

ESTRATEGIA ACTUAL EN LA INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

Mesa Redonda

Coordinador: **Dr. Aníbal Núñez De Pierro**

Panelistas: **Dres. Silvia Jovtis, Ernesto Gil Deza.**

Transcripción de la videograbación de los disertantes

Rev Arg Mastol 2003; 22(77):415-435

Dr. Núñez De Pierro: La Mesa Redonda va a tratar sobre los aspectos relacionados con la quimioterapia. La modalidad va a ser exactamente igual a la que ustedes acaban de apreciar en el encuentro anterior. Hemos citado para este intercambio a oncólogos cuya experiencia es más que suficiente como para que tengamos temario libre y tan libre, que ni siquiera han recibido un cuestionario previo, puesto que el objetivo era que nos respondieran sobre la base de su experiencia diaria. Ustedes saben que reiteradamente uno escucha y uno mismo repite que la mastología es una especialidad donde concurren esfuerzos multidisciplinarios. A veces sobre lo que no nos ponemos demasiado de acuerdo, es qué significa multidisciplinar. Me voy a permitir parafrasear, puesto que la cita no va a ser estricta, algún comentario que publicó Bernard Fisher en 1981, hace 22 años, en el que hablándole a los cirujanos (puesto que el comentario se titulaba: "El rol del cirujano en el manejo del cáncer de mama") decía, ya en ese entonces: "No puede pretender seguir ejerciendo lo que hoy llamamos 'mastología', aquel cirujano que no posea información adecuada y suficiente sobre todas las estrategias concurrentes, para el manejo de la enfermedad que aborda". Esto, que ni hace de los cirujanos radioterapeutas, ni de los radioterapeutas oncólogos clínicos, ni de los oncólogos clínicos mastólogos, es lo que entiendo el verdadero esfuer-

zo multidisciplinar. Que todos tengamos una información suficiente como para entendernos, dialogar y poder llevar adelante los consensos necesarios con el experto puntual de cada una de las áreas, que conlleva necesariamente el tratamiento del cáncer.

Por eso, como expresión de ello, nuestros panelistas son la Dra. Silvia Jovtis, que es en este momento Jefa del Servicio de Oncología Clínica en el Complejo Churruca y además presidió la Sociedad Argentina de Cancerología y el Dr. Ernesto Gil Deza, que pertenece al *staff* del Instituto de Oncología Henry Moore, van a dialogar conmigo como mastólogo y con ustedes como mastólogos, oncólogos, radioterapeutas, patólogos, imagenólogos, es decir, con todos aquellos que tenemos una tarea en común en este aspecto.

Podemos iniciar nuestro diálogo. La primera pregunta puede ser abarcadora y excluyente. ¿Qué pacientes hoy, excluirían ustedes de terapia sistémica?

Dra. Jovtis: Mi pregunta es, ¿entiende por terapia sistémica también la hormonoterapia?

Dr. Núñez De Pierro: Terapia sistémica, porque luego les voy a preguntar lo mismo (vale la

ventaja), quimioterapia. La terapia sistémica en el más amplio término, incluye la endocrinoterapia.

Dra. Jovtis: A pacientes añasas hay que ponerles hoy un límite. Tanto es así, que hasta no hace mucho tiempo los protocolos verdaderos (los de investigación clínica) hablaban de pacientes menores de 70 años. Hoy hablan de pacientes de hasta 74 ó 75 años. La edad es un límite; las comorbilidades son otro límite; el deseo de la paciente de ser o no tratada es otro límite; y el criterio clínico y médico es otro límite. Con esto no le estoy diciendo nada y le estoy diciendo todo al mismo tiempo. Como dijo que es abarcadora y no excluyente, ésta es mi respuesta.

