

EL IMPACTO DEL SUBTIPO MOLECULAR EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Monica Morrow

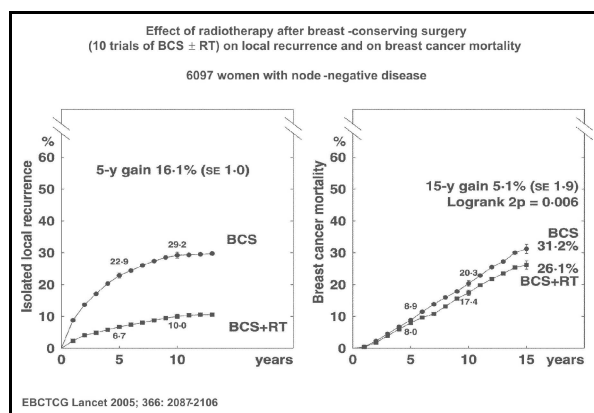
Voy a hablar de la nueva biología molecular y cómo tiene influencia sobre nuestra idea de lo que es la terapia local del cáncer. Para hacerlo voy a comenzar ampliando un poco algunas de las cosas que ya mencionó la Dra. Pierce sobre la terapia local y la sobrevida.

Si pensamos qué es lo que nos ha conducido a tratar el cáncer de mama como lo hemos hecho; la primera biología fue la de Halsted que establece que independientemente de cuán extenso fuera el cáncer de mama, se podía curar con cirugía. Simplemente se requería una operación quirúrgica mayor, si es que el cáncer se había diseminado más allá del área de la mama. Con el tiempo quedó claro que esto no era así, que este enfoque en realidad no curaba la mayoría de los cánceres.

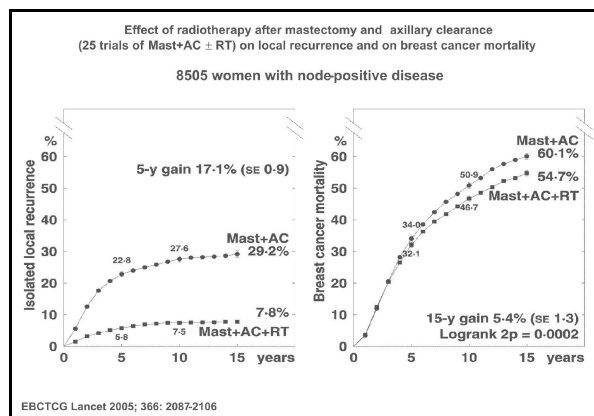
Gran parte del tiempo en que yo he practicado la medicina, estaba la teoría de Bernard Fisher; o sea, la teoría sistémica del cáncer de mama; es decir, que lo importante para curar el cáncer es la terapia sistémica farmacológica. La biología está determinada el día que aparece el cáncer y lo que uno haga a nivel local no causa mucha diferencia. Aunque el doctor Fisher tenía razón en muchas cosas importantes, fue justamente esta teoría la que abrió la puerta a la forma en que utilizamos la quimioterapia y la terapia endocrina; también condujo a terapias poco serias, porque se pensó que esto no era importante.

La persona que más se acercó a la verdad, y lo reconocemos hoy, fue el Dr. Samuel Hell-

man, que dijo que en realidad había todo un espectro de comportamientos del cáncer de mama, y parte de ellos es sistémico, como dijo el Dr. Fisher. En esos casos la terapia local probablemente no vaya a aportar mucho a la sobre-

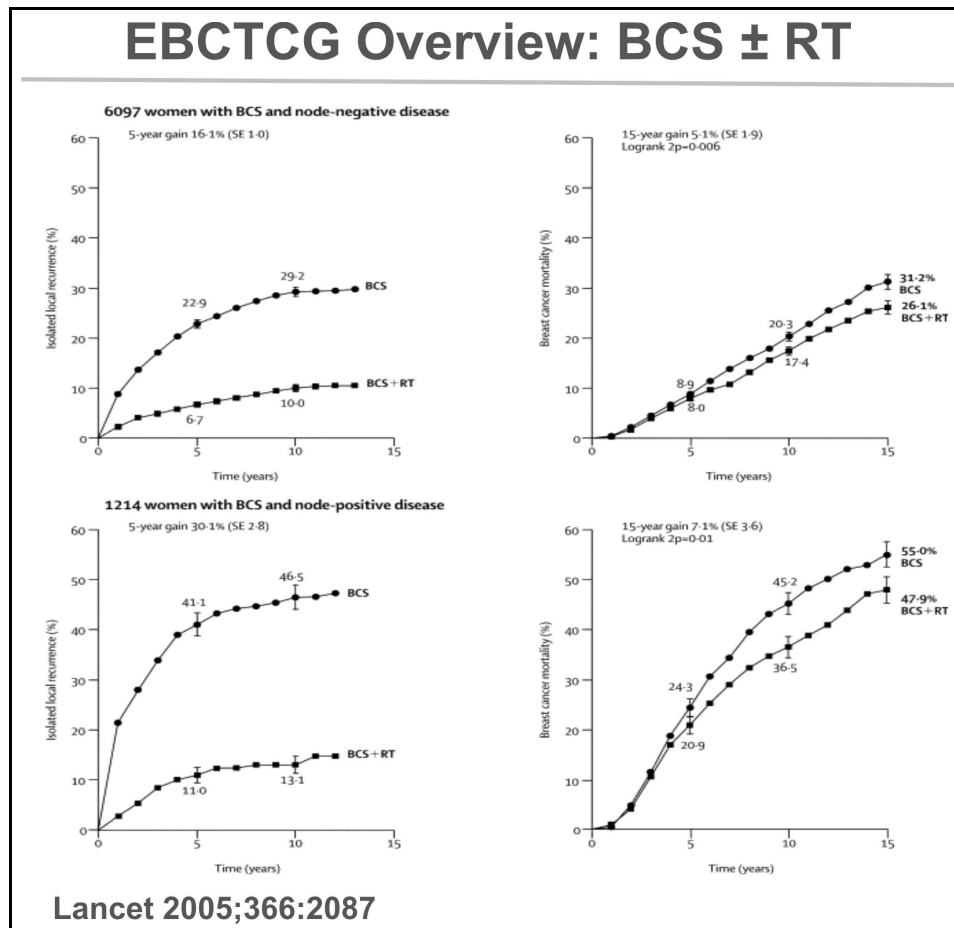


Cuadro 1



Cuadro 2

Chief, Breast Surgery Service.
Anne Burnett Windfohr Chair of Clinical Oncology.
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.



