



Carga tumoral microscópica. ¿Es realmente importante?

En Cáncer de Mama local y en enfermedad microscópica ganglionar

Dr. Carlos Alberto Dussán Luberth

www.quiron.es
R1178HGPO5 Rev.3



Carga tumoral

“ Número de células tumorales, el tamaño del tumor o la cantidad de cáncer en el cuerpo ”

Dictionary of Cancer Terms- NCI

Carga tumoral

1. En la mama

1.1. Pronóstico

1.2. Márgenes

1.3. Decisiones de tratamiento adyuvante

1.4. Subtipos intrínsecos

1.5. Test de expresión genética

2. En los ganglios

2.1. Ensayo 23-01

2.2. Ensayo Z0011

2.3. Método OSNA

2.4. Ensayo AMAROS

Conclusiones

1. Carga tumoral en la mama

Tiempo → Pronóstico ← Intrínseco



Del inicio del tumor
..... al diagnóstico



Carga tumoral

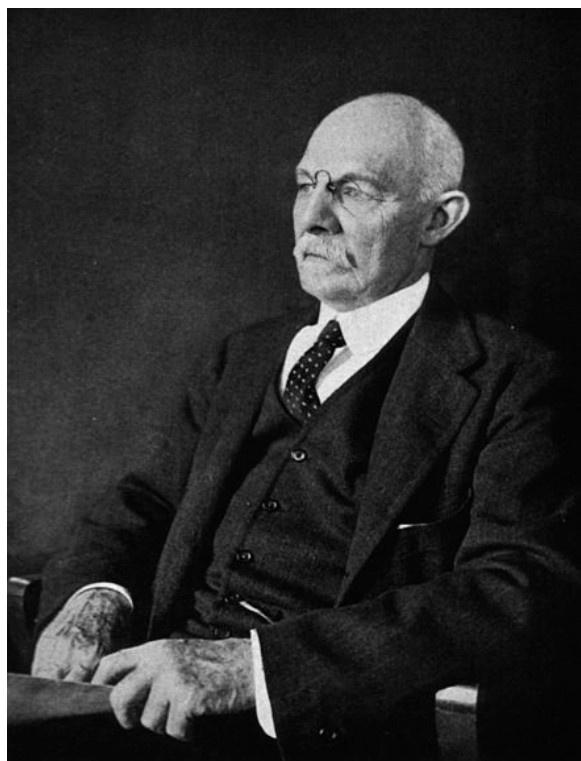


Naturaleza del tumor



Biología

Una cirugía más racional



1894

“máximo tolerable”



2012

“mínimo eficaz”

Ensayos randomizados de Mastectomía vs CC+RT

Estudio	Margen requerido	Seguimiento (años)	Diferencia en SG
Jacobson, 1995	Remoción microscópica	10	NS
Arriogada, 1996	2 cm	14	NS
Fisher, 2002	NEG histológico	20	NS
Van Dongen, 2000	Remoción microscópica	13	NS
Veronesi 2002	2cm. Piel y fascia	20	NS

Prognostic Factors for Local Control After Breast Conservation: Does Margin Status Still Matter?

Shannon MacDonald and Alphonse G. Taghian, *Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA*

- Márgenes positivos resultan en mayores índices de recurrencias locales
- Controversia: de cuanto debe ser el margen?

Una definición universal de margen negativo no ha sido establecida

Recurrencia local - márgenes

- Meta-análisis - 21 estudios
- Margen estrecho tiene relación con \uparrow RL
- Pero.. el efecto es mitigado al ajustar covariables (terapia endocrina, QT adyuvante y RT)

Adoptar márgenes mas amplios \rightarrow no beneficio a largo plazo en el control local

Houssami N et al. Eur J Cancer 2010; Dec;46(18):3219-32.

“El margen libre es importante... La biología lo es más”

“Una cirugía mayor no supera una mala biología”

“La terapia multimodal cada vez mas efectiva ofrece la posibilidad de disminuir la morbilidad quirúrgica”

13th St. Gallen IBCC, 2013

Decisiones de tratamiento adyuvante

1980 -2005

Basadas en anatomía

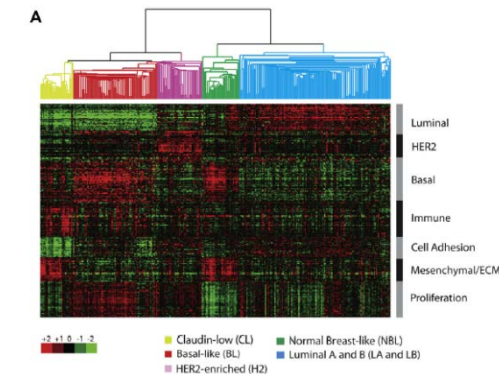
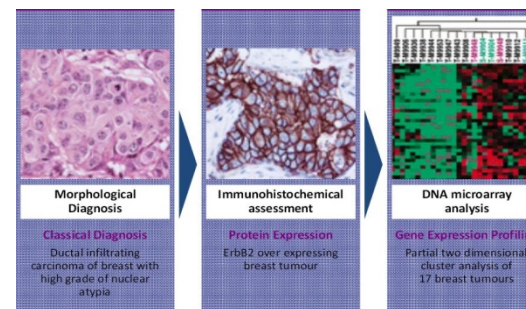


Estado Nodal
Tamaño tumoral
T. endocrino si RE+



desde 2005...

