

## MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER MAMARIO LOCALMENTE AVANZADO

Ricardo H. Álvarez \*

De lo que vamos a hablar es un poco acerca de la epidemiología; los estudios de imágenes que vemos; si existe alguna firma genética para este tipo de tumores, que nos logre hacer diferenciar entre lo que es localmente avanzado o inflamatorio; un poco los aspectos históricos, porque tengo la suerte de tener los grandes maestros y los que crearon la quimioterapia neoadyuvante en nuestro departamento; lo que es lo estándar y lo nuevo; y les voy a mostrar al final, cómo trabajamos en nuestro programa que es el Morgan Welch, que fue el primer centro de cáncer inflamatorio en Estados Unidos; y finalmente, un poco de lo que viene, las direcciones futuras.

Para entrar a discutir el tema, nosotros clasificamos estos tumores como inoperables. Muchas veces la gente clasifica carcinoma inflamatorio como carcinoma localmente avanzado, de la misma forma, y son dos entidades completamente distintas. Nosotros vamos a ver cómo clasificamos el carcinoma inflamatorio, pero sabemos que el carcinoma inflamatorio es el carcinoma más agresivo de los carcinomas localmente avanzados. La clasificación del T4 es muy importante, porque la clasificación de T4a es la extensión a la pared torácica, T4b que es edema o ulceración, el T4c que es los dos y el T4d que es el carcinoma inflamatorio. Esta es una entidad única que tiene correlación histopatológica y por supuesto, el pronóstico es completamente distinto. Vemos también que el número de ganglios es importante para hacer la disquisición en lo que

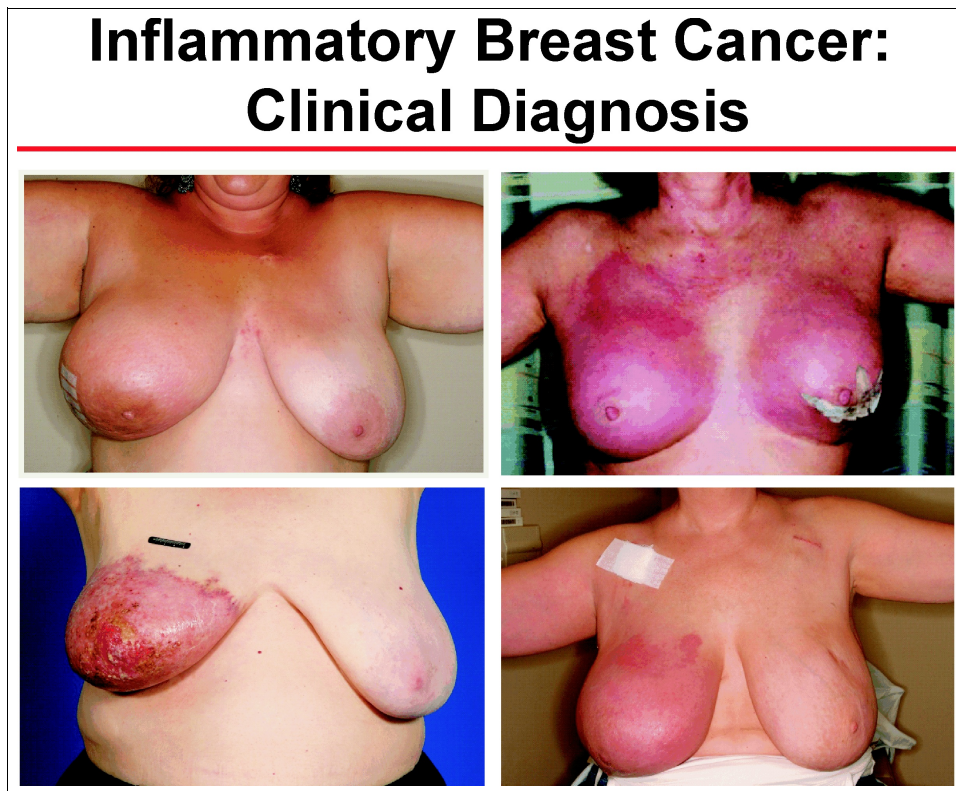
son los estadios IIIB y IIIC. El N3a es infraclavicular, el N3b metástasis en la cadena mamaria interna y el N3c es metástasis supraclavicular. Los cánceres inflamatorios son siempre estadio IIIB o IIIC, los cánceres localmente avanzados pueden ser IIIA, IIIB o IIIC; esa es una clasificación muy interesante.