Cuadro 3

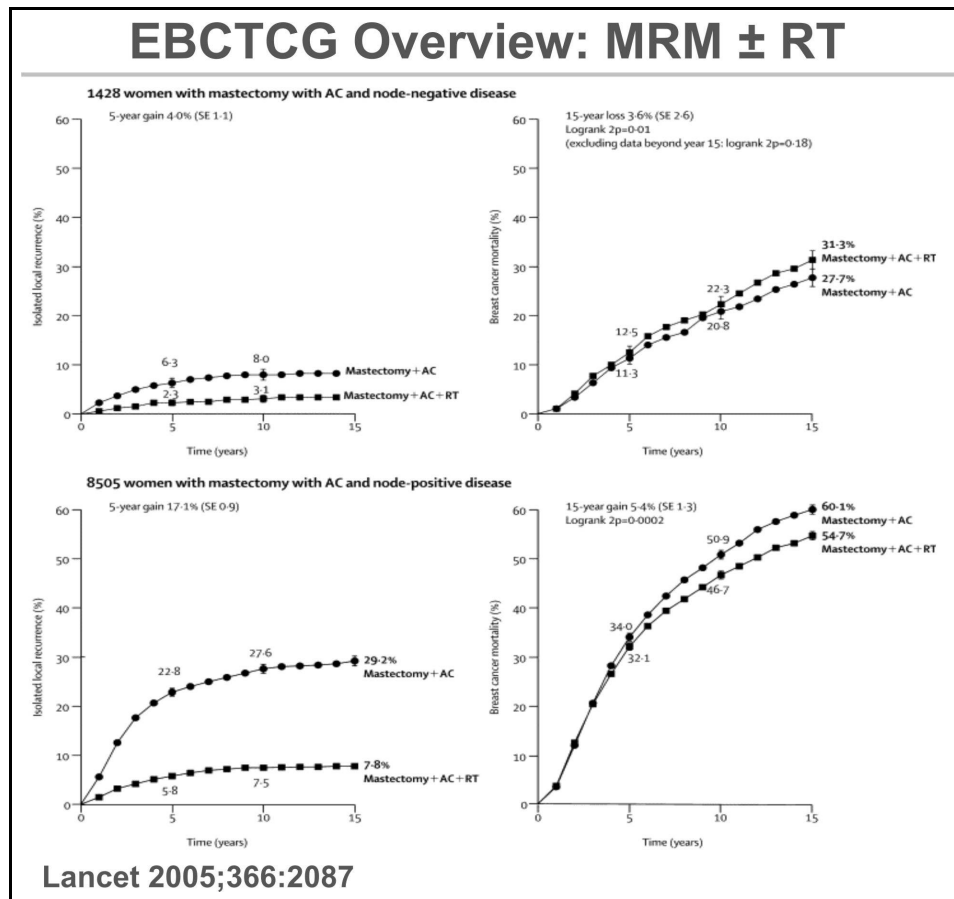
vida de las pacientes. Pero para las pacientes que tienen enfermedad localizada o enfermedad local/regional, de hecho la terapia local es sumamente importante.

Hoy en día, hemos pasado ya a la era de reconocer lo que por muchos años llamábamos cáncer de mama (con un solo nombre). En realidad, es un nombre genérico de muchas patologías que se conocen como: luminal A, positivas para estrógeno y progesterona, y negativa para HER-2; luminal B, receptores de hormonas positivos que a veces sobreexpresan HER-2, las HER-2 negativas; y los cánceres tipo basales, donde utilizamos triple negativo (RE, RP y HER-2 negativos).

Reconocemos que estos diferentes patrones genéticos de cáncer se asocian con distinta tasa de supervivencia. Luminal A es el que tiene mejor resultado. El erb-b2 y el basal tienen el peor resultado, en ausencia de tratamiento.

Entonces, ¿qué es lo que determina la supervivencia en el cáncer de mama? Será la interacción entre la biología fundamental del tumor, la carga de patología que tiene cada paciente individual y la terapia disponible.

¿Qué aprendimos en este camino del control local y la supervivencia? Lo primero y más importante, ahora reconocemos que el no lograr control local ciertamente disminuye la supervivencia específica por cáncer de mama.



Cuadro 4

Sabemos por el análisis del *overview* de Oxford, que muestra el Cuadro 1 en los gráficos de terapia conservadora de mama, a las pacientes que recibieron radioterapia y las que no se irradiaron. Hemos sabido por muchos años, que el no dar radioterapia aumenta mucho la chance de recidiva local; pero fue solamente en esta publicación en el año 2005, que realmente vimos por primera vez que este mayor riesgo de recidiva local producía una disminución de sobrevivida específica por cáncer de mama, a los 15 años. Sabemos que éste es un principio general, no es algo que sea sólo específico para la cirugía conservadora de la mama.

Como dijo la Dra. Pierce, si nos fijamos en el *overview* de mujeres con ganglios positivos con mastectomía y linfadenectomía axilar sola,

versus mastectomía, linfadenectomía y radioterapia, hay una gran disminución de la recidiva local (Cuadro 2). Lo mismo, 5% de mejor sobrevivida a los 15 años.

Aunque parezca obvio que esto va a ser cierto para pacientes que tienen un buen pronóstico de su cáncer y baja la chance de metástasis a distancia, también es cierto para pacientes con un mal pronóstico. De hecho, el beneficio numérico es ligeramente mayor en las pacientes de mal pronóstico.