Basadas en subtipos biológico
e intrínseco



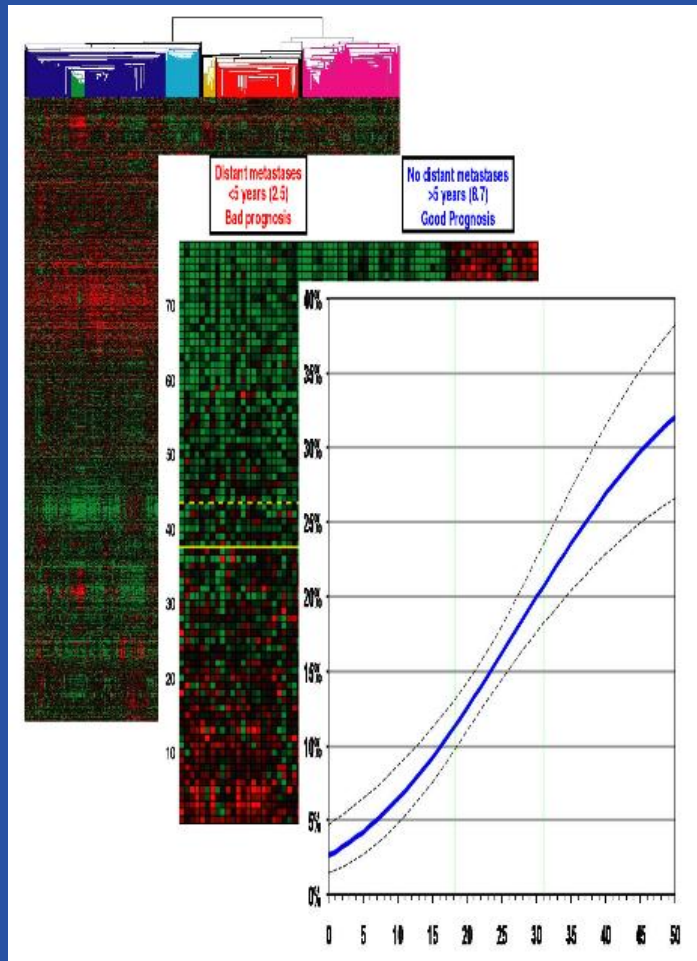
San Gallen 2011/13

Luminal A	40%	ER and/or PgR(+), HER2(-) Ki-67 low (<14%)* PgR>20%	→ Hormonoterapia
Luminal B1	20%	ER and/or PgR(+), HER2(-) Ki-67 high PgR<20%	→ HT ± QT
Luminal B2		ER and/or PgR(+), HER2(+) Any Ki-67	→ QT+antiHER2+HT
HER2 over-expression	15%	ER and PgR absent, HER2(+)	→ QT + antiHER2
Basal-like	20%	Triple negative ductal (not medullary, adenoid cystic)	→ Quimioterapia

Carga tumoral en la era biológica?



Test de expresión genética



www.quiron.es
R1178HGPO5 Rev.3



- OncotypeDX Recurrence Score (Paik et al., NEJM, 2004)
- Mammaprint (van de Vijver et al. NEJM/02)
- Genomic Grade Index (Sotiriou et al. JNCI 2006)
- Breast Cancer Index: 2-gene ratio plus 5-gene proliferation (Ma et al., CCR 2008)
- PAM50 Intrinsic Subtypes (Parker et al., JCO /09)
- PAM50 Risk of Recurrence (ROR) (Parker et al., JCO 2009)
- EndoPredict (Filipits et al., CCR 2011)

QUIRÓN
GRUPO HOSPITALARIO

Manos expertas

RS, Oncotype DX



- Score de recurrencia de los 21 genes - Test pronóstico
- RH+ NO cuando hay dudas sobre utilidad de QT adyuvante

Recurrencia distante a 10^a

7%	→ score bajo (RS <18)
14%	→ score intermedio (RS 18 a 30)
31%	→ score alto (RS >30)

1. Predicción de recurrencias distantes y locorregionales
2. Identificación de sensibilidad endocrina
3. Predicción de la magnitud del beneficio a la QT (NSABP-20)
4. Pronóstico de pacientes N+ tratados con tamoxifen (SWOG)

Mamounas EP, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1677.

Dowsett M, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1829.

Albain KS et al. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65



Por resolver:

- Cual es el nivel de corte del RS en el cual debe o no indicarse QT en N0 → **TAILORx**
- Se esperan mas datos para recomendar RS en N1 → **RxPONDER**





Perfil de 70 genes de Amsterdam

- MammaPrint ®
- Test pronóstico
- Inicialmente tejidos frescos congelados, luego parafina
- Independiente de estado hormonal del receptor y del HER 2 +
- No predice la utilidad de terapia adyuvante
- Estratifica los pacientes en buen o mal pronóstico