Por lo tanto, ésta no es una entidad nueva, ya fue descrita hace ya casi 200 años, en 1817 por Sir Charles Bell y es lo que utilizamos actualmente para definir la enfermedad. Por 200 años esta enfermedad es una entidad puramente clínica, donde las pacientes consultan por edema, cambio rápido de la piel, dolor, hinchazón y esto es lo que llamamos el *dimpling* o sea la *peau d'orange* (piel de naranja).

La característica importante del carcinoma inflamatorio, es que crece rápidamente. Dijimos que es el tumor más agresivo de los localmente avanzados. Siempre ocupa una parte de eritema de la mama en los 2/3. Hay gran cantidad de *peau d'orange*. Tiene induración y dolor y, por supuesto, tenemos invasión dematolinfática. Pero esto no es patognomónico, podemos hacer múltiples biopsias de la piel y la piel es negativa, y todavía sigue siendo un cáncer inflamatorio. Esto es porque justamente nos interesa más lo que la paciente nos dice en cuánto tiempo progresa. Arbitrariamente dijimos que son 6 meses, pero quizás actualmente lo podemos acortar a 4 meses. El pronóstico, decimos que 30% de estos cánceres en los Estados Unidos tienen metástasis al momento del diagnóstico. En cánceres

---

\* Assistant Professor of Medicine, Department of Breast Medical Oncology, MD Anderson Cancer Center.



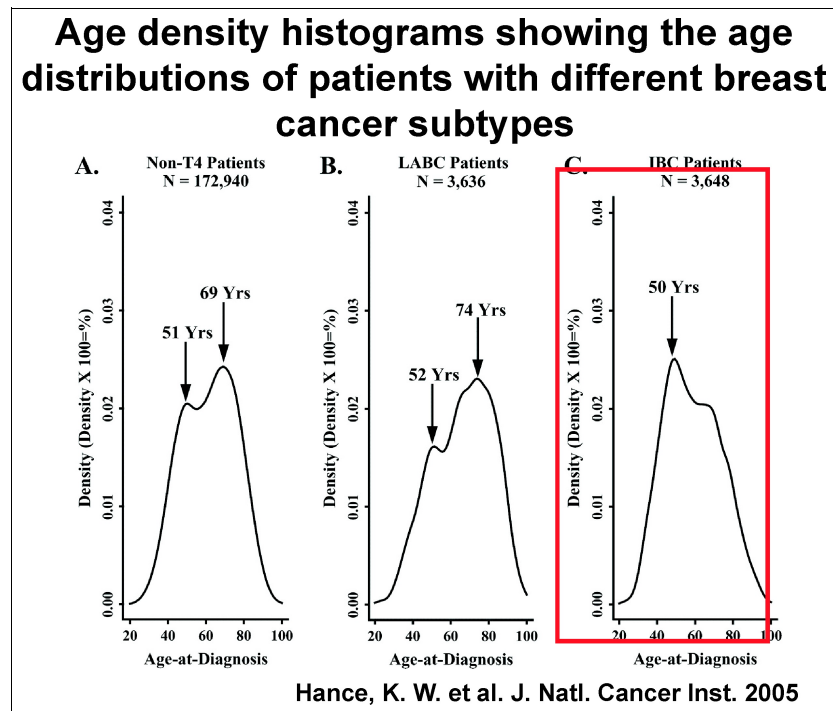
Cuadro 1

no inflamatorios solamente entre un 2% y un 3% debutan con metástasis. Y lo que es muy claro, que en pacientes que no tienen metástasis y son diagnosticadas con cáncer inflamatorio, la sobrevida global a 5 años se aproxima a un 40%; ése es un hito, es algo que lo tenemos muy claro. Es lo que justamente tratamos de mejorar, porque este es un cáncer que realmente mata. Corresponde en los Estados Unidos al 10% de toda la mortalidad de cánceres de mama.

¿Cómo se presenta el cáncer inflamatorio? (Cuadro 1). Tenemos muchas formas, muchas veces es bilateral, otras veces tiene un aspecto descamativo, otras veces son aspectos inflamatorios y está la típica mastitis. Tener una mastitis en una mujer que no esté lactando es sumamente raro y vemos que casi el 99% de nuestras pacientes, en el 2013 todavía tienen 1, 2 o 3 se-

manas de antibióticos cuando son vistas por los médicos primarios o por otros facultativos.