Dr. Gil Deza: Yo le contestaría al Dr. Núñez De Pierro del mismo modo en que se empieza a torear. Ustedes saben que cuando sale el toro, uno no debe ser cauto al inicio, sino que simplemente muestra un poco no más. Diría, en principio, a toda paciente en quien espero un beneficio menor que el riesgo, no le daría un tratamiento sistémico. Cada vez más, hay evidencias de que los beneficios son reales, sobre todo para el manejo endocrino para las pacientes. De tal manera que cada vez son menos las pacientes a las cuales uno no les hace tratamiento sistémico. Ciertamente una de las razones por la cual uno no lo hace, muchas veces, son las comorbilidades, no porque no haya ningún beneficio esperable.

Dra. Jovtis: Como verá, al toro no vamos a salir de entrada.

Dr. Núñez De Pierro: Todavía no, pero entonces podemos inferir que recibirían tratamiento sistémico de alguna naturaleza la generalidad de las pacientes, con muy puntuales excepciones, visto que hasta los carcinomas no invasores están recibiendo alguna forma de asistencia. Si la misma pregunta la refiriéramos y excluyéramos los factores de comorbilidad que ya señalaron,

respecto estrictamente a la quimioterapia, y estamos hablando de adyuvancia, estamos hablando de necesidad, ¿cuáles serían las pacientes en las que ustedes creen que no tiene ninguna cabida la ideación de esquemas de quimioterapia?

Dr. Gil Deza: Yo creo que exclusivamente las pacientes mayores de 70 años, con tumores menores de 1 cm y receptores positivos. Creo que es el único grupo en el que realmente uno diría a priori, no quimioterapia.

Dr. Núñez De Pierro: Voy a decir una perogrullada. La endocrinoterapia tiene cabida en el carcinoma no invasor. ¿La quimioterapia tiene algún rol?

Dr. Gil Deza: No, absolutamente no.

Dr. Núñez De Pierro: Entonces, ¿ese otro subgrupo lo excluyen ambos?

Dres. Jovtis y Gil Deza: Sí.

Dr. Núñez De Pierro: ¿Alguna diferencia de criterios?

Dra. Jovtis: Sí; él pone 70 años. Yo a una paciente de 65 años, con receptor hormonal positivo, tumor menor de 1 cm, y hablamos de axila negativa, le doy hormonoterapia.

Dr. Núñez De Pierro: Quiere decir que estaría excluida. Sería un criterio de exclusión de quimioterapia, tal como fue formulada la pregunta.

Dra. Jovtis: Sí.

Dr. Núñez De Pierro: Si retomo las líneas de corte por edad, ambos han precisado (con un rango de variabilidad aceptable) que la octava década de la vida sería el límite, más de 70 ó 75 años. ¿Hay algún piso por debajo del cual la quimioterapia se transforme en una herramienta

necesaria o indefectiblemente necesaria? La pregunta es, la paciente muy joven, y ustedes definirán, ¿debe recibir asistencia sistémica, y en particular, quimioterapia? Descarto el no invasor, puesto que ya se expresaron al respecto.

Dra. Jovtis: Creo que volvemos al tema de definir riesgo. Pero si definimos riesgo de acuerdo a edad; definimos riesgo de acuerdo a grado histológico; y definimos riesgo de acuerdo a tamaño tumoral. Estrictamente en pacientes mayores de 35 años, con tumores mayores de 2 cm, con grado histológico bajo, esto es riesgo bajo, y a la inversa, menores de 35 años pero con grado histológico 2 (si ustedes quieren, o moderado como decían antes) y con grado nuclear 2, éstas son pacientes de alto o elevado riesgo. Ahí estoy hablando de axila negativa. Después podemos separar en axila positiva. Esas pacientes, ese subgrupo de pacientes, menores de 35 años con tumores mayores de 2 cm y con grado histológico elevado, son pacientes que sí o sí, en mi criterio, tienen que pasar por quimioterapia adyuvante. Después podemos discutir el esquema, pero sí tienen que pasar por quimioterapia adyuvante.

Dr. Gil Deza: A ver si le entendí la pregunta, Dr. Núñez De Pierro. Dos preguntas. ¿existe algún piso a partir de cuya edad indefectiblemente utilizaría quimioterapia en una paciente menor de 50 años?