www.quiron.es
R119CHGP05 Rev.3

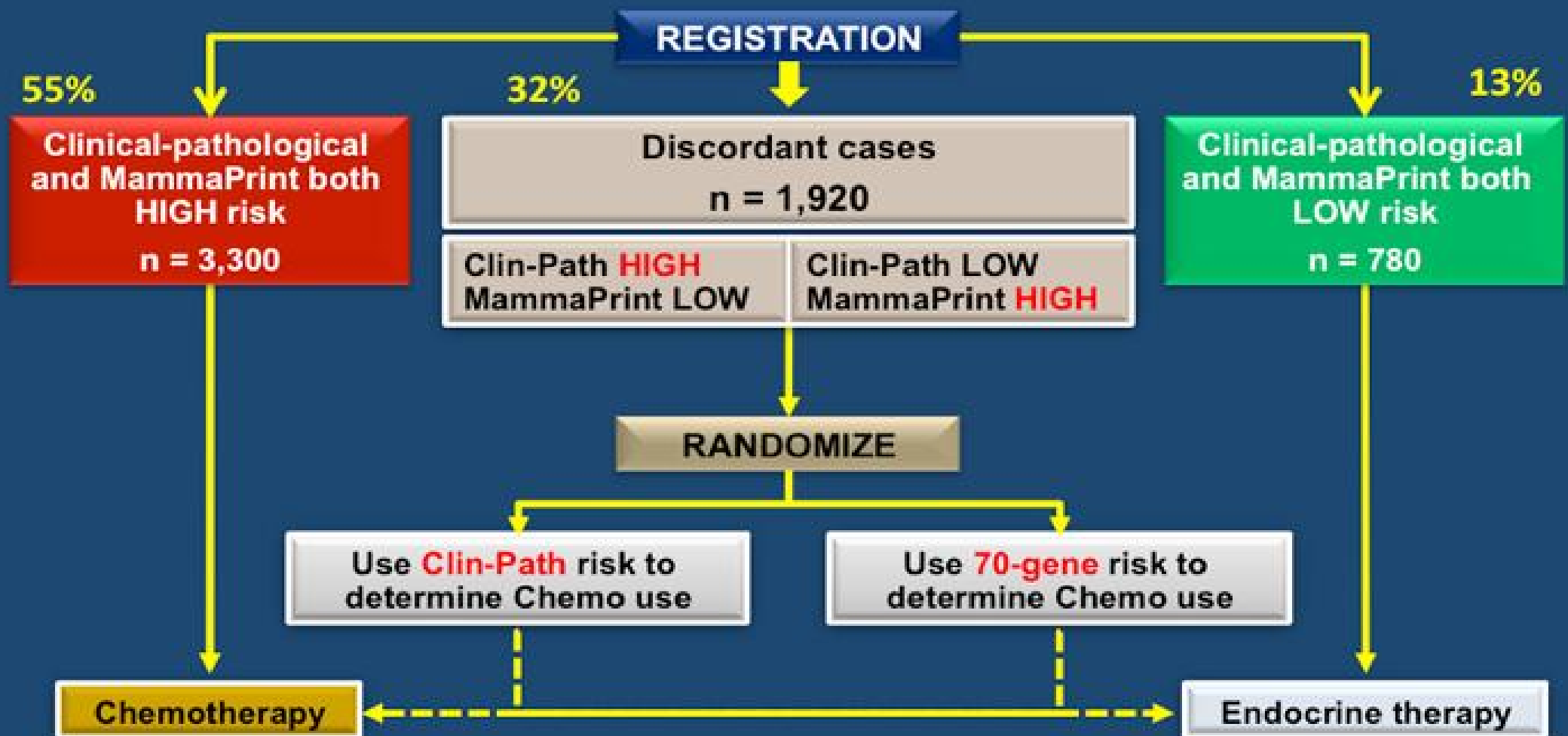


van 't Veer LJ, et al. Nature 2002; 415:530.
EORTC Trial 10041 (BIG 3-04) - MINDACT



MINDACT Trial Design (n = 6,000)

Node negative & 1-3 positive nodes



All ER+ Patients Receive Endocrine Therapy
Potential to spare chemotherapy in 10-15% patients

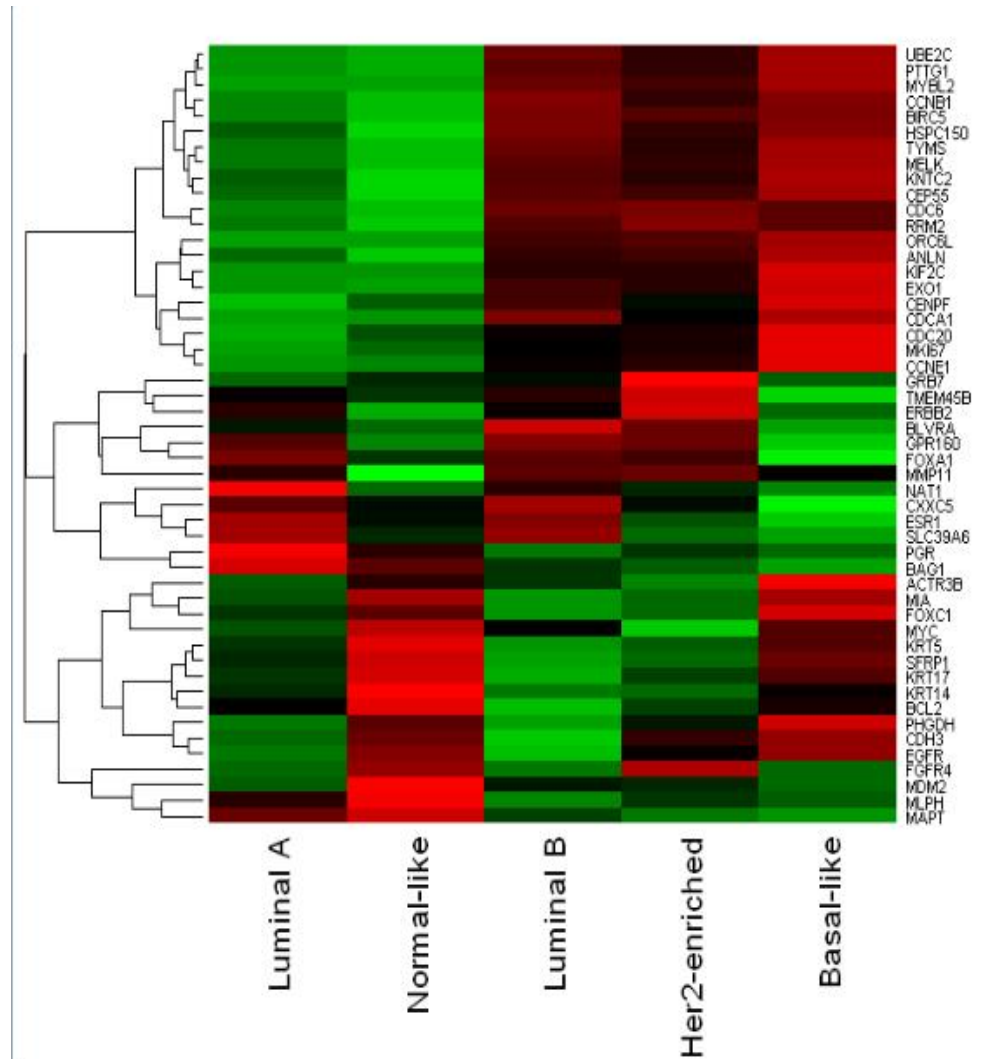


Supported by the EU framework VI programme

PAM50

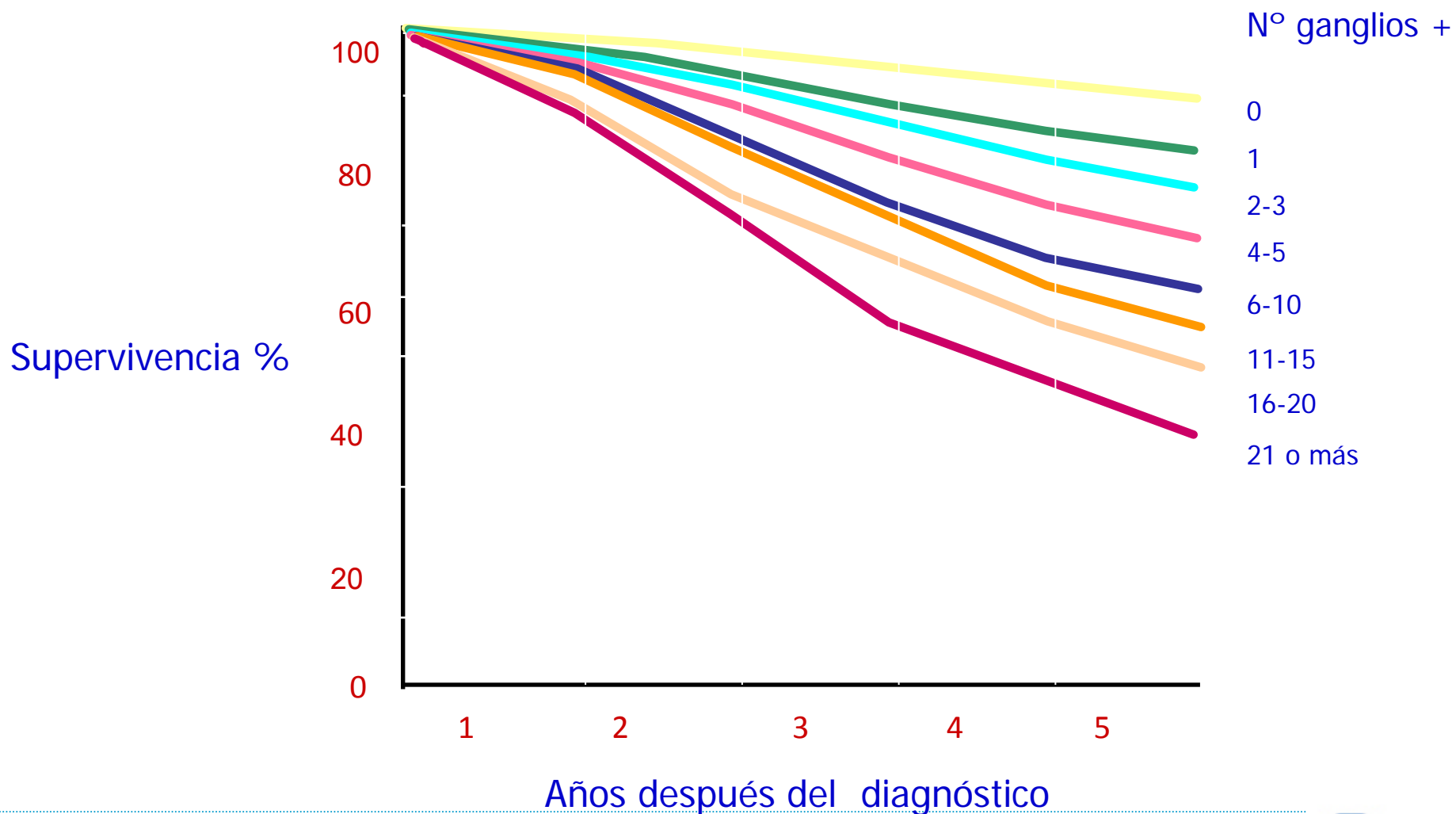
(Parker J Clin Oncol 2009)

- qRT-PCR
- 93% de exactitud para identificar subtipos intrínsecos
- Material parafinado o tejidos frescos
- Estratifica pacientes ER+
- UE no en USA
- Información pronóstica
- PAM50 modificado: Score de riesgo y recurrencia



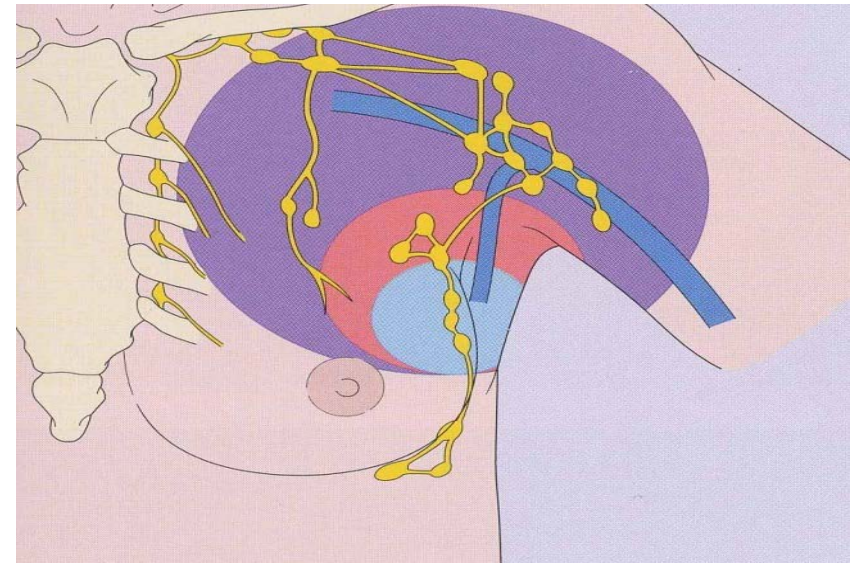
2. Carga tumoral en los ganglios

Compromiso Ganglionar y pronóstico del Cáncer de Mama



BGC en pacientes con cN0

- Ha reemplazado a LA como estándar para estadiage axilar
- 69 estudios observacionales, 7 trials randomizados, 3 meta-análisis, guías de ASCO y una gran cantidad de publicaciones.
- Si BGC+ probabilidad 14 veces mayor de otros ganglios +
- En 70% de pacientes BGC es negativa



Kim T, et al. 2006 *Cancer* 106(1) 4–16

Veronesi U, et al. 2003 *New Engl J Med* 349(6) 546–53

Ensayo clínico IBCSG 23-01

THE LANCET
Oncology

Articles

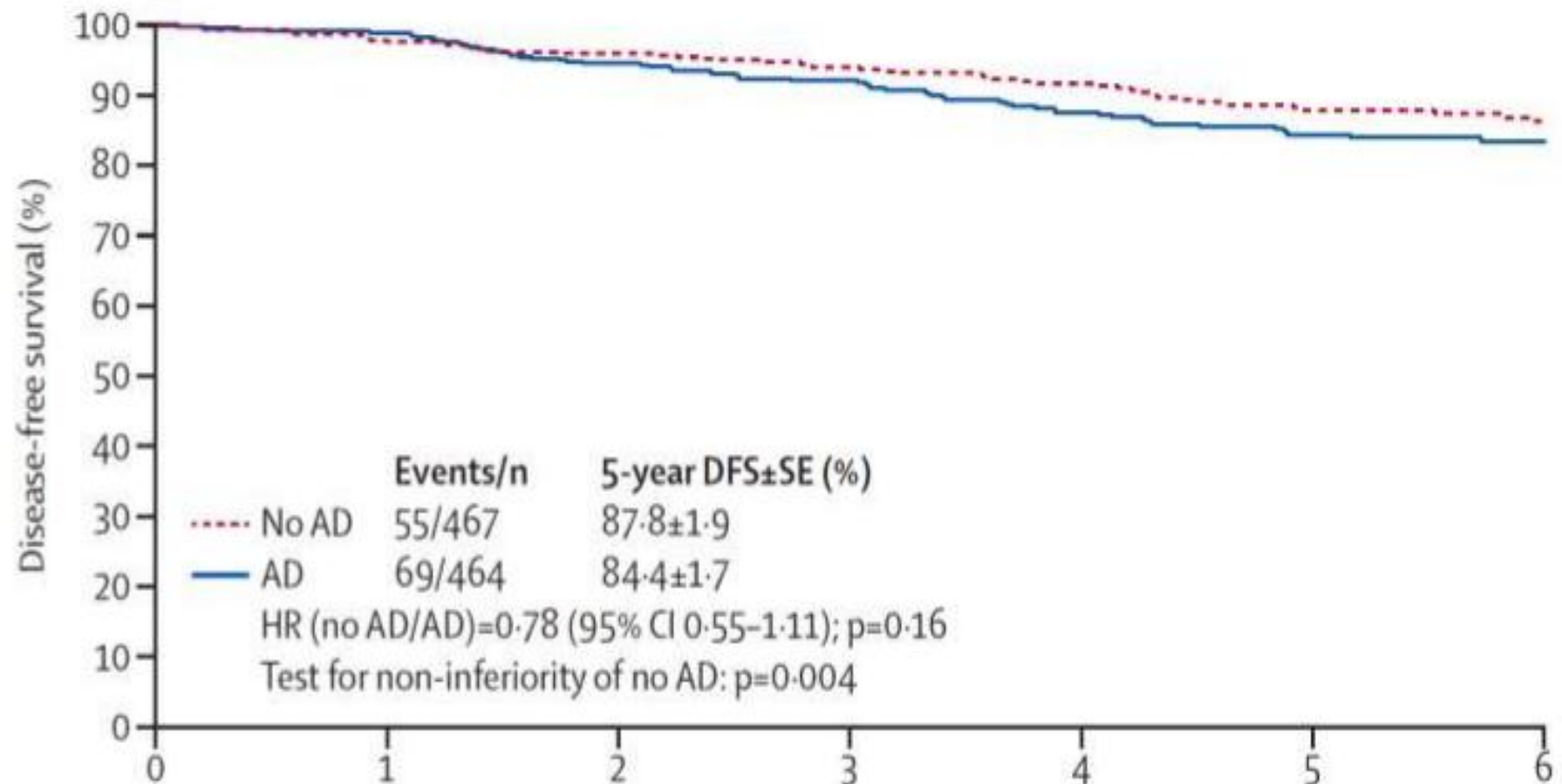
Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial



Viviana Galimberti, Bernard F Cole, Stefano Zurrida, Giuseppe Viale, Alberto Luini, Paolo Veronesi, Paola Baratella, Camelia Chifu, Manuela Sargenti, Mattia Intra, Oreste Gentilini, Mauro G Mastropasqua, Giovanni Mazzarol, Samuele Massarut, Jean-Rémi Garbay, Janez Zgajnar, Hanne Galatius, Angelo Recalcati, David Littlejohn, Monika Bamert, Marco Colleoni, Karen N Price, Meredith M Regan, Aron Goldhirsch, Alan S Coates, Richard D Gelber, Umberto Veronesi, for the International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators

Interpretation Axillary dissection could be avoided in patients with early breast cancer and limited sentinel-node involvement, thus eliminating complications of axillary surgery with no adverse effect on survival.