Hay un estudio de la base de datos SEER publicada ya hace bastantes años, que es muy importante porque ha sido lo último y lo más reciente. Se observó que la cantidad de carcinomas localmente avanzados en múltiples intervalos de años, es cada vez menor, y también vemos que lo que respecta al carcinoma inflamatorio ha habido un aumento progresivo de la incidencia. Vemos que es el único tipo de carcinoma localmente avanzado que ha aumentado, porque el resto de los tumores localmente avanzados ha disminuido. Esto se ha visto mucho especialmente en las afroamericanas. Esta es una estadística que siempre tenemos que tener en cuenta, ya que este es un cáncer que va avanzando a pesar de todos los métodos que tenemos de imágenes. Por lo tanto, hoy en día he-



Cuadro 2

mos llegado a la conclusión de que el carcinoma inflamatorio es muy difícil prevenirlo, prácticamente imposible. Hemos tenido pacientes con cánceres inflamatorios, que han tenido por otras razones una resonancia magnética en la mama unos meses atrás y era completamente normal. ¿Qué es lo que hace que este tumor evolucione en 4, 6 u 8 semanas?

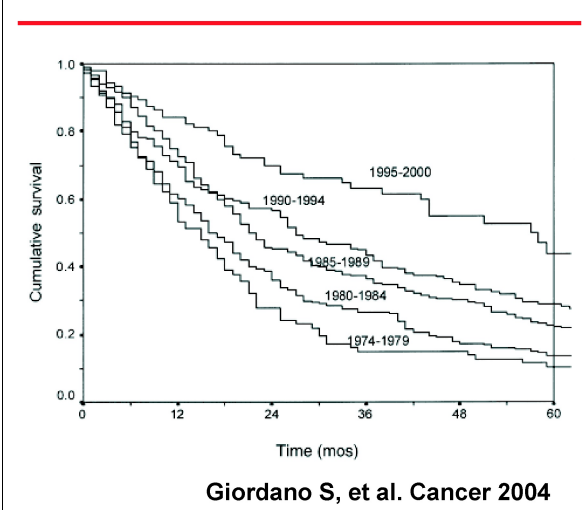
En el Cuadro 2 se muestra el aspecto etario. La primera es una curva muy interesante, porque se puede ver la característica bimodal. Son tumores no T4, son todos los cánceres, tienen una curva bimodal en los 50 y en los 70 años, es donde podemos encontrar estos cánceres; los localmente avanzados los vemos quizás un poquito después en la segunda curva. Pero fíjense qué interesante, los carcinomas inflamatorios tienen solamente un pico, y éste es a los 50 años. Ésta es una de las tantas características que los hace muy interesantes.

Vemos muchas otras características. Tenemos un protocolo que lo abrimos en el momen-

to que nosotros empezamos a estudiar en el programa, en el año 2006. Las características que nosotros hemos visto son en prácticamente más de 500 pacientes. De estas 500 pacientes tenemos sangre, tenemos serum, tenemos tejido, tenemos fotos, tenemos datos epidemiológicos, la edad media es 55 años. Un tercio de las pacientes son receptores estrógeno positivas, 44% son HER2 positivo, 33% son triple negativos; este es un dato sumamente característico. La mitad de las pacientes son obesas, esto se ha relacionado con otras estadísticas en otros sitios en Europa, no tienen ninguna asociación familiar y dos tercios de estas pacientes son posmenopáusicas.

La pregunta es si nosotros hemos logrado alguna mejoría de cáncer de mama. Esto lo presentó mi colega Sharon Giordano en un artículo, también con base de datos SEER. Se crearon un montón de intervalos en todas las décadas. Hubo un verdadero cambio de mejoramiento de supervivencia acumulada. Las pacientes en la década del setenta tenían una supervivencia acumulada

## Is Breast Cancer Survival Improving?

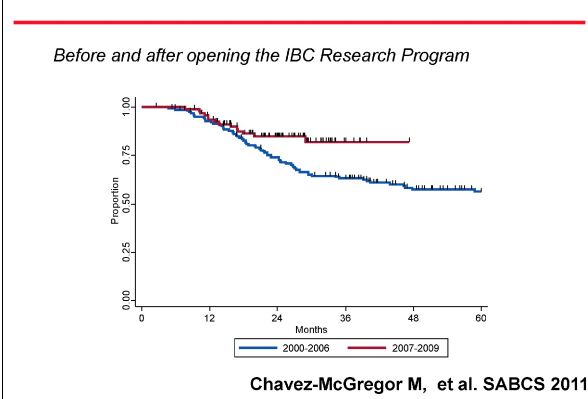


**Cuadro 3**

da de casi un 20% y hoy en día llegamos a casi 90%, y esos son todas las pacientes de estadio I a estadio IV (Cuadro 3).

Cuando hacemos esa pregunta en el cáncer inflamatorio, ¿cuánto hemos mejorado? Prácticamente en un montón de décadas, los setenta, ochenta y noventa nuestra colega Ana González en otro trabajo muestra que no hemos tenido ningún tipo de mejoría. Esto es muy im-

## IBC: Overall Survival in the 2000's



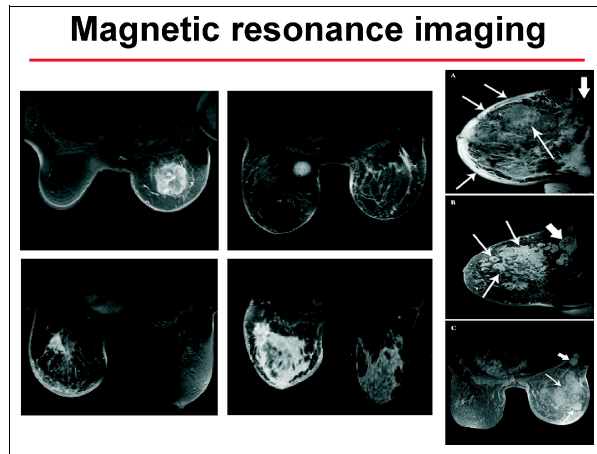
**Cuadro 4**

portante, a pesar de que hemos tenido nuevas drogas, incorporado nuevos métodos de diagnóstico, etc.

Sin embargo desde el año 2006 que nosotros abrimos nuestro centro, con nuestro programa empezamos a tratar a todas estas pacientes desde un punto de vista distinto, ofreciéndoles quimioterapia neoadyuvante con nuevos agentes. En el Cuadro 4 vemos que existe una diferencia entre lo que eran los datos históricos y lo que son los datos con los nuevos blancos moleculares. Éstas son pacientes no metastásicas, pacientes que llegan a estadio IIIB o C y que participen en algún ensayo de quimioterapia.

En cuanto a si esto es un tumor primario o secundario, eso es un área un poco borrosa. Nosotros caracterizamos que las pacientes pueden tener cáncer secundario inflamatorio cuando se producen los mismos cambios de eritema, edema, dolor, en una paciente que ha tenido ya cáncer de mama, ya sea en el lado homolateral o en el lado contralateral. En un caso una paciente tenía una mastectomía del lado derecho y tenía un cáncer mamario secundario. Hicimos un estudio que presentamos y está siendo publicado ahora. En las pacientes con cáncer secundario, el pronóstico que tienen es exactamente igual que el cáncer primario inflamatorio. Ésta siempre era una duda que teníamos, si estas pacientes eran distintas. Son realmente cánceres inflamatorios y debemos tratarlos como tal.

¿Cuáles son los estudios de imágenes? El Dr. Aman Buzdar es uno de los principales médicos que tenemos en nuestro Departamento y que publicó un estudio hace mucho tiempo, con las características de casi 100 pacientes. Ellos veían que en los estudios retrospectivos de estas pacientes tenían prácticamente un 15% solamente masa en la mamografía; por lo tanto, vemos que a estas pacientes no las vamos a capturar con mamografías o con técnicas habituales para cáncer de mama, porque básicamente son tumores diferentes. Estas son las características, 92% era el aumento de espesor de la piel. Ya



Cuadro 5

publicamos en San Antonio el año pasado que la cantidad de espesamiento no es pronóstico de la enfermedad, porque habitualmente teníamos la media de casi 8 o 9 mm, mucho más de lo que era normal.

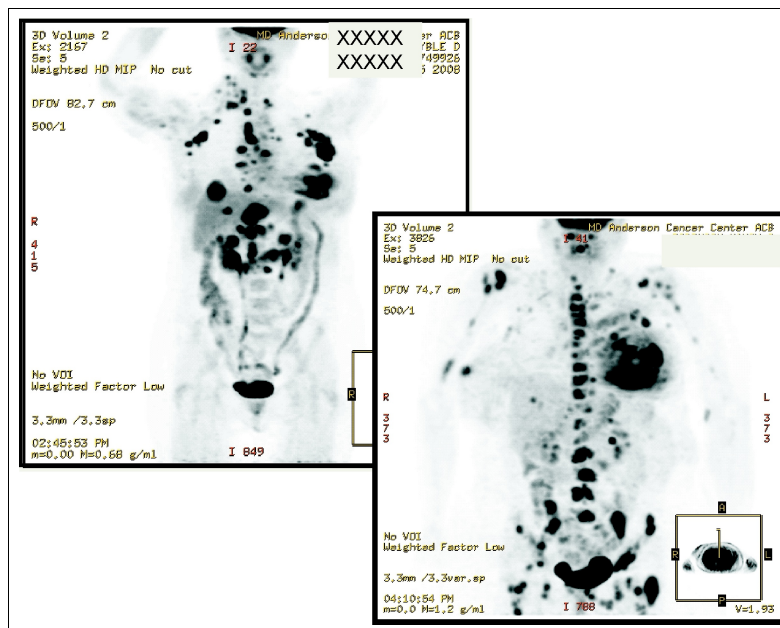
Tenemos otra metodología que es el MRI. En el Cuadro 5 podemos ver que todo esto le interesa mucho al cirujano, especialmente por la detección de todos los ganglios linfáticos al mo-

mento de la cirugía.

Por supuesto, el Cuadro 6 muestra nuestro *gold standard*, es el PET scan. Éste es el único PET scan que nosotros le pedimos a nuestras pacientes con cáncer de mama *de novo*. En pacientes que no sabemos si tienen o no metástasis hacemos los *screenings* necesarios sin PET. Pero ésta es una enfermedad muy común que tendría este tipo de diseminación. El 30% tienen metástasis a distancia al momento del diagnóstico.

Nosotros publicamos un estudio en el cual comparábamos la mamografía, el ultrasonido, el MRI y el PET scan, buscando cuál era lo más sensitivo local/regional, que venía siendo el MRI. Lo más significativo a distancia es, por supuesto, el PET scan con un valor de predicción negativo de casi del 97%. Por lo tanto, eso era sumamente importante para clasificar a estas pacientes. A nuestras pacientes, en nuestra clínica, les pedimos ultrasonografías, MRI de la mama y PET scan.

¿Hay alguna firma genética que nos pueda decir que éstos son los tumores? ¿Ésta es una marca de tener los cánceres inflamatorios? Hay



Cuadro 6

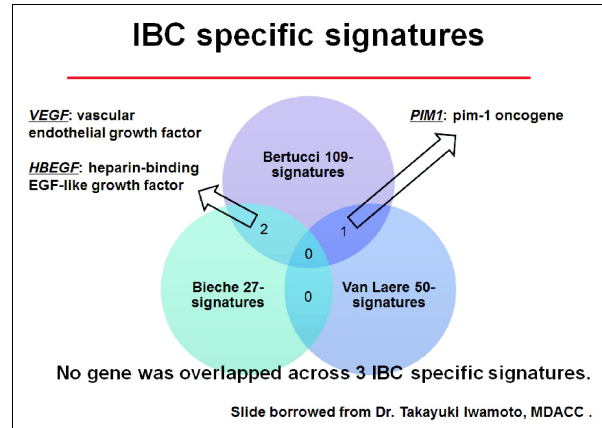


una serie de Francia de Bertucci, donde ellos encuentran una firma genética. También los belgas encuentran otra firma genética. Se trata de estudios muy recientes. Por último los ingleses con Van Laere encuentran esta firma genética. Todas han sido definiciones un poco vagas en cuanto a lo que era cáncer inflamatorio.

Nosotros hace poco publicamos, todas firmas genéticas que muestra el Cuadro 7; por lo tanto, las podemos comparar. Cuando comparamos las tres firmas genéticas, vemos que ninguna de éstas hace superposición de genes; en consecuencia, tenemos que empezar de nuevo. Esto es algo que nos dice que tenemos que hacer una gran cantidad de investigación para poder dilucidar lo que es esta enfermedad, porque no tenemos un solo gen. Si se observa el cuadro, una era de 109 genes, la otra era de 50 genes y la otra de 27 genes, ninguno de estos se superponía; por lo tanto, hay un montón de cosas para seguir trabajando.