Si volvemos nuevamente a los estudios de cirugía conservadora de la mama, con y sin radioterapia, ahora dividida en pacientes con ganglios negativos y positivos (Cuadro 3), vemos que la reducción de la tasa de recidiva local en las pacientes con ganglios positivos es mayor

| Interaction of Local and Systemic Therapy: PMRT | | | |
|---|--------------|-------------------------|-----------|
| EBCTCG | | | |
| | Isolated LRR | Breast Cancer Mortality | Any Death |
| No CTX or Tam | 0.30 | 0.95 | 0.98 |
| CTX or Tam | 0.28 | 0.87 | 0.88 |

Clarke M, Lancet 2005;366:2087

Cuadro 5

| Interaction of Local and Systemic Therapy | | | | |
|---|-------------|----------|-------------|----------|
| | 1980-93 | | 1994-2004 | |
| | No local Rx | Local Rx | No local Rx | Local Rx |
| 3 yr OS | 22% | 30% | 33% | 55% |
| | ? 8% | | ? 22% | |
| Median survival, months | 18 | 22 | 21 | 39 |
| | ? 4 | | ? 18 | |
| | p = .04 | | p = .001 | |

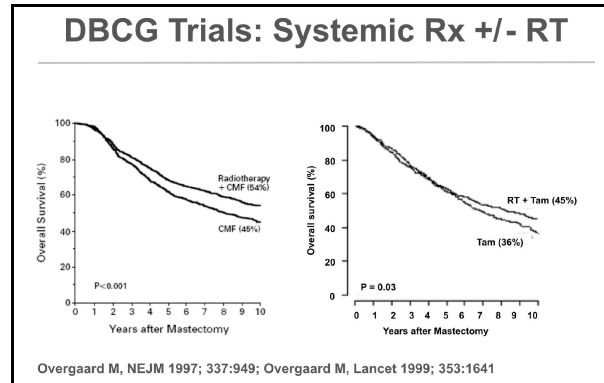
Le Scodan R, JCO 2009, epub

Cuadro 6

que en las que tienen N0. Esto se traduce en un beneficio mayor de sobrevida.

Con respecto a los datos posmastectomía vemos esto de manera más notable (Cuadro 4). Poco beneficio en las pacientes con ganglios negativos para la radioterapia posmastectomía, en forma general; sin mejoría significativa de la sobrevida. Pero para las pacientes con ganglios positivos vemos el beneficio. ¿Qué dice esto?, de la manera en que hemos estado pensando en lo que es la enfermedad sistémica por mucho tiempo (es decir, cualquier ganglio positivo quiere decir que la paciente tiene enfermedad sistémica), y en consecuencia que no se va a beneficiar de la terapia local, no es cierto.

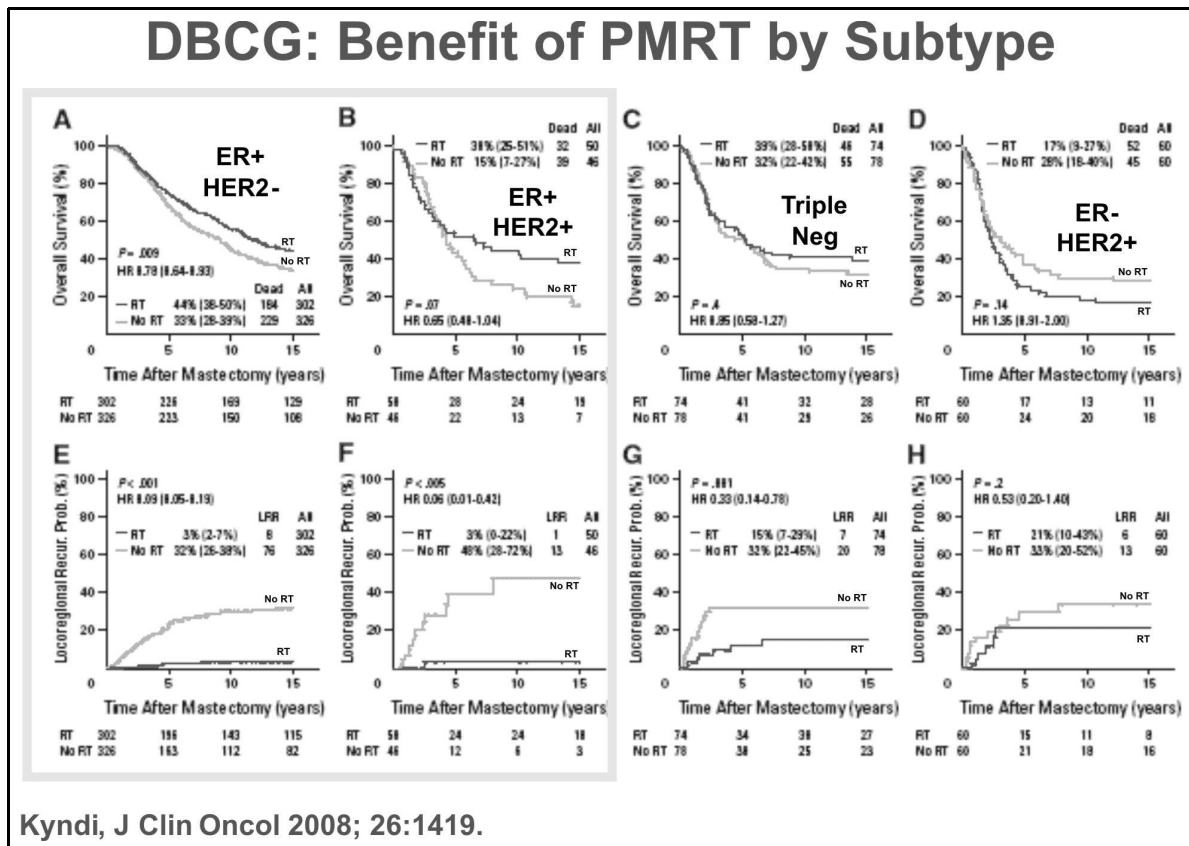
Lo que también es cada vez más evidente es que el beneficio del control local en la sobrevida está muy relacionado con la efectividad de la terapia sistémica. Esto está muy bien ilustrado