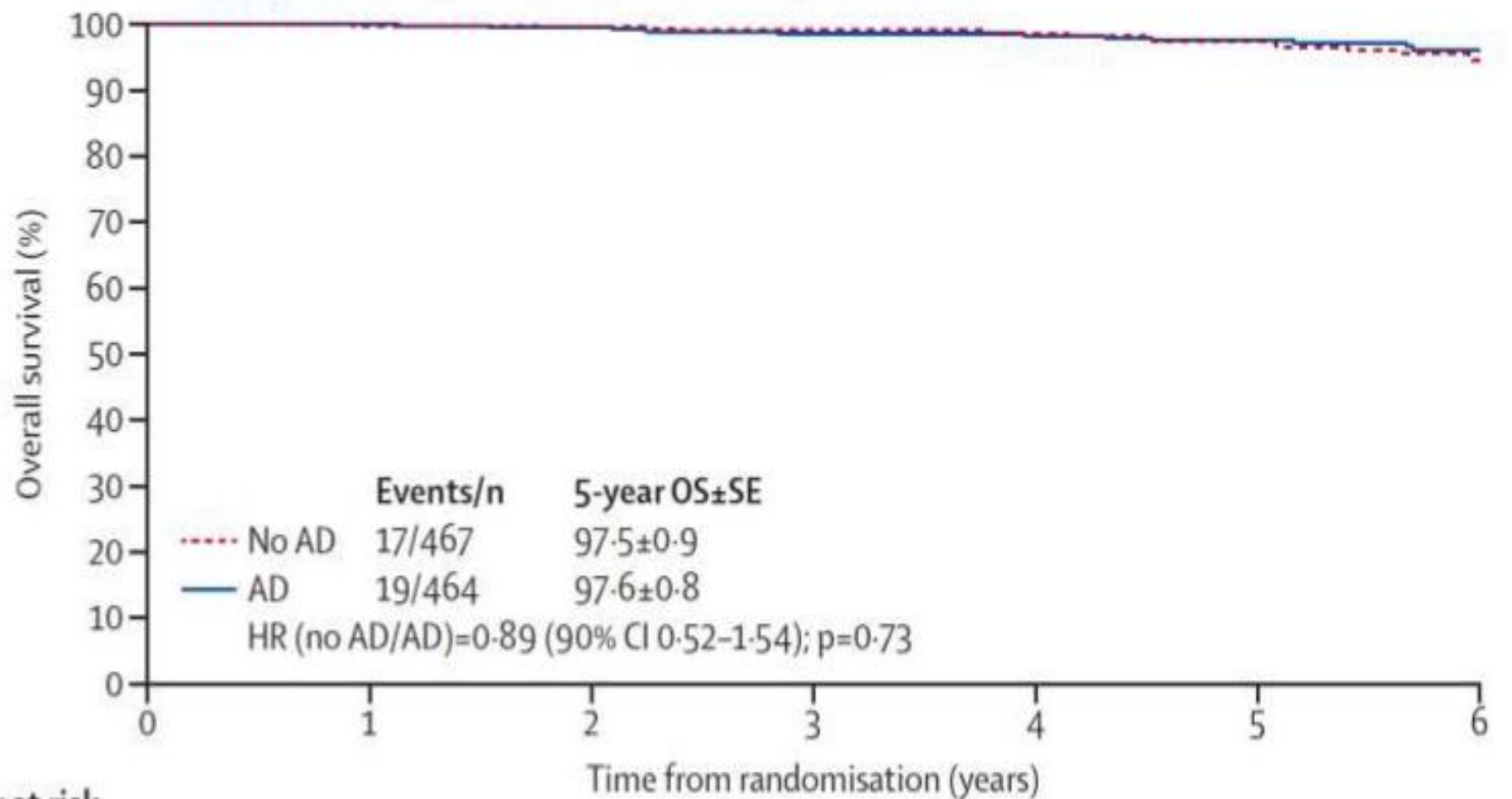
Disease-Free Survival



Number at risk

No AD	467	454	431	360	292	210	158
AD	464	453	421	350	281	206	156

Overall Survival



Number at risk

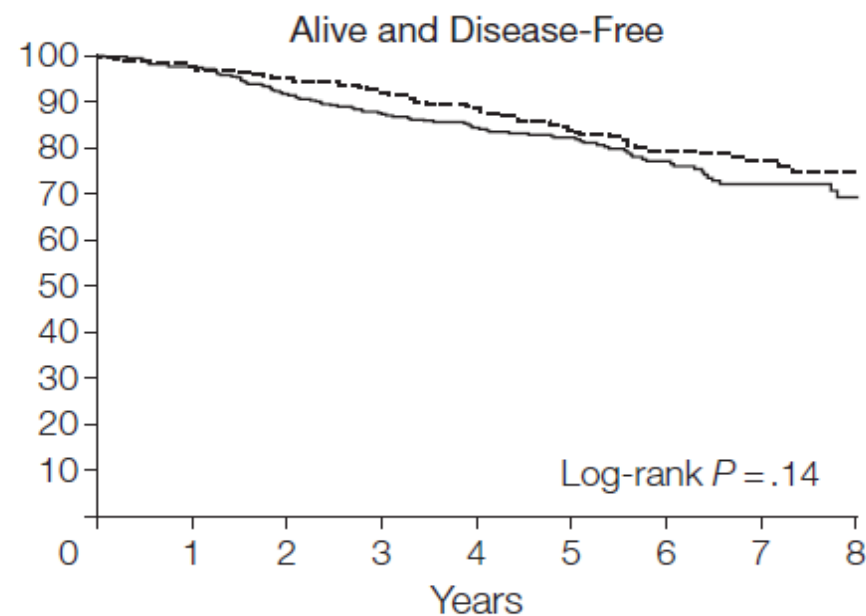
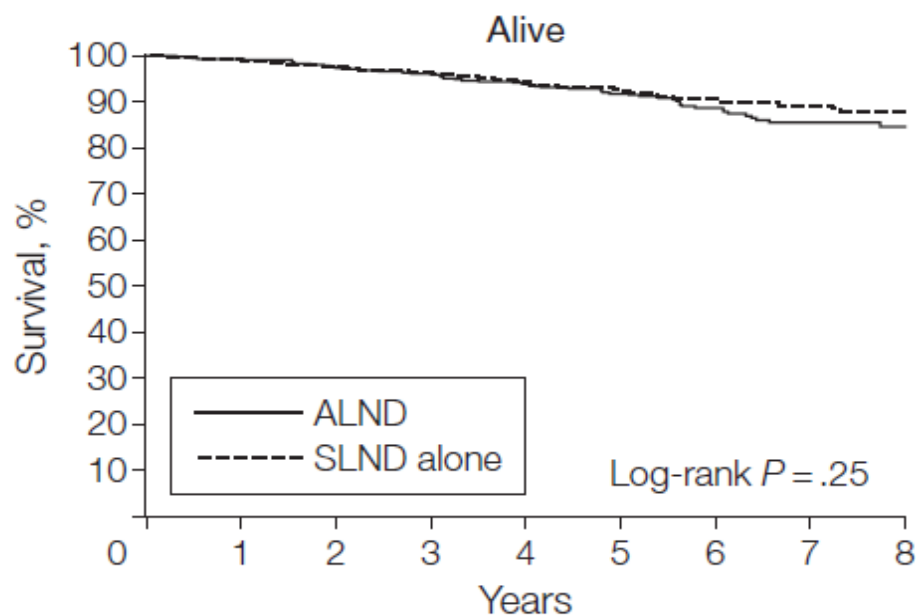
No AD	467	463	448	380	315	235	174
AD	464	458	444	375	312	234	178

Ensayo 23- 01

“No realizar LA en pacientes con 1 o mas micro-metástasis no tiene consecuencias adversas en SLE ni en SG”

ACOSOG Z0011

	GC = 425	GC+LA = 388
SG	93%	92% (<i>p</i> =NS)
SLE	84%	82% (<i>p</i> =NS)
Recurrencia local	1.9%	3.6% (<i>p</i> =NS)
R axilar ipsilateral	0.9%	0.5% (<i>p</i> =NS)



Ensayo Z0011

“ Es tiempo de abandonar la linfadenectomía axilar en cáncer de mama temprano con macro-metástasis en el ganglio centinela dado que ellos reciben tratamiento sistémico y radioterapia adyuvantes”

Z0011

Críticas

- El ensayo cerró habiendo reclutado solo la mitad de los pacientes proyectados
- Puede no tener poder para detectar una pequeña diferencia de resultados entre grupos
- La recurrencia axilar en el brazo de no LA el doble que en el brazo de LA
- Criterios de no inferioridad demasiados laxos (S5a en el brazo de no LA asumida no $<$ de 75% del brazo de LA)
- No LA = no información sobre cualquier compromiso axilar adicional que pueda cambiar el tratamiento adyuvante

Réplicas

- No diferencia en SG 5 años
- No diferencia en SLE a 5 años
- Excelente SG y SLE en brazo de no LA
- La SG y SLE no fueron significativamente mejores en el brazo de no LA
- Bajo ratio de enfermedad axilar en el brazo de no LA
- Los datos indican que información axilar completa casi nunca cambia el tratamiento adyuvante

EDITORIAL

To Cut Is to Cure: Can We Really Apply Z11 in Practice?

