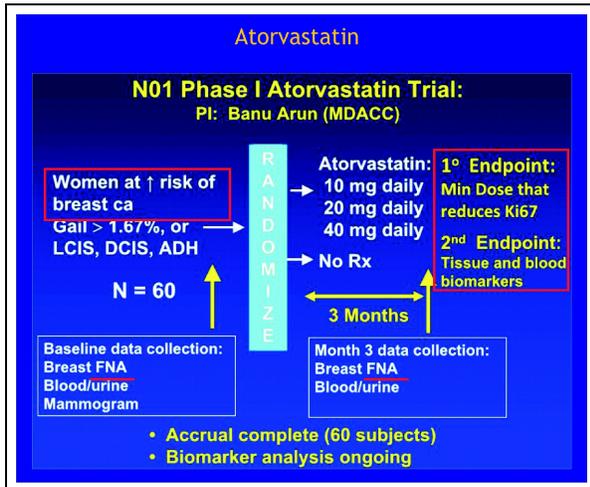


Figura 21

la carcinogénesis mamaria. El ácido docosahe-xaenoico, que es como ácido graso esencial poliinsaturado, de la serie de los omega-3. Este trabajo deriva de datos epidemiológicos de los países con dietas ricas en pescado y menor incidencia de cáncer de mama. Hay otros trabajos. La Figura 20 muestra el que elige el Dr. Brown como más representativo de este tema. El estudio se está llevando a cabo en el Memorial. Pa-

cientes con cáncer de mama estadio I a III, triple negativo, que se *randomizan* durante 6 meses a recibir este producto, el ácido graso o placebo. Como *end-point* tiene la medición de biomarcadores, marcadores de inflamación en tejido mamario y citoquinas en sangre. Se comparan las muestras obtenidas primariamente antes de la intervención del ácido o posteriormente en *core*.

Todos estos, salvo alguno que ahora menciono, son sobre muestras en *core biopsy*.

La atorvastatina es algo parecido a la metformina, en su nacimiento no como droga en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, medidas por el esquema de Gail.

Esto lo resalté porque es el único de todos éstos en que las muestras son con aspiración con aguja fina; sobre eso se basa todo el trabajo. Se *randomizan* a tres dosis diferentes de atorvastatina, se mide la dosis más segura de la droga y se compara básicamente a nivel de cambios en el Ki67, después de los 3 meses de la administración. Todavía en reclutamiento y en curso recién algunos análisis de biomarcadores (Figura 21).

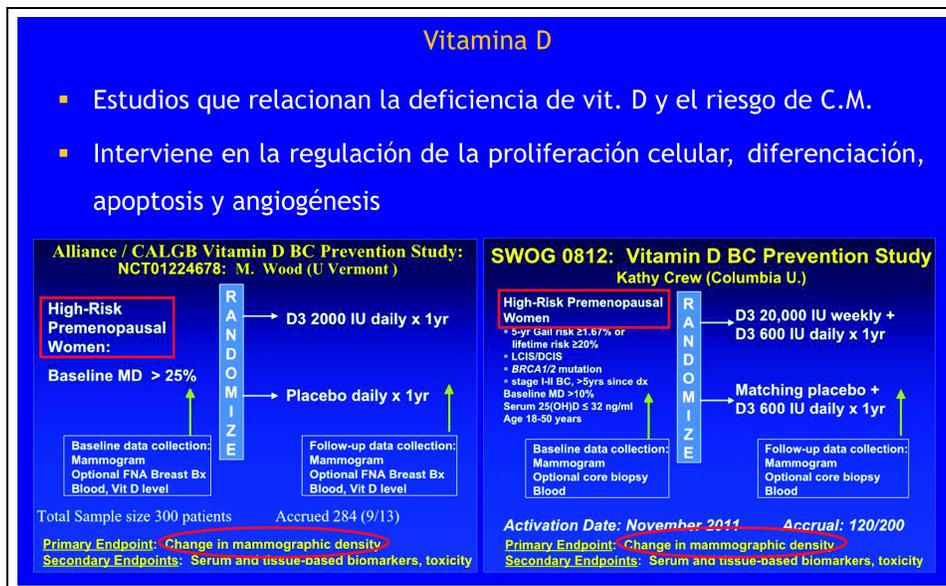


Figura 22

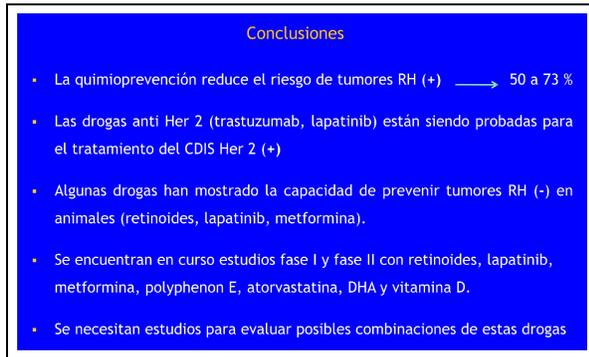


Figura 23

Lo último, la vitamina D (Figura 22). Estos trabajos son muy similares, por eso están juntos. La vitamina D hace tiempo que se viene estudiando con resultados dispares y estos dos trabajos comparan pacientes de alto riesgo premenopáusicas, que se *randomizan* a la vitamina o placebo. Todos tienen muestras en tejido, por supuesto, pero como *end-point* primario el cambio en la densidad mamográfica que se asocia con uno de los trabajos que habíamos visto de predicción de la respuesta al tamoxifeno, a través de la medición de la densidad mamográfica.

La Figura 23 muestra las conclusiones. Una conclusión general de Brown, es que la quimioprevención reduce el riesgo de tumores receptores positivos altamente, lo otro ya había dicho que hay poco. Habla de drogas anti HER2 para el tratamiento de CDIS HER2 positivo. Algunas drogas para receptores hormonales negativos en animales como retinoides, lapatinib y metformina. Estudios fase I y fase II, ya en humanos, con

retinoides, lapatinib, metformina, polyphenon E, atorvastatina, DHA y vitamina D. Por supuesto, se necesitan estudios para evaluar posibles combinaciones de estas drogas.

Les recuerdo que éste fue un simposio de investigación. A veces estas charlas a nosotros nos cuestan un poco más de lo habitual, porque cuando las escuchamos estamos pensando más como cirujanos, pero la verdad es que fueron muy interesantes.

Dr. Elizalde: Sin duda la cosa adquiere cada vez más complejidad; ya no sólo importa quimioprevención sino que hay que identificar la mujer de alto riesgo. Y ahora es alto riesgo para qué, ¿alto riesgo para hormono-dependencia o alto riesgo para triple negativo? Cuando vamos sobre el triple negativo, resulta que aparecen seis tipos o subtipos de triple negativo. Sin duda que esto va a dar para mucha investigación. Llama mucho la atención, o por lo menos allá lo comentamos, que los resultados los miden sobre biomarcadores y esto es realmente para tenerlo en cuenta, porque habría que ver si es posible trasladar la modificación en el Ki67 a una prevención para determinado tipo de tumores. Esto me parece que todavía está en terreno de la investigación. Cuando seleccionamos este simposio nos parecía interesante, porque es lo que se viene y sobre lo que se está investigando; y creímos que era importante transmitirlo hoy.