Cuadro 7

en el Cuadro 5, porque el overview incluye estudios antiguos. Hay pacientes que en realidad recibieron radioterapia posmastectomía, que no recibieron terapia sistémica adyuvante. Si separamos a las que no se les dio tamoxifeno o quimioterapia y las que se les dio, podemos ver que el beneficio de la radioterapia posmastectomía para la recidiva local es igual en ambos grupos; es un 70% de reducción de recidiva local. Pero si observamos la sobrevida para cáncer de mama, sólo se ve beneficio de sobrevida en las pacientes que además fueron tratadas con terapia sistémica. Esto es lo que estaba tratando de explicar la Dra. Pierce en cuanto a las causas que compiten por la mortalidad.

Podemos ilustrarlo con un ejemplo distinto, que quizá les sea menos conocido, cuando pensamos en el rol de la terapia local en las mujeres que se presentan con cáncer de mama metastásico estadio IV. Tradicionalmente no pensamos que la terapia local tuviera ningún beneficio en el cáncer de mama metastásico, pero resulta que ahora este es un tema de candente debate. Pero si nos fijamos en este estudio en Francia (Cuadro 6), son todas pacientes con cáncer metastásico en el momento de la presentación, en dos periodos, de 1980 a 1993 y luego de 1994 a 2004, no randomizadas; o sea, pacientes que reciben tratamiento local y las que no lo reciben. Observen que en el primer período la terapia local



Cuadro 8

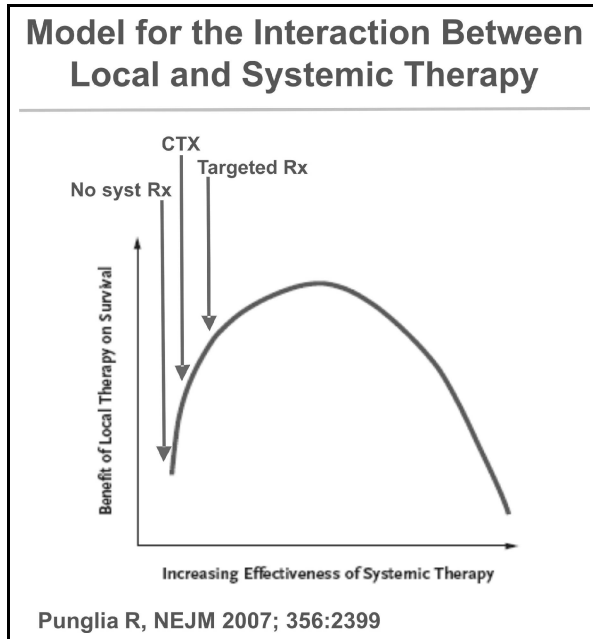
cal mejoró la sobrevida solamente 8% (una media de 4 meses). Pero si nos fijamos en el período más moderno, la terapia local mejoró la sobrevida un 22% (una media de 18 meses). El sesgo de selección es claramente el mismo en ambos periodos. Las pacientes más favorables iban a cirugía. Pero lo distinto es que contábamos con terapia sistémica mucho más efectiva.

Esto también lo vemos en los estudios del grupo danés (Cuadro 7), radioterapia versus sin radioterapia, en pacientes RE negativo, recibiendo CMF. Se observa un pequeño beneficio de sobrevida para las pacientes que fueron irradiadas. En las pacientes RE positivo, todas las que tomaron tamoxifeno, hubo también un pequeño beneficio para la radioterapia.

Pero si luego dividimos esto por subtipo, observamos que ahora están considerados tumores

luminal A, tumores luminal B, triple negativo y HER-2, sin dar trastuzumab o Herceptin (Cuadro 8). En los gráficos del control local, se observa que la radioterapia es muy efectiva en reducir las recidivas locales, en las pacientes que eran tumores hormono-receptor positivo, tomando tamoxifeno, una terapia efectiva. Allí se veía el beneficio del control local.

Entonces, nosotros desarrollamos un modelo que se ilustra en el Cuadro 9, sobre la interacción entre la terapia sistémica y la terapia local. Si uno piensa en este modelo cuando comenzamos a plantear esta pregunta en los primeros estudios de la década del setenta, cuando la terapia sistémica no era la rutina (por ejemplo, el B-04), no se apreció beneficio en dar más terapia local, más agresiva, porque estábamos muy abajo en la curva. Pero a medida que he-



Cuadro 9

Local Recurrence in Patients Receiving Systemic Therapy: NSABP Trials

| <u>Study</u> | <u>ER Status</u> | <u>n</u> | <u>% 10 yr IBTR</u> |
|--------------|------------------|----------|---------------------|
| B 13 | - | 116 | 3.5 |
| B 14 | + | 530 | 3.6 |
| B 19 | - | 389 | 6.5 |
| B 20 | + | 1027 | 4.7 |
| B 23 | - | 1084 | 4.3 |

Wapnir, ASCO 2005

Cuadro 10

mos pasado a la era de quimioterapia no específica, hemos comenzado a ver un sugerente beneficio. Ahora que tenemos terapia dirigida endocrina y Herceptin, estamos subiendo por la pendiente de la curva. Aún no hemos llegado a la cima, donde la terapia sistémica sea tan efectiva como para que pueda usarse en ausencia de la terapia local.

¿Cómo ha mejorado esto nuestro conocimiento de estas interacciones? ¿Esto nos ha ayudado, de alguna manera, para tomar decisiones quirúrgicas? Si ahora no pensamos en cirugía, sino en control local, y utilizamos el mismo modelo (como cirujanos siempre nos hemos concentrado en el tema de la carga de la enfermedad, márgenes y más márgenes), creo que la parte más interesante de la terapia local yace en la interacción entre la biología y la terapia.

Hemos andado bastante bien con el control local, con el paso del tiempo, reduciendo la carga de la enfermedad con márgenes negativos, mejores mamografías, mejor evaluación de anatomía patológica. Por ejemplo, si observan la serie de estudios prospectivos *randomizados* de la NSABP para pacientes RE negativos y RE positivos, que recibieron terapia sistémica, se ve que la tasa de recidiva local a 10 años es extremadamente pequeña, menos del 5% en la mayoría de los casos (Cuadro 10).

De hecho, si comparamos la tasa de recidiva local después de terapia de conservación de la mama para pacientes con ganglios positivos y negativos, en una serie de estudios de NSABP contra los de Oxford después de mastectomía y radioterapia, se puede ver que estas tasas de recidiva local se superponen. ¿Qué nos dice esto? Como la mastectomía es el margen máximo que uno puede lograr en un cáncer de mama, quiere decir que algo de recidiva local está ahí por el exceso de carga tumoral (algunos los hemos eliminado, pero algunos se deben a biología más agresiva), y la cirugía de mayor radicalidad no lo va a evitar.

Entonces, nos preguntarnos si las características del cáncer de mama difieren por subtipo molecular. ¿Hay cosas que son importantes para los cirujanos, que sean distintas en los diferentes subtipos moleculares? El Cuadro 11 muestra datos que se van a publicar. Analizamos en 1.000 pacientes de nuestra base de datos del Memorial, utilizamos inmunohistoquímica para los dife-

| Do Presenting Features of Breast Cancer Differ by Molecular Subtype? | | | |
|--|-------|---------|-----|
| 1/98 – 6/07 | | | |
| n = 6072 | | | |
| Markers | | % Cases | |
| ER+ PR+ | HER2- | (Lum A) | 71% |
| ER+ PR+ | HER2+ | (Lum B) | 8% |
| ER- PR- | HER2+ | (HER2) | 6% |
| ER- PR- | HER2- | (Basal) | 15% |

Wiechmann L, Ann Surg Oncol 2009

Cuadro 11

| Characteristics By Subtype | | | | | |
|----------------------------|-------|-------|------|-------|---------|
| | Lum A | Lum B | HER2 | Basal | P-value |
| Age (mean) | 58 | 52 | 53 | 54 | <.0001 |
| T size (cm) | 1.68 | 1.97 | 2.22 | 2.25 | <.0001 |
| Nodal involvement | | | | | |
| % Positive | 43 | 52 | 57 | 44 | <.0001 |
| % = 4 LN+ | 11 | 20 | 28 | 14 | <.0001 |

Wiechmann L, Ann Surg Oncol 2009

Cuadro 12

rentes tipos; pueden ver que la distribución es muy común a la que se ve en todos los estudios, 70% son luminal A, 15% triple negativo y 6% la sobreexpresión de HER-2.

Analizando las características de cada cáncer por subtipo (Cuadro 12), vemos que las pacientes con tumores luminal A eran un poco mayores (no nos sorprende, hace rato que lo sabemos). Las pacientes con sobreexpresión de HER-2 y tumores basales, tenían cánceres de mayor tamaño. Lo que es interesante, es que las pacientes con cánceres triple negativo (que son cánceres que siempre pensamos que tienen mal pronóstico), en realidad tienen menos ganglios positivos que los otros subgrupos de pacientes; como les voy a mostrar en un análisis multivariado.

| MVA of Multifocal/Centric Disease | | |
|-----------------------------------|----------------------|---------|
| Variable | Adjusted OR (95% CI) | p-value |
| Subgroup | | |
| Lum A | 1.0 | <.0001 |
| Lum B | 1.2 (1.0-1.5) | |
| HER2 | 1.6 (1.2-2.1) | |
| Basal | 0.8 (0.6-1.0) | |
| Tumor Size | | |
| | 1.02 (0.97-1.07) | 0.50 |
| Age | | |
| | .098 (0.98-0.99) | <.0001 |
| Nuclear Grade | | |
| Low/Int | 1.0 | .036 |
| High | 1.1 (0.9-1.3) | |

Wiechmann L, Ann Surg Oncol 2009

Cuadro 13

Hemos visto que los tumores que sobreexpresan HER-2 sean luminal B o HER-2, tenían más chances de ser multifocales o multicéntricos, y tenían más probabilidad de tener un componente intraductal extenso; lo cual encaja muy bien con algo que sabemos sobre el CDIS. Es decir, CDIS es más HER-2 positivo que el cáncer invasivo HER-2 positivo.

Cuando se hace el análisis multivariado de predicción de enfermedad multicéntrica o multifocal, después de hacer el ajuste de edad, tamaño y grado histológico, vemos que las pacientes con sobreexpresión de HER-2 en sus tumores tienen 60% más chance que las que tienen luminal A, de tener enfermedad multicéntrica o multifocal (Cuadro 13). Las pacientes con tumores luminal B tienen un 20% más de probabilidad. Entonces, todo esto significa que si ustedes tienen una paciente con un cáncer que es relativamente grande, *borderline* para poder hacer conservación de la mama, que sobreexpresa HER-2, es un gran subgrupo para dar quimioterapia neoadyuvante, porque sabemos que la tasa de respuesta es alta, y que hay una alta probabilidad de que estén más enfermas de lo que uno pueda darse cuenta, en el momento de la presentación inicial.