Dr. Núñez De Pierro: Porque él las define como premenopáusicas. Lo cual significa que a su entender toda premenopáusica debe ser tratada con quimioterapia, independiente del estatus hormonal del tumor, etc.

Dra. Jovtis: ¿Aún si son axila negativa?

Dr. Gil Deza: ¿Discutiremos si va con quimioterapia más hormonoterapia?

Dr. Núñez De Pierro: No.

Dr. Gil Deza: Con quimioterapia sí, aun con axila negativa. Tumores mayores de 1 cm, seguro.

Dra. Jovtis: ¡Ah!, mayores de 2 cm.

Dr. Gil Deza: De un 1 cm.

Dr. Núñez De Pierro: Quiere decir que en realidad acá hay un criterio claro. Hay criterios marcadamente diferenciales. El Dr. Gil Deza expone que en la premenopausia, la paciente que requiere adyuvancia, debe ir a quimioterapia.

Dr. Gil Deza: Correcto, a mi criterio.

Dra. Jovtis: Aquí no nos vamos a pelear, somos amigos. Yo vuelvo a repetir, esto de acuerdo en principio con el Dr. Gil Deza, en que pacientes premenopáusicas deben recibir quimioterapia sistémica; pero dentro de esas pacientes premenopáusicas, necesariamente hay subgrupos. Esa paciente que tiene 49 años. Yo siempre recuerdo lo que él cuenta, todos creemos que el tumor es redondo así, que tiene 1 cm, que es una esfera bien redonda. Primero, no es así el tumor. Segundo, el patólogo nos dirá, de acuerdo al número de cortes que ha hecho, qué grado tiene (qué grado nuclear, qué grado histológico); luego nos dirá si tiene o no los reactivos. Tercero, 49 años y 3 meses, 49 años y 11 meses, ¿es menor que 50 años? Entonces, hay criterios que me parece que hay que adaptarlos a la paciente. Él pide algo general, y lo general sería toda paciente premenopáusica con tumores mayores de 1 cm, dice usted; sí es cierto, puede ser mayores de 1 cm, mayores de 2 cm, ¿y qué es 1 cm y qué es 2 cm?, ¿y qué es 1,9 cm y qué es 2,0 cm?, debería ser tratada, y más aún si tiene receptores de estrógeno negativos. Ahora, yo le definía aún un subgrupo mayor, y le dije sí o sí, y después las demás vemos. Entonces, después usted seguirá con su papel escrito que debe tener como 50 preguntas.

Dr. Núñez De Pierro: No, menos. Yo ejemplifico entonces, para que quede bien grabada y para ver si entendimos todos. Pacientes de 45 años, por lo tanto la pongo en el medio del grupo, tumor de 1,3 cm, con factores de histopronóstico que no lo califican en particular, receptores positivos, axila negativa. Debo deducir de lo que han afirmado, que es una candidata primaria para quimioterapia.

Dr. Gil Deza: En mi caso, sí.

Dra. Jovtis: En mi caso, no.

Dr. Núñez De Pierro: ¡Ah!, ¿y como es su caso?

Dra. Jovtis: Yo hago hormonoterapia.

Dr. Núñez De Pierro: Entonces, me daba la impresión, por eso traté de ejemplificar, que existe una diferencia. No podemos desempatar, porque tenemos dos disertantes.

Dra. Jovtis: Faltó el tercero a la cita, quiero decirles.

Dr. Núñez De Pierro: La Doctora acepta que algunas pacientes en la condición referida, son candidatas a endocrinoterapia exclusiva, mientras que el Dr. Gil Deza dice que deben pasar necesariamente por quimioterapia, seguramente en forma independiente de que luego sigan con endocrinoterapia. Sigamos ahondando en el tema de quimioterapia.

Dra. Jovtis: Este tema no ha quedado resuelto. Quedó como dos opciones.

Dr. Núñez De Pierro: Yo tampoco puedo decidir por ustedes.