Monica Morrow, MD¹ and Armando E. Giuliano, MD²

¹Breast Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ²Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA

- Edad joven esta asociada esta asociada con > IBRT NO en los ganglios
- ER-: recaída temprana NO con > incidencias de compromiso ganglionar
- Mayoría de mujeres del Z0011 son postmenopausicas y ER+
- La recurrencia axilar es un evento temprano (todas antes de los 5 años)
- Cerró tempranamente (basado en lenta recogida de pacientes y rata de eventos menor de la esperada) pero logro su objetivo predefinido: con alto nivel de significancia: La BGC no es inferior a la LA

American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: Impact on Surgeon Practice Patterns

Abigail S. Caudle, MD¹, Kelly K. Hunt, MD¹, Susan L. Tucker, PhD², Karen Hoffman, MD³, Sarah M. Gainer, MD¹, Anthony Lucci, MD¹, Henry M. Kuerer, MD¹, Funda Meric-Bernstam, MD¹, Ruchita Shah, BS¹, Gildy V. Babiera, MD¹, Aysegul A. Sahin, MD⁴, and Elizabeth A. Mittendorf, MD¹

¹Department of Surgical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²Department of Bioinformatics and Computational Biology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX;

³Department of Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ⁴Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Criteria Applied to a Contemporary Patient Population

Min Yi, MD, PhD, Henry M Kuerer, MD, PhD, FACS, Elizabeth A Mittendorf, MD, FACS, Rosa F Hwang, MD, FACS, Abigail S Caudle, MD, FACS, Isabelle Bedrosian, MD, FACS, Funda Meric-Bernstam, MD, FACS, Jamie L Wagner, DO, Kelly K Hunt, MD, FACS

Ann Surg Oncol
DOI 10.1245/s10434-012-2523-z

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

Changing Behavior in Clinical Practice in Response to the ACOSOG Z0011 Trial: A Survey of the American Society of Breast Surgeons

Sarah M. Gainer, MD¹, Kelly K. Hunt, MD¹, Peter Beitsch, MD², Abigail S. Caudle, MD¹, Elizabeth A. Mittendorf, MD¹, and Anthony Lucci, MD¹

¹Department of Surgical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030; ²Dallas Surgical Associates, Dallas, TX

- Se ha abandonado la eco axilar, la PAAF y la valoración intraoperatoria del GC (69% a 26%)
- LA por GC+ de 85% a 24%.
- 75% de sus GC+ de el pre-Z0011 pudieron haber evitado LA
- 97% de cirujanos familiaridad con el Z0011 y 57% dijeron que ellos no harían LA en pacientes similares a los del Z0011
- En Europa se vienen reconociendo sus resultados

Role of Axillary Clearance After a Tumor-Positive Sentinel Node in the Administration of Adjuvant Therapy in Early Breast Cancer

Marieke E. Straver, Philip Meijnen, Geertjan van Tienhoven, Cornelis J.H. van de Velde, Robert E. Mansel, Jan Bogaerts, Gaston Demonty, Nicole Duez, Luigi Cataliotti, Jean Klinkenbijn, Helen A. Westenberg, Huub van der Mijle, Coen Hurkmans, and Emiel J.T. Rutgers

A B S T R A C T

Purpose

The After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery? (AMAROS) phase III study compares axillary lymph node dissection (ALND) and axillary radiation therapy (ART) in early breast cancer patients with tumor-positive sentinel nodes. In the ART arm, the extent of nodal involvement remains unknown, which could have implications on the administration of adjuvant therapy. In this preliminary analysis, we studied the influence of random assignment to ALND or ART on the choice for adjuvant treatment.

Conclusion

Absence of knowledge regarding the extent of nodal involvement in the ART arm appears to have no major impact on the administration of adjuvant therapy.