Además, si nos fijamos en el compromiso ganglionar al analizar los diferentes subtipos, vemos que las pacientes que están en el subtipo

| MVA of Nodal Involvement | | | | |
|--------------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| Variable | Any + LN | | = 4+ LN | |
| | Adjusted OR (95% CI) | p-value | Adjusted OR (95% CI) | p-value |
| Subgroup | | | | |
| Lum A | 1.0 | <.0001 | 1.0 | <.0001 |
| Lum B | 1.0 (0.8-1.3) | | 1.3 (1.0-1.8) | |
| HER2 | 1.1 (0.8-1.4) | | 1.8 (1.3-2.4) | |
| Basal | 0.6 (0.5-0.7) | | 0.6 (0.4-0.7) | |
| Tumor Size | | | | |
| | 2.0 (1.8-2.1) | <.0001 | 1.8 (1.7-1.9) | <.0001 |
| Age | | | | |
| | .098 (0.98-0.99) | <.0001 | 0.985 (0.98-0.99) | <.0001 |
| Nuclear Grade | | | | |
| Low/Int | 1.0 | <.0001 | 1.0 | <.0001 |
| High | 1.4 (1.2-1.6) | | 1.9 (1.5-2.3) | |

Wiechmann L, Ann Surg Oncol 2009

Cuadro 14

| Tumor Biology and Local Recurrence | | |
|------------------------------------|-------------|----------|
| Subtype | % 5-year LR | 95% CI |
| ER/PR Pos, HER2 Neg | 0.8 | 0.3-2.2 |
| ER/PR Pos, HER2 Pos | 1.5 | 0.2-10 |
| ER/PR Neg, HER2 Pos* | 8.4 | 2.2-30 |
| ER/PR Neg, HER2 Neg | 7.1 | 3.0-16.0 |

*no adjuvant trastuzumab

Nguyen PL. JCO 2008;26;2373.

Cuadro 15

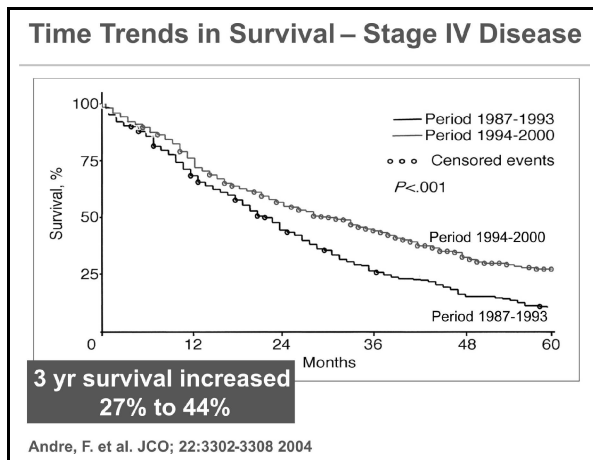
basal (los cánceres malos, triple negativos), tienen 40% menos chance de que los ganglios estén comprometidos, que las pacientes en el subgrupo luminal A (Cuadro 14). Aunque el estado ganglionar es una buena predicción del pronóstico, hay algo distinto que está pasando en los tumores basales. Cuando consideramos pacientes que tienen 4 ganglios o más positivos, vemos el subgrupo de HER-2 con 1,8 veces más chances de tener compromiso, que las pacientes que tienen el tipo luminal A. ¿Qué me dice esto, desde el punto de vista práctico? Que si uno está tratando de utilizar sus recursos de manera óptima, y quiere hacer ecografía preoperatoria de la axila, con biopsia por aguja de los ganglios sospechosos, hay que hacerlo en las pacientes que

tienen HER-2, porque seguramente tendrán más chances de encontrar algo. Aunque pensemos en las pacientes basales o triple negativas, como pacientes de mal pronóstico, es menos probable que tengan los ganglios positivos.

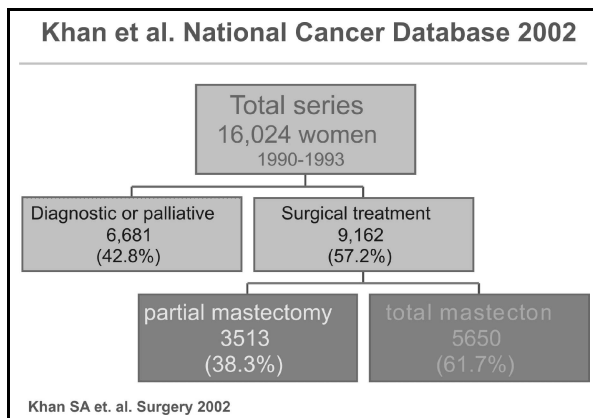
Además de lo que encontramos en nuestro estudio sobre las diferencias en las presentaciones primarias en base al subtipo, otros han estudiado el desenlace. ¿Qué pasó con esas pacientes? Un conjunto de centros de radioterapia ha hecho un estudio que considera pacientes con cirugía conservadora de la mama y radioterapia (Cuadro 15). Todas las pacientes RE positivos tomaron tamoxifeno; ninguna de las pacientes con HER-2 tomó Herceptin. Mirando las tasas de recidiva local a 5 años, vemos que aunque todas son relativamente bajas, son notablemente bajas en las pacientes RE positivo, con terapia dirigida. Es así que cuando hablamos con una paciente que está preocupada por la recidiva local (como están todas), y uno está hablando de una cirugía de conservación de la mama, a las que tienen RE positivo, pueden decirles que la combinación de radioterapia y terapia endocrina, indica que las chances de tener una recidiva local son bajísimas. Aquí vemos que esas pacientes que sobreexpresan HER-2 y las triple negativas, tienen una mayor tasa de recidiva local. ¿Significa esto que a estas mujeres se les debe decir que es preferible ser tratadas con mastectomía? La respuesta es absolutamente no.

La razón se ilustra en el estudio danés de cáncer de mama (Cuadro 8), donde se observa que los grupos de triple negativo y HER-2, también tienen altas tasas de fracaso local, después de mastectomía. Entonces, son características de pronóstico (que son malas), pero no son predicción del tipo de terapia quirúrgica que hay que utilizar.