Dra. Jovtis: Acá tampoco es un consenso.

Pregunta de asistente: Usted incluye recep-

tores positivo, ¿y receptores negativos?

Dr. Núñez De Pierro: No, porque si el receptor es negativo se emplea quimioterapia. Como estamos buscando fórmulas de acotamiento de la indicación, naturalmente, si le digo receptor negativo no le dejo alternativa, puesto que cerré prácticamente el capítulo de la endocrinoterapia con base racional. Uno puede luego hacer lo que quiera.

Pregunta de asistente: ¿Con cualquier receptor?

Dr. Núñez De Pierro: No, con cualquier receptor, no.

Dra. Jovtis: Yo no hago quimioterapia si la paciente tiene 45 años, un tumor de 1,3 cm, receptor hormonal positivo y grado histológico bajo. Yo hago hormonoterapia y el Dr. Gil Deza hace quimioterapia.

Dr. Núñez De Pierro: Dr. Mc Lean, por favor. Siéntanse con libertad de manifestarse, porque creo que esto es muy importante.

Dr. Mc Lean: Para el Dr. Gil Deza. Esa paciente de 45 años con un carcinoma tubular.

Dr. Gil Deza: Es una buena pregunta. Si tiene un carcinoma tubular y factores de muy buen pronóstico histológico. El problema es que no hay una serie que le permita claramente responder a eso. Con lo cual cuando usted toma lo razonable para hacer quimioterapia en las premenopáusicas mayores de 1 cm, está jugando con dos inferencias distintas. Una, está jugando con los metaanálisis, que no los trae con las pacientes premenopáusicas con receptor de estrógeno positivo, los beneficios de la quimioterapia o la ablación ovárica son similares. Pero si le va a hacer, le tiene que hacer quimioterapia. El problema de los tumores de buen pronóstico, es que actualmente los colocan en grupo de bajo ries-

go. Los grupos de bajo riesgo son aquellos que tienen menos del 10% de chances de tener enfermedad progresiva y morir por su cáncer a 10 años. En este grupo, el beneficio eventual de la quimioterapia, es un 3%. En estos grupos ese beneficio eventual del 3%, es real; porque nadie ha demostrado que no tratar a los grupos de bajo riesgo sea mejor que observarlos o igual que observarlos. Si la va a tratar con tamoxifeno o la va a tratar con quimioterapia más tamoxifeno, hay trabajos *randomizados* en premenopáusicas, que a los grupos de bajo riesgo, sin diferenciar su tipo histológico, sino su bajo riesgo por tamaño tumoral (es decir, tumores menores de 1,0 cm y mayores de 0,5 cm) se benefician con la quimioterapia seguida de tamoxifeno. Entonces, de estas dos inferencias (el metaanálisis para las premenopáusicas y la evidencia de estudios *randomizados* con tumores mayores de 0,5 cm y menores de 1,0 cm) puede haber beneficio con la quimioterapia; a mí me llevaría indicarlo aun en los subtipos de buen pronóstico.

Dr. Bernabó: Para el Dr. Gil Deza. Cuando hablan de quimioterapia, ¿qué esquema de quimioterapia?

Dr. Núñez De Pierro: No, ese tema viene ahora.

Pregunta de asistente: Quisiera saber si le dan alguna importancia a la invasión vascular y linfática peritumoral.

Dr. Gil Deza: Sí, tiene.

Dr. Jovtis: En realidad, la tiene.

Dr. Gil Deza: Pero no para la toma de decisiones en el tratamiento sistémico.

Asistente: ¿Y entonces?

Dr. Gil Deza: Usted va a evaluar eso cuando evalúe el grado histológico y el grado tumo-

ral, particularmente. Nosotros en todos los grados tumorales empleamos quimioterapia, pero digamos, no como factor de pronóstico en sí.

Dra. Jovtis: En realidad uno lo tiene como un factor de predicción, pero no para la toma de decisión de un tratamiento. Por lo menos en mi caso.

Pregunta de asistente: Cuando hablamos de receptores estrogénicos positivos o progestágenos positivos, ¿qué porcentaje consideramos para considerarlos positivos? y si este porcentaje no va a variar la conducta para incluir a las enfermas en uno u otro esquema.

Dra. Jovtis: Yo pertenezco a la vieja época, una época en que se cuantificaban los receptores. Hoy en día se califican por cruces y esto es muy subjetivo. De todas maneras, cuando uno tiene más del 10% de células con receptores de estrógeno o progesterona positivo, uno tiene que pensar que se trata de un tumor hormonodependiente. Y le voy a decir algo más, antes de que alguien se adelante con la pregunta. Si el receptor de estrógeno es negativo y el de progesterona es positivo, yo considero que el estrogénico es positivo también y las trato con tamoxifeno. Esto viene de una vieja teoría del desplazamiento del receptor. Pero convengamos que una cruz, tengo que aceptar por el sistema subjetivo de inmunohistoquímica, que la paciente tiene un tumor hormonodependiente.

Asistente: Quería comentar que la Dra. Gómez Rueda consideró hoy que una célula teñida es receptor positivo, para ella.

Dra. Jovtis: No puedo discutir esto con la Dra. Gómez Rueda.

Dr. Núñez De Pierro: De todas manera no era ése el espíritu de la pregunta. Cada uno luego tomará para definir la expresión positiva, la línea de corte que a su mejor criterio o a su me-

por capacidad de disposición tecnológica sea la adecuada. Hablamos, por eso le decía a la Doctora, de 10%, 20% o 2% receptor positivo. Uno predice buenos resultados con endocrinoterapia. La pregunta que venía (y en parte está concatenada con esto que acaban de exponer) es, ¿cuál estiman es hoy el rol del CMF?

Dr. Gil Deza: Nosotros sabemos que la quimioterapia adyuvante disminuye el 25% el riesgo de muerte; y nosotros sabemos que las antraciclinas en axila positiva, pueden ser mejores que esquemas sin antraciclinas. ¿Cuántas? Si una paciente tiene un 30% de riesgo de morir o más, asumamos un 40%, para hacer un número simple, y nosotros reducimos un 25% su riesgo de muerte, sin duda cuando hacemos quimioterapia, en lugar de tomar un 40% habrá que tomar un 30% por cada 100 mujeres que tratamos; es decir, la quimioterapia beneficia a 10 mujeres. Si administramos antraciclinas, es posible que beneficiemos a 12 mujeres, en axila positiva. Por lo tanto, yo puedo decir las antraciclinas parecen ser superiores a esquemas sin antraciclinas, incrementando un poquito la eficacia del esquema. Cuanto menor es el riesgo, menos lo incrementa. Si yo tengo un riesgo de 10,0 y con quimioterapia beneficio a 3,0, con antraciclinas beneficio a 3,3. Inconvenientes: hay pocos estudios comparativos directos que hayan demostrado que efectivamente esto que postulamos es verdad. Hay algunos estudios directos que han comprobado que el tiempo libre a la progresión es mejor; sin embargo, hay muy pocos que han demostrado que la sobrevida es mejor, pero hay algunos que lo han hecho. En axila negativa, no hay ninguna comparación directa; ahora hay un consenso que dice que se deben usar independientemente del estado de la axila antraciclinas en adyuvancia, poliquimioterapia y antraciclinas. Yo creo que ahí estamos haciendo una simplificación extrema del problema, porque no es que 3,3 no sea distinto a 3,0. El tema no pasa por decir, en lugar de beneficiar a 3 de 100, beneficiamos a 33 de 1.000 en lugar de 30 de 1.000; ése

no es el juego, el juego es cuando yo digo: "3 se benefician", digo: "es diferente". Cuando yo digo: "3,3 y no sé", no sé si es diferente. Que yo lo creo, que me parezca, que me da la impresión, que sea razonable, que muchos están de acuerdo, es importante. Ahora, uno debe contrabalancear dos cosas que son igualmente lesivas, una era la alopecia y otra es la información. Esas dos cosas uno tiene que evaluarlas con la paciente, porque hay pacientes en donde la información de que tiene que hacer antraciclinas es importantísima, porque estaba en Internet, me hablaron, y dije, no me importa que se me caiga el pelo, yo quiero hacer antraciclina. Aquí dice que AC por 4 es igual que CMF; y aquí, en otro lado, dice que FAC es mejor que CMF; y aquí el consenso dice que las antraciclinas son mejores, y no me importa que se me caiga el pelo, y me parece que no es irracional emplearlo. Ahora, si yo tengo que elegir, sin lugar a dudas en pacientes con axila negativa con tumores menores de 2 cm, creo que el esquema de elección, desde el punto de vista de la evidencia científica, sigue siendo el CMF.

Dra. Jovtis: Ayer dije en una diapositiva, recuerden que estoy hablando de axila negativa, CMF por 6 ciclos (600 de fluorouracilo, 40 de metotrexato y 600 de ciclofosfamida, por 6 ciclos). Esto, como dijo el Dr. Gil Deza, y no voy a ser repetitiva y tediosa, está casi demostrado que es lo mismo que 4 ciclos de AC (casi, no está demostrado todavía, faltan los ensayos), pero la toxicidad de (estamos hablando de pacientes jóvenes) la alopecia para él es importante, para mí también, para la paciente lo es más, porque ella es el 100%, pero no sé hasta donde ella puede elegir el esquema en función de lo que baja de Internet. Yo creo que la experiencia de quien la orienta a la paciente es importante, y por otra parte es una paciente que uno supone con larga sobrevida; y como tal es que uno supone que va a tener cardiotoxicidad, así como el sur existe, también existe la cardiotoxicidad alejada. No es la primera vez que con los años de experien-

cia que uno tiene, ha visto pacientes que han desarrollado y han muerto por una toxicidad cardíaca, que nadie explicaba cuál, y uno venía por detrás y decía, esta paciente hizo tal esquema. Estoy hablando de 20 años atrás, donde le poníamos a todas FAC, luego le poníamos el cardioprotector, que en realidad nunca hemos creído que servía para nada, etc. Así que en definitiva y para ser breve, nuestro esquema en nuestro centro para estas pacientes en particular, es CMF.

Dr. Núñez De Pierro: Surge de la aceptación de ambos panelistas de que el CMF tiene un rol vigente. Surge, a mi criterio, algún punto que merecería la aclaración del Dr. Gil Deza. Si él cree que el CMF es un esquema válido, no entiendo la negativa a la alternativa de endocrinoterapia cuando hay suficientes protocolos prospectivos *randomizados*, que demostraron la equivalencia de CMF a análogos más o menos tamoxifeno.

Dr. Gil Deza: Porque creo que el esquema de comparación de CMF más tamoxifeno son pocos los que lo han hecho y no tienen el tiempo de seguimiento que tiene CMF más tamoxifeno.

Dr. Núñez De Pierro: ZEBRA tiene 13 años.

Dr. Gil Deza: En el caso particular de la utilización de soladex por 2 años más tamoxifeno y en el caso de soladex más anastrozol, en donde uno está comparando pacientes, la mayoría de ellas menores de 2 cm y casi el 70% son receptores positivos (en el ZEBRA original hay un receptor independiente).

Dr. Núñez De Pierro: Pero ZEBRA es claro y hoy creo que ya no tiene cabida la indicación de endocrinoterapia en receptor negativo; o sea, ZEBRA incluyó a la paciente receptor negativo y el análisis demostró que era inferior a CMF, el subanálisis de la población receptor positivo es el que dio equivalencia.

Dr. Jovtis: Tan de acuerdo esto con lo que dice, que es por eso que yo le dije en un momento determinado que para mí en determinadas pacientes hacer quimioterapia o hacer tamoxifeno más ablación ovárica, que depende de la edad también (ése es otro tema que tendríamos que discutir, cómo hacemos la ