

5th Milan Breast Cancer Conference

11-13 Junio de 2003

A principios del pasado mes de Junio y bajo un calor sofocante, se celebró en Milán la quinta conferencia sobre cáncer de mama que organiza el Instituto Europeo de Oncología (EIO), con un alto nivel científico y una excelente participación con más de 800 inscritos.

El congreso se abrió con la interesante conferencia del Dr. David Page –galardonado con el premio del EIO– sobre el carcinoma ductal in situ, en la que abordó aspectos controvertidos del diagnóstico e implicaciones pronósticas y terapéuticas de estas lesiones. No se aportaron novedades, pero sí la visión clara y ordenada del tema de un hombre con gran experiencia en este campo.

El siguiente punto del congreso fue una mesa sobre prevención y detección precoz en mujeres de alto riesgo. En la ponencia del Dr. Jack Cuzick destacamos, además de una brillante definición de lo que es alto riesgo y los factores que intervienen, la mención de un factor que había caído en un cierto desuso: la densidad mamográfica; en mujeres con más de un 75 % de la imagen mamográfica de densidad elevada parece que el riesgo relativo se multiplicaría por 5. Más aún: reseña estudios en que un tercio del total de cánceres de mama aparecían en las mujeres con más del 50 % del seno de densidad elevada. Los criterios de definición de mujer de alto riesgo son los utilizados en el estudio *ibis* de quimioprevención con anastrozol versus placebo, y se pueden consultar en su página web: www.ibis-trials.org

A continuación habló la Dra. Judy Garber de cáncer de mama hereditario, incidiendo especialmente en la actual controversia respecto al uso de la mamografía en estas mujeres, ya que in vitro los cultivos celulares con BRCA mutado son más radiosensibles que el tejido mamario normal. Su conclusión fue que se debe seguir haciendo mamografía hasta que aparezcan datos objetivos que digan lo contrario, combinándola con ecografía y RM.

La exposición del Dr. Peto sobre los factores reproductivos aportó datos interesantes como el de que el 50 % de los cánceres de mama aparecerían en un grupo que representa aproximadamente al 12 % de las mujeres y que en el extremo opuesto existe un 50 % de la población femenina perteneciente a un grupo con muy bajo riesgo. La cuestión es conseguir definir correctamente estos grupos para poderlos identificar y realizar políticas de seguimiento adecuadas a cada situación de riesgo.

De la quimioprevención hablaron los Dres. Andrea Decensi y Lawrence Wickerham. Básicamente se centró

la atención en los SERMs, en especial la comparación de raloxifeno y anastrozol con el tamoxifeno. Las conclusiones finales están pendientes de diversos estudios que las deben responder, como *ibis-2*, ATAC, STAR.

En el apartado del seguimiento de estas mujeres habló del papel de la ecografía el Dr. Giorgio Rizzatto: considera su aportación muy útil en los senos densos, y en su experiencia la utilización adecuada del Doppler puede aumentar discretamente la tasa de detección (del 0,3 % al 0,4 %). El problema es que se trata de una técnica totalmente dependiente del operador y de difícil reproductibilidad, por ese motivo la literatura muestra opiniones muy variadas respecto a su utilidad.

De la mamografía en pacientes con alto riesgo habló el Dr. Enrico Cassano: en estas mujeres que tienen un riesgo elevado de presentar cáncer de mama antes de los 50 años el tipo de imagen mamográfica es similar a la de las mujeres de riesgo normal, aunque en estas mujeres la prevalencia de patrones densos e hiperdensos es superior: son mamas más difíciles, aunque la morfología de los tumores no es diferente. En este grupo entre el 40 y 50 % de los tumores no palpables son in situ y su marcador son las microcalcificaciones, visibles únicamente por mamografía. De todos modos el riesgo de las radiaciones de la mamografía en este grupo de mujeres debe ser correctamente evaluado, aunque se recomienda de momento seguir con mamografías anuales, ecografía y/o RM para compensar el aumento de densidad.