También observamos que la terapia sistémica efectiva reduce la recidiva local, al mismo tiempo que reduce la recidiva a distancia. Un estudio (Mamounas E. *Br Ca Res Treat* 2005;



Cuadro 16



Cuadro 17

S1 #29) utilizando los valores de recurrencia en 21 genes, que fue desarrollado para predecir la probabilidad de recidiva a distancia, muestra que si separamos los dos grupos y nos fijamos en la recidiva local/regional, lo que vemos es que el grupo de alto riesgo tiene más recidiva local que el de bajo riesgo, cuando se lo trata con placebo. Si agregan tamoxifeno, que es terapia sistémica apropiada para el grupo de bajo riesgo, se produce una reducción muy importante de la recidiva local. Pero tanto no lo vemos en el efecto de alto riesgo, y sólo baja cuando agregamos quimioterapia. No damos terapia sistémica puramente con el fin de reducir la recidiva local/regional. El hecho de que la recidiva

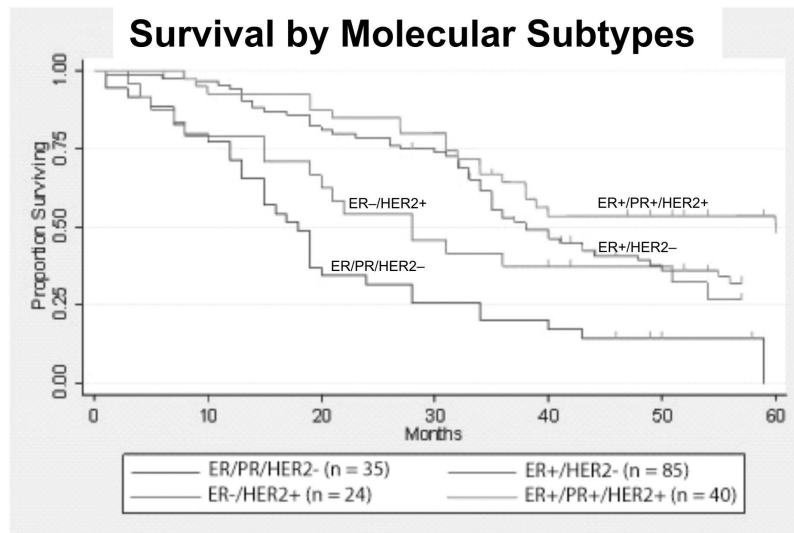
a distancia y la local responden en paralelo, es prueba ulterior de que esto se relaciona con la agresividad biológica de base de la enfermedad y no de la carga tumoral de las mamas.

Entonces, al evaluar lo adecuado de la escisión, yo sigo considerando cuál es la carga de la enfermedad; es decir, si hay margen que está cercano, cuál está cercano y cuánta enfermedad hay cerca del margen. Pero también tengo que considerar factores biológicos; es decir, el subtipo molecular, la edad de las pacientes (porque sabemos que la jóvenes son una poderosa predicción de recidiva local, después de cirugía conservadora). Considerar la terapia disponible, sabiendo que la terapia efectiva y elegida reduce el riesgo de recidiva local. También el Herceptin, igual que la terapia endocrina. Sin embargo, como ya les dije, no hay evidencia de que una operación mayor (sea mastectomía o con márgenes aún más amplios), reduzca la recidiva local, si no hay una buena terapia sistémica. La urgencia de hacer algo siempre está ahí. Primero no dañar, ese debería ser nuestro principio para la cirugía.

Hablando de algo aún más controvertido relacionado con esta idea de la biología, que es el rol de la terapia local en cáncer estadio IV, en el momento de presentación, hemos construido un muro diciendo que en el CDIS estadio I, II y III, el control local es importante. Estamos de acuerdo en que el control local tiene influencia sobre la sobrevida; pero para las pacientes que ya se presentan con un cáncer de estadio IV, el control local es irrelevante, y sólo lo hacemos para paliar síntomas.

¿Cómo llegamos a esta idea? En el momento en que se decidió que la cirugía no tenía rol en la enfermedad en estadio IV, estábamos viendo pacientes con tumores primarios enormes, con gran extensión hacia los ganglios, donde la cirugía para poder reseca toda la enfermedad era muy grande, y no había terapia sistémica efectiva; de manera tal, que la enfermedad se diseminaba a distancia muy rápidamente.

Stage IV, Intact Primary MSKCC 2000-2004



Neuman HB, ASCO Breast, 2008

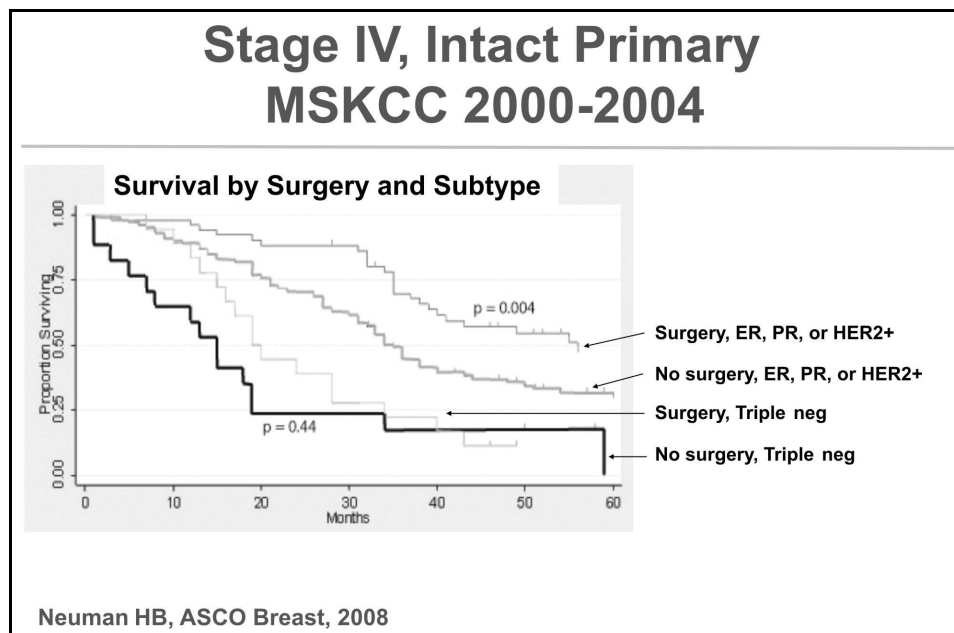
Cuadro 18

¿Qué pasa ahora? Un estudio de pacientes que se presentan con enfermedad en estadio IV, comparando el período desde 1987 a 1993, con el período de 1994 a 2000 (Cuadro 16), vemos un estudio retrospectivo del M. D. Anderson donde se observa que en ese período, la supervivencia a 3 años de pacientes que se presentan con cáncer metastásico, aumenta de 27% a 44%.

Además de eso, han ocurrido otros cambios. Actualmente tenemos muy buenas técnicas de imágenes (por ejemplo, PET, TAC), podemos encontrar pequeñísimas áreas de metástasis, de modo que en el pasado a las pacientes que se las hubiera clasificado estadio II de alto riesgo, ahora se las sube al estadio IV y se las trata con paliación. Es decir, si creen en la hipótesis de las *stem cells* en cáncer de mama, también es po-

sible que dejando el primario in situ, uno deja una fuente de *stem cells* que van a seguir repoblando las metástasis, porque son resistentes a los fármacos. Además, no está totalmente claro que el tumor primario en las metástasis, responde en paralelo al tratamiento; y si terminan con la enfermedad descontrolada en la pared torácica, ciertamente disminuye la calidad de vida.

Debido a todo esto, hace muchos años Zimmer Kahn y yo (Cuadro 17), estudiamos la base de datos del American College of Surgeons. Es un estudio no *randomizado* (son datos retrospectivos). Encontramos 16.000 mujeres entre 1990 y 1993 que se presentaron en Estados Unidos con enfermedad estadio IV y un primario intacto. De ellas, un poco más de la mitad (57%) fueron operadas; al 38% se les hizo mas-



Cuadro 19

tectomía parcial y al 62% mastectomía total. Lo que encontramos en este estudio fue que la cirugía mejoraba la sobrevida. Este fue el primer estudio que realmente lo demostró.

Desde ese momento en adelante, ha habido toda una pléyade que publicaron su experiencia (el último utilizando radioterapia y el resto son estudios de cirugía). En cada uno de estos estudios el uso de la cirugía produce aproximadamente un 40% de reducción del peligro de muerte. Obviamente todos estos son datos retrospectivos, están sometidos a sesgos de selección. Sabemos que las pacientes con pronósticos más favorables son las que fueron operadas.

Para poder plantear esta pregunta de una manera más correcta, nos fijamos en pacientes que se presentaron en el Memorial Sloan-Kettering, entre 2000 y 2004, con enfermedad estadio IV, había casi 200 casos. Excluimos solamente las que tenían metástasis en el supraclavicular o que no fueron operadas a 30 meses del diagnóstico; quedaron 186 casos. Al igual que todo el mundo, cuando analizamos los dos grupos, vimos que el grupo de cirugía tuvo el mejor

resultado que el grupo sin cirugía; no nos sorprende para nada. En el Cuadro 18 vemos qué sucede si dividimos a las pacientes de una manera distinta, más bien por subtipo molecular. En este estudio, distinto a todos los otros, todas las pacientes HER-2 positivas recibieron Herceptin. Tenemos las pacientes luminal A, HER-2, triple negativas. Pueden ver el mismo tipo de diferencias estadísticamente significativas, que observamos si simplemente consideramos cirugía o no cirugía.

Al combinar todas estas ideas, tenemos ahora pacientes que tienen un receptor, sea el de estrógeno o el HER-2. Las que fueron operadas, las que están en el mismo grupo y que no fueron operadas (Cuadro 19). A pesar de que los números son pequeños, igual vemos un beneficio estadísticamente significativo a favor de la cirugía. Por otro lado, si observamos en las pacientes triple negativo en la cirugía versus no cirugía, en realidad no hay diferencia en el resultado. Entonces, en el contexto de enfermedad estadio IV, vemos exactamente lo mismo que vimos en la enfermedad más precoz; es decir,

que hay una interacción muy importante entre la efectividad de la terapia sistémica y el beneficio de la cirugía, en cuanto a supervivencia.

¿Hacia dónde vamos en el futuro? Para terminar quisiera decir que concentrándose solamente en la idea de la carga de la enfermedad (es decir, cuánto cáncer tiene la mama, cuáles son los márgenes), en realidad es muy improbable que nos lleve a mejoras en el control local. A medida que tenemos mejores imágenes, vamos a hacer más mastectomías a menos que más allá de la carga de la enfermedad, comprendamos qué es lo que necesita una mastectomía y qué permite una tumorectomía.

Lo ideal es que si llegamos a identificar el fenotipo molecular que prediga qué pacientes son de alto riesgo de recidiva local después de una cirugía de conservación, pero no después de la mastectomía. Lamentablemente, el pequeñísimo número de pacientes que actualmente tienen recidiva local, después de tumorectomía y radioterapia, y el tiempo prolongado hasta que se detectan estas recidivas locales, significa que va a ser sumamente difícil obtener tejido fresco para poder realizar este estudio de una manera que sea relevante.

La otra pregunta que valdría la pena plan-

tear es si podemos identificar un fenotipo molecular para las pacientes que tienen tan bajo riesgo de recidiva local, después de la cirugía conservadora de mama, que no necesiten radioterapia. Sería bueno no tener que darles la radioterapia; pero luego tenemos que preguntarnos si es ético hacer este estudio, ya que sabemos que la radioterapia en cáncer de mama invasivo disminuye la probabilidad de muerte y que además, no hemos encontrado los subgrupos donde esto no sea cierto.

Finalmente, como la vida nunca es simple, es posible que no haya ningún fenotipo molecular donde la carga tumoral y la terapia sistémica efectiva es lo único que cuente, al igual que la biología de base; o que haya otros factores del huésped, a los cuales les hemos prestado muy poca atención, que sean importantes. Quizá haya otros factores del huésped que están en la mama, que determinen la recidiva local y no cuestionen el tumor. Aunque siempre es peligroso tratar de predecir el futuro, porque en general, muestra que uno no sabe de lo que está hablando, que está equivocado.

Hay una predicción con seguridad que puedo hacer, y es que no nos vamos a aburrir nunca en este campo al continuar su estudio.