¿Cómo es el manejo clínico de estas pacientes? Como les había dicho anteriormente, en el año 1973 empiezan dos instituciones, el Instituto Nacional del Tumor en Milán y el Instituto del Cáncer MD Anderson. Había cinco investigadores, dos de ellos están presentes todavía con nosotros, Gabriel Hortobagyi, cirujano y Frederick Ames, oncólogo. Estos investigadores empezaron a tratar las pacientes desde el punto de vista multidisciplinario, y creo que ése fue el gran avance que hemos tenido en el manejo de esta enfermedad.

Naoto Ueno publica un estudio en 1997. Había realizado un análisis retrospectivo de casi 180 pacientes por dos décadas con los regímenes de quimioterapia que existían. Todas estas pacientes tenían una sobrevida muy pobre. Cuando estas pacientes son tratadas con tratamiento local, con cirugía o radioterapia, el 5% solamente tiene un período libre de enfermedad por muy corto tiempo a 5 años. El más importante pronóstico era que ellas mejoraban su es-

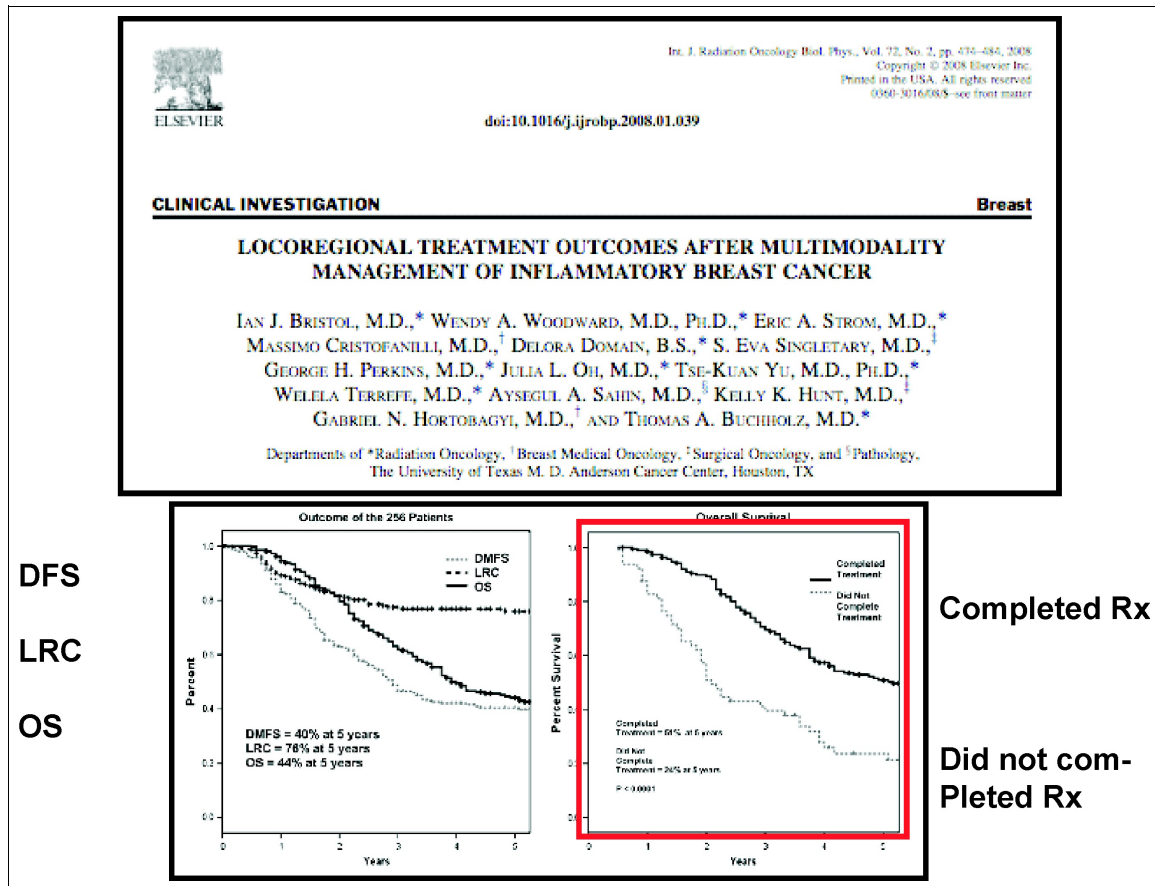


tatus con la quimioterapia y éste era un factor de pronóstico sumamente importante.

Por lo tanto, desde el año 1973 en el MD Anderson, juntando todas estas pacientes le dimos quimioterapia neoadyuvante y se las resecó con vaciamiento ganglionar axilar. La respuesta patológica sigue siendo por ahora el único y el más importante factor de pronóstico. La combinación que nosotros utilizamos, de taxanos y antraciclinas, sigue siendo lo más importante.

La columna vertebral, que les decía, es que estamos usando desde 1997 taxanos seguidos de antraciclinas, no menos de 6 meses, porque eso logra que nosotros tengamos un máximo control o máximo objetivo de citorreducción. Todos tenemos protocolos por cada uno de estos grupos, porque todavía los dividimos en receptores de estrógeno positivos, triple negativos y HER2 positivos. También tenemos estudios de quimioterapia de rescate para los tumores que son primariamente resistentes a las antraciclinas y los taxanos.

Simplemente, cuando nosotros decimos que una paciente con cáncer inflamatorio está óptimamente tratada, ha tenido la quimioterapia neoadyuvante, la cirugía y la radioterapia. Esto lo denominamos "Triple Modality Treatment". El Cuadro 8 muestra las pacientes que completaron estas tres modalidades *versus* las que no



Cuadro 8

completaron. Se puede ver que hay una enorme diferencia en lo que respecta a la sobrevivida. Son 250 pacientes que no tenían metástasis y que se han tratado en el MD Anderson.

Una cosa muy importante es el rol de la radioterapia. Nosotros damos más radioterapia que el resto, habitualmente unas dosis de 66 Gy. Esto se justifica en las pacientes que tienen una pobre respuesta a la quimioterapia, que tengan los márgenes positivos y que sean jóvenes. A esas pacientes se les da esta máxima dosis. Tenemos toxicidad de un 7%, con fracturas espontáneas y otros problemas pleurales.

¿Qué hemos avanzado en estos 40 años, 1973 hasta 2013? En los primeros 24 años, hicimos nuestras combinaciones con atraciclinas, con carboplatino, con metotrexato, con vinorel-

bina, etc. En los últimos 16 años no hemos salido del T/FAC que es nuestro pan de cada día, es decir el taxol seguido de FAC, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, es lo mismo. Quimioterapia con ganglio positivo, ganglio negativo, en cáncer temprano, es lo mismo. Eso nos hace juntar gran cantidad de datos y poder dar recomendaciones para tratar al resto de las pacientes.

¿Cómo es el trabajo clínico que nosotros hacemos? El rol que tiene el factor epidermoide de crecimiento (EGFR), es sumamente importante. Es el único *driver* importante que hay en cáncer inflamatorio, como son los receptores de estrógeno positivos o el HER2 en el cáncer común de mama, el EGFR es sumamente importante en el cáncer inflamatorio. Hay casi un 30% de sobre-

### Current open protocols for IBC

---


- **2006-1072: Registry trial**

**HER2-negative**

- **2008-0372: Phase I/II: Panitumumab, nab-paclitaxel, carboplatin followed by FEC and panitumumab.**
- **2010-0296: Phase II Dovitinib maleate up to 2 prior therapies.**

**HER2-positive**

- **2007-0818: Phase II: Lapatinib, paclitaxel followed by FEC and lapatinib (closed)**
- **NSABP FB-7: Phase II Paclitaxel with neratinib or trastuzumab followed by AC and trastuzumab**
- **2010-0696: Phase I-II study to evaluate the safety and efficacy of KW-2450, in combination with lapatinib and letrozole.**
- **2010-0842: Phase I-II study of Entinostat and lapatinib in patients that failed trastuzumab**



MDAnderson  
Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer  
Research Program and Clinic

Cuadro 9

expresión de EGFR, y cuando comparamos las pacientes que han tenido sobreexpresión o no, comprobamos en término de sobrevida global, que a estas pacientes les va mucho peor que al resto.

Tenemos un gran laboratorio, donde trabajamos con animales. Tenemos un montón de gente que está estudiando. Tenemos un montón de células de tumor inflamatorio. Es muy difícil hacer copia de lo que es en animales el tumor inflamatorio, pero en células lo podemos reproducir bastante bien. Utilizamos uno que es el Erlotinib, que es un inhibidor del EGFR y se puede observar en las dos células más comunes, SUM149, KPL-4, que expresan una gran cantidad de EGFR. A medida que vamos aumentando las dosis del Erlotinib, vemos que empieza a desaparecer del EGFR y eso nos dice que estamos justamente dándole a esta proteína. También el Erlotinib tiene una potencia antiproliferativa muy grande y se puede ver en otros modelos que son muy comunes.

Esto es sumamente importante para nosotros y para entender el cáncer inflamatorio. Estas células están predispuestas a tener un proceso

que se llama *epithelial mesenchymal transition* (EMT) una transición. Las células se despolarizan, dejan de tener su citoplasma como es lo normal, empiezan a tener prolongaciones y se vuelven más sarcomatoides, eso se llama EMT. Después las células, por los mismos genes vuelven al PEM, que es la parte contrapuesta.

También ensayamos con ratas, con el tumor implantado. Vimos que cuando son tratadas con Erlotinib tuvimos un gran control del tumor primario.

Quizás lo más importante es que estos tumores tienen metástasis espontáneas en los pulmones. Cuando nosotros resecamos los pulmones y empezamos a juntar la cantidad de metástasis, disminuye en cantidades crecientes el inhibidor EGFR que es el Erlotinib.

Por lo tanto, empezamos a hacer un estudio con una droga que es el panitumumab, que es el Vectibix®, que está probado en el cáncer de colon. Como oncólogos de mama no lo conocíamos. A estas pacientes las tratamos con esta combinación de 6 meses: primero taxanos, después las antraciclinas, con el agregado de panitumumab y también nab-paclitaxel, y carbopla-



tino, eso se llama el PAC, hacemos múltiples biopsias, después se hace el FEC y por último va a cirugía. En este estudio ya tenemos casi 30 pacientes. Tenemos casi un 25% de respuestas patológicas completas; esto es inédito en cáncer inflamatorio; por lo tanto, este es un brazo único. Ahora vamos a hacer un estudio *randomizado* dentro de muy poco.

Hay protocolos que tenemos abiertos y que los dividimos de acuerdo a si son HER2 negativos o HER2 positivos y si las pacientes tienen o no metástasis. Generalmente es siempre la misma estructura, cantidad de quimioterapia más una droga nueva, en este caso es dovitinib, que es un inhibidor de EGFR. El NSABP FB-7 que es con neratinib, es más potente que el lapatinib. En el 2010-0696 tenemos KW-2450, este es un inhibidor de EGFR. Eso es lo que tenemos en nuestra serie (Cuadro 9).

Tratamos de seleccionar a las pacientes con cáncer triple negativo. Tenemos una serie de estudio con Denosumab, Vargatef y Siltuximab, éstos son inhibidores de interleuquina-6 (IL-6). Van a estar abiertos en muy poco tiempo.

Lo que hago en mi laboratorio, básicamente, con EGFR, la expresión en cáncer inflamatorio. Nuevamente el Siltuximab que es un inhibidor de la IL-6, un promotor del cáncer. Gastamos mucho tiempo estudiando la enfermedad residual mínima. Esto, prácticamente, creemos que va a suplantar en un futuro las biopsias.

Las conclusiones son que todas las pacientes con cáncer inflamatorio tienen que ser estudia-

das desde un punto de vista multidisciplinario. Ésta es una enfermedad muy rara, tenemos casi 6.000 casos en los Estados Unidos, un 2% o 3%. Creemos que como ésta es una enfermedad huérfana, todos estos tumores deben ser tratados en ensayos clínicos. No podemos tratar a un paciente con cáncer inflamatorio y seguir dándole el T/FAC, eso ya lo hemos hecho por bastantes años. Sabemos el pobre pronóstico que tienen estas pacientes siendo tratadas con la quimioterapia; por lo tanto, estas pacientes deben ser tratadas con nuevas drogas. Lo que necesitamos es conocer y definir las características moleculares de lo que son el IBC y entender un poco cómo podemos diseccionar el proceso de las metástasis. Tenemos muchos problemas para reproducir esto en los animales, porque es muy difícil que se implante, pero podemos tener un montón de estudios preclínicos. Más o menos entre un 10% y un 15% de las pacientes nos llegan a través del Social Media.

Tenemos un gran grupo de investigadores que siempre nos ayuda mucho. Tenemos cirujanos, plásticos, patólogos, imaginólogos, mastólogos, farmacólogos, dos enfermeras, que trabajan con nosotros en el programa que se llama "The Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer". Tenemos casi 200 nuevos pacientes por año y eso es lo que nos ha permitido que prácticamente el 100% de nuestras pacientes entren en los ensayos clínicos.

Eso es todo y quería agradecerles su atención. Gracias.