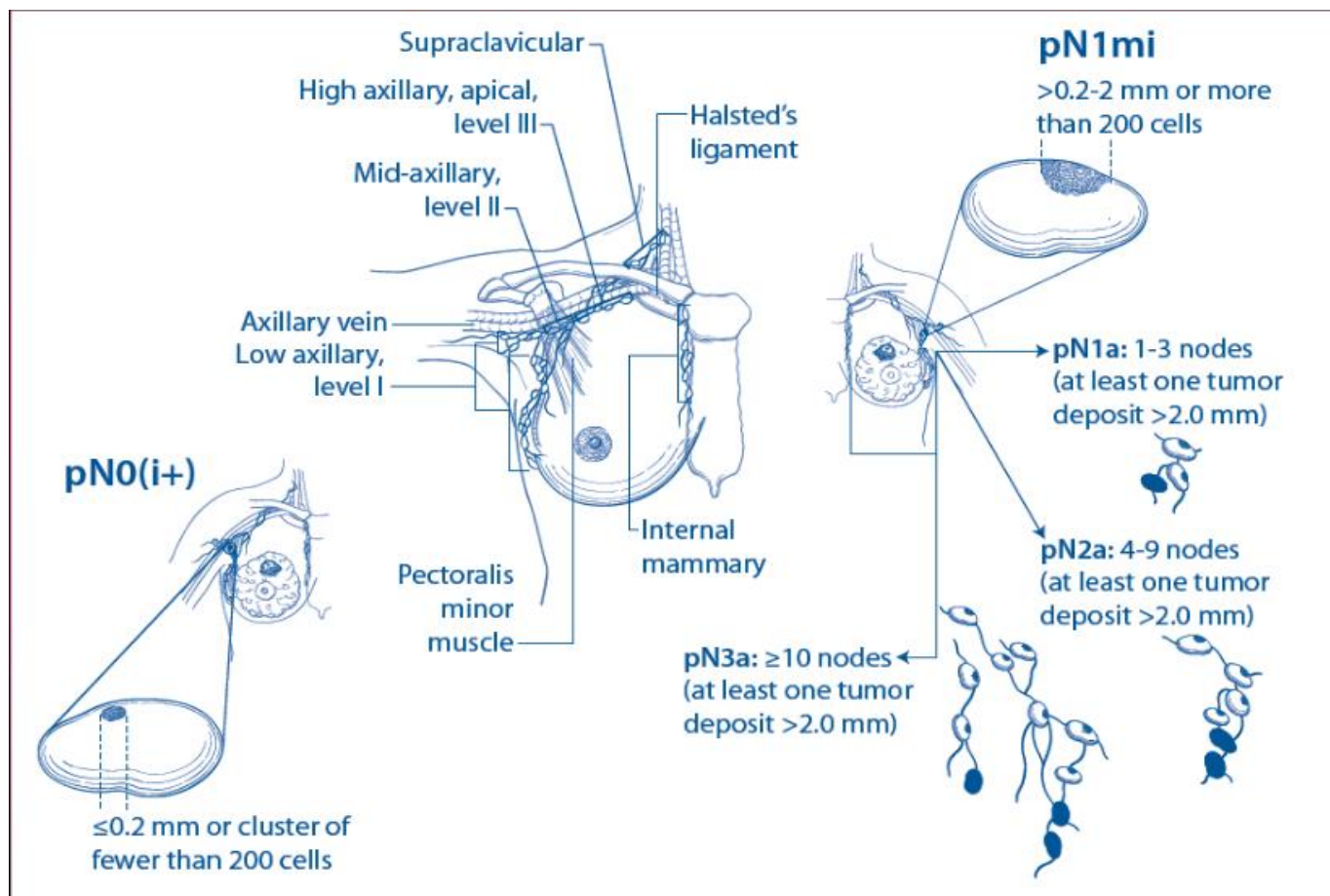
Nuevos ensayos clínicos

Axila clínica y radiológicamente negativa pero excluidos del Z0011

- No candidatos a cirugía conservadora
- Pacientes Mastectomizadas → no RT
- Pacientes candidatas a QT neoadyuvante. BGC previa con baja carga tumoral.
- CC sin RT (>70).
- Candidatas a PBI

Método OSNA?

TNM y equivalencias OSNA (ARNm-CK19)



≥ 250 < 5000 copias

≥ 5000 copias

≤ 250 > 100 copias

Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay

M. Espinosa-Bravo ^{a,*}, I. Sansano ^b, S. Pérez-Hoyos ^c, M. Ramos ^d, M. Sancho ^e, J. Xercavins ^a, I.T. Rubio ^a, V. Peg ^{b,f}

^aBreast Surgical Unit, Breast Cancer Center, Department of Gynecology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^bDepartment of Pathology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^cUSMIB. Institut de Recerca, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^dBreast Surgical Unit, Hospital Universitario, Salamanca, Spain

^eDepartment of Pathology, Hospital Universitario, Salamanca, Spain

^fMorphological Sciences Department, Universitat Autònoma Barcelona, Spain

Accepted 13 March 2013

Available online ■ ■ ■

Breast Cancer Res Treat
DOI 10.1007/s10549-013-2524-z

CLINICAL TRIAL

Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients

Vicente Peg · Martín Espinosa-Bravo · Begoña Vicites · Felip Vilardell · José R. Antúnez · Magdalena Sancho de Salas · Julio J. Delgado-Sánchez · Willy Pinto · Francisco Gozalbo · Anna Petit · Irene Sansano · María del Mar Téllez · Isabel T. Rubio

Received: 31 January 2013 / Accepted: 3 April 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

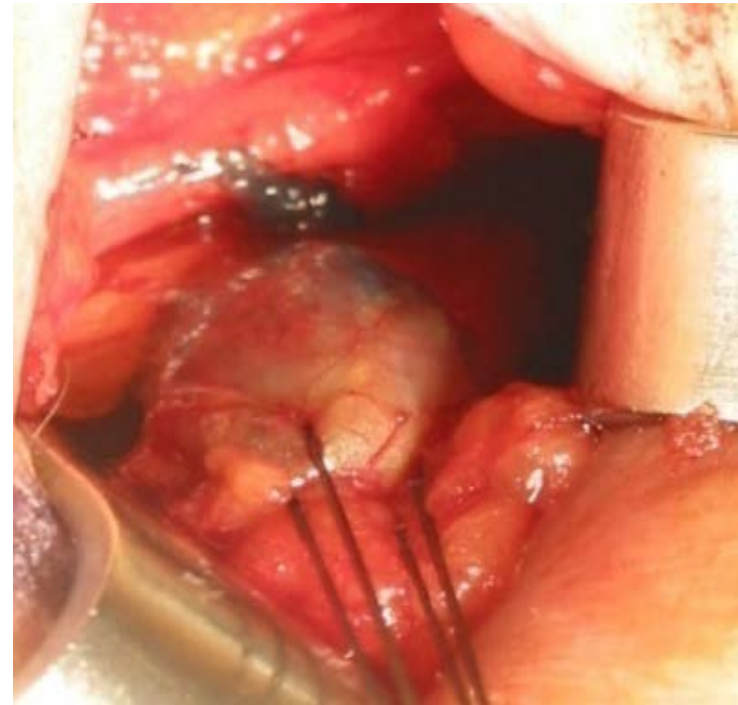
“La carga tumoral total por OSNA predice el estado de los demás ganglios linfáticos”

GC +

CARGA TUMORAL
TOTAL

Σ # de copias de c/u
de los GC estudiados

≤ 15000 copias \rightarrow
probabilidad de axila
no afectada de 85%



Ensayo AMAROS

Radioterapia axilar vs LA en GC+

- Igual recurrencia axilar: 1.03% - 0.54%
- SLE 5 años : 82.7% - 86.9% ($p = 0.18$)
- Sup. Global : 92.5% - 93.3% ($p = 0.34$).
- < Linfedema el grupo de radioterapia
 - 22% - 40% primer año
 - 14% - 28% a 5 años
- Movimiento del hombro alterado: > al primer año con RTA (no significativo) y desapareció en el seguimiento a los 3 y 5 años

Rutgers EJ, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31 (suppl; abstr LBA1001).

A futuro: será necesario estadificar la axila?

- Oncotype RS da mejor pronóstico y predicción de R/ a terapia que la histopatología convencional
- MRI con USPIO: permite ver macrometastasis y progresar LA
- Ensayo SentiMAG
- Ensayo SOUND

Kimura K, et al, Breast Cancer; 2010, Volume 17, Issue 4, pp 241-246
Gentilini O, Veronesi U. Breast. 2012 Oct;21(5):678-81

Conclusiones

1. Los perfiles moleculares aportan cada día mayor información pronóstica y predictiva para mejorar las decisiones terapéuticas tomadas con información clínica
2. La carga tumoral en el tumor primario sigue siendo importante pero esta siendo relegada a un segundo plano.

Conclusiones

3. La extensión de la cirugía axilar continua siendo guiada por la carga tumoral microscópica axilar
4. Es posible que en un futuro próximo la “BGC” pueda desaparecer y que la “LA” quede limitada al salvamento de enfermedad localmente persistente o recurrente.



Gracias...