De lo que ofrece la Resonancia Magnética habló la Dra. Sylvia Heywang-Köbrunner: las novedades son sobre todo los resultados de las nuevas técnicas de guía de biopsia y arpones de marcaje por RM. El problema continúa siendo una elevada sensibilidad y un valor predictivo positivo relativamente bajo aún. Insistió en que el diagnóstico diferencial de fibroadenoma y carcinoma medular es difícil por RM, y este tipo histológico es frecuente en mujeres con mutaciones del BRCA. También presentó experiencias preliminares del uso de tamoxifeno y exemestano para mejorar la especificidad de la RM, permitiendo diferenciar mejor las curvas de captación de lesiones malignas, viendo como varían tras la adición del tratamiento.

El Dr. Wolfgang Gatzemeier habló de nuevas técnicas diagnósticas que se encuentran en investigación en estos momentos:

- Biofield Diagnostic System (BDS): un sistema basado en el estudio de los potenciales eléctricos de los tejidos, que son diferentes en el tejido neoplásico... De momento el sistema está muy al inicio de su desarrollo y lo usan únicamente sobre imágenes conocidas para establecer valores predictivos positivos más altos.
- Dynamic Optical Breast Imaging (DOBI): Basándose en que la neovascularización de los tumores puede crear zonas ópticamente diferentes, el aparato (Confortscan()) intenta detectar diferencias en la cantidad de luz que atraviesa el seno para encontrar tumores a partir de 1 o 2 mm. El sistema se basa en un sistema informático acoplado a un CCD y la luz utilizada es de infrarrojos.
- Electrical Impedance Scanning (EIS): un sistema que genera señales eléctricas de bajo nivel y mide los campos eléctricos resultantes mediante los sensores de una sonda no invasiva.
- El último “inventó” es Bio-Luminate: una sonda del tamaño y longitud de una aguja de punción que se introduce en el seno para medir parámetros ópticos y eléctricos que diferencian las lesiones malignas de las benignas a tiempo real en una pantalla de ordenador.

A continuación se realizó una conexión en directo con los quirófanos del IEO, magistralmente lidiada por el Dr. Mattia Intra, que con las lógicas dificultades que tiene una conexión simultánea con tres quirófanos diferentes sirvió para ilustrar: mastectomía conservando el pezón y con reconstrucción inmediata (Prof. U. Veronessi y J.Y. Petit), biopsia del ganglio centinela axilar y de la mama interna (V. Galimberdi) y ROLL (biopsia dirigida mediante marcaje con radiocoloide y gammacámara portátil) (R. Gennari). Fue una sesión amena en la que se pudo seguir bastante bien la cirugía viendo en directo como aplican la radioterapia intraoperatoria con acelerador lineal portátil para hacer la conservación del complejo areola-pezón.

La siguiente sesión que presidió el Dr. Page se dedicó en dos ponencias a Anatomía Patológica. I.O. Ellis hizo una brillantísima exposición sobre diferentes factores anatomopatológicos y su relevancia clínica como marcadores pronósticos. El Dr. Viale realizó una también brillante disertación sobre el nuevo TNM y sus carencias aún no corregidas para estadificar correctamente el cáncer de mama por categorías pronósticas con mayor precisión: no recoge aún ni el tipo histológico del tumor, ni el estado de los receptores hormonales, ni el grado histológico, ni el índice mitótico ni la edad y raza de la mujer.

Tras ellos se desarrolló una sesión monográfica dedicada a diferentes aspectos relacionados con la biopsia del ganglio centinela. La abrió la Dra Galimberdi con los resultados de la experiencia con esta técnica en el IEO. Paolo Veronessi habló de los ganglios de la mama interna y del valor pronóstico de su afectación. Refirió que cuando la inyección del radioisótopo se realiza cerca de la fascia del pectoral el número de centinelas detectables en mama interna sube hasta el 65%, frente al 2% de la inyección subdérmica. El Dr. Weaver habló del importante papel del patólogo, de las dificultades que se encuentran, de la aplicación de nuevos métodos de valoración y de la incógnita de las micrometástasis. Los tres siguientes ponentes introdujeron puntos de vista discordantes en cuanto a la validación del cirujano para realizar la técnica: desde los 750 casos del Dr. O. Nieweg a los 10 casos del Dr. Krag o a los dos casos para cirujano novel o uno para el experto de los criterios de inclusión en el estudio americano que comentó el Dr. G.F. Schwartz. Se comentó el importante papel de la ecografía axilar preoperatoria con PAAF para disminuir los falsos negativos por bloqueo linfático, que las anafilaxias por blue dye están alrededor de 1/200 y que se debe realizar la técnica que se domine y con la que uno se ha validado. Se mantienen las mismas dudas sobre las indicaciones y contraindicaciones del procedimiento, como la quimioterapia previa o la cirugía mama previa.

A continuación el Dr. Petit presentó en sesión extraordinaria la mastectomía ahorradora de complejo areola-pezón: aprovechando la radioterapia intraoperatoria conservan entre 1 y 1,5 cm de glándula del cono retroareolar si las secciones por congelación de su base son negativas para células malignas. De esta manera realizan reconstrucción inmediata con el CAP de la propia paciente, reduciendo el impacto estético de la cirugía. Expuso sus resultados preliminares. Protegen la parrilla costal y pulmón con una placa de plomo y otra de aluminio.

La segunda jornada se inició con una exposición sobre el HER-2/neu y su evaluación por el Dr. Viale, de especial interés para mejorar su detección y seleccionar casos tributarios de terapia con Trastuzumab.

A continuación se abrió la primera parte dedicada a la radioterapia intraoperatoria y nuevos sistemas para braquiterapia. El Prof Veronessi justificó la necesidad de investigar estos procedimientos, para poder ofrecer tratamiento conservador a más mujeres y hacer mucho menos largo e incómodo el procedimiento, al realizar la radioterapia en el mismo acto quirúrgico.

El Dr Roberto Orecchia del EIO habló del ELIOT (electron intra-operative therapy). Tras estudios preliminares para validar la dosis más adecuada en fase I y II,

realizan la radioterapia intraoperatoria con acelerador lineal portátil en el marco de un ensayo clínico aleatorizado (eca): incluyen mujeres de más de 48 años, con neoplasia mamaria unifocal y tamaño tumoral inferior a 25 mm. En una de las ramas realizan Radioterapia (Rt) convencional y en la otra ELIOT: irradiación parcial de la mama dando 21 Gy en dosis única con 90% de isodosis. Tienen más de 400 pacientes incluidas hasta el momento y los resultados preliminares que presentaron parecen alentadores, pero el seguimiento aún es demasiado corto para establecer conclusiones.

El Dr. Jayant S. Vaidya de Londres realizó una magnífica disertación sobre TARGIT (targeted intra-operative radiotherapy). En una analogía muy lograda con el paso desde la mastectomía a la conservación del seno planteó la posibilidad de la "radioterapia conservadora". En su estudio utilizan también a mujeres con enfermedad unifocal de relativamente poco tamaño pero en este caso la edad es superior: más de 60 años. Cambia el aparataje ya que se trata de un generador de radiaciones que se introduce en el seno, rodeado por una esfera que varía en su tamaño para adecuarse al volumen del lecho quirúrgico y que administra la radiación a dosis terapéuticas hasta llegar a unos 18 mm de profundidad. Tienen aún relativamente pocos casos en su eca y esperan ofrecer datos preliminares en un futuro cercano, aunque la técnica es de momento prometedora.

Finalmente el Dr. Eric Lartigau de Lille presentaba un nuevo sistema para administración de braquiterapia, el Mamo-Site, que consiste en una cánula, del grosor de un trócar pequeño que se introduce durante el acto quirúrgico. Dicha cánula posee un balón hinchable en su extremo, que se hace coincidir con el lecho de la tumorrectomía. Se hincha el balón hasta conseguir el tamaño adecuado y se cierra la herida. A través del trócar se introduce el Iridio y permanecen en el búnker entre 1 y 5 días para administrar la dosis adecuada. La ventaja es que la dosis de sobreimpresión por braquiterapia es aplicada de modo selectivo sobre el lecho tumoral con menor incomodidad y riesgo estético para la paciente. Una vez administrado el Iridio, se retira este, se deshinchaba el globo y se retira el trócar. También están al inicio de su estudio y admiten pacientes de más de 60 años.

Tras ellos habló en sesión especial el Dr. Massimo Gion de cómo los marcadores tumorales nos permiten, al conocer la biología del tumor definir diferentes grupos de respuesta a los tratamientos disponibles para así utilizar las mejores armas terapéuticas en cada caso. Actualmente definimos tres grandes grupos: receptores hormonales positivos, receptores negativos y Her-2 negativo y receptores negativos con Her-2 positivo. En los Her-2 negativos casi el 82% presentan mutaciones de la p53. Todo ello supone una gran ayuda para el oncó-

logo a la hora de hacer "tratamientos a medida" para cada paciente, buscando la máxima eficiencia.

A continuación se desarrolló un momográfico sobre terapia neoadyuvante con ponentes de la talla de Eric Paul Winner y Marco Colleoni. El primero habló del desarrollo de nuevos regímenes y dosis para adecuar al máximo el tratamiento a casa caso individual y el segundo justificó la terapia neoadyuvante como medio para identificar tumores quimiosensibles y establecer mejor grupos pronósticos y terapéuticos.

El siguiente bloque de discusión se dedicó a los inhibidores de la aromarasa y su futuro. Los ponentes fueron Richard J. Santen, Eric Paul Winner y Mónica Castiglione-Gertsch. En primer lugar se ilustró el desarrollo de estos fármacos que desde fase I con enfermedad avanzada han recorrido un interesante camino con buenos resultados y baja morbilidad hasta llegar en estos momentos al tratamiento adyuvante y a ensayos de quimioprevención. Se mostró la comparación con otros tratamientos, en especial con el clásico Tamoxifeno, con parecidos e incluso mejores resultados terapéuticos y, de momento, menos efectos indeseables. El bloqueo de la síntesis de estrogénos es superior con inhibidores de aromataasa que con tamoxifeno. A pesar de ello no se recomienda cambiar Tamoxifeno por inhibidores de aromataasa, ya que la diferencia de la supervivencia libre de enfermedad es pequeña y la diferencia en la tasa de metástasis es $< 1\%$. Finalmente se hizo un repaso de otras posibles terapias endocrinas para el cáncer de mama.

Las dos últimas sesiones del Congreso se dedicaron también a los tratamientos sistémicos, con un bloque dedicado a nuevos fármacos citotóxicos: una presentación muy completa de cómo se realizan y diseñan los estudios preclínicos y los ensayos fase I para estos nuevos fármacos a cargo de Cristiana Sessa y Angelo Di Leo habló de los nuevos fármacos, su eficacia y posibles aportaciones terapéuticas y de la importancia de una mirada crítica hacia las novedades para valorar que beneficios reales pueden aportar a las pacientes.

El último bloque se dedicó a los compuestos con dianas moleculares: Trastuzumab como anti-erB 2, Los inhibidores del factor de crecimiento de la tirosín-quinasa (aún en estudio) y los nuevos factores que se están investigando y actúan sobre la neoangiogénesis. Los ponentes fueron G. Curigliano, G. Sledge y E. Pérez.

Como habrán podido leer, se trató de un Congreso denso en el que se discutieron muchos temas, algunos novedosos y otros no tanto, con un rigor y calidad fuera de toda duda. En fin que desde el IOE siguen los encomiables esfuerzos para crear un clásico, un "must" de los Congresos de Mama a nivel Europeo y Mundial, que sea reunión anual de aquellos deseosos de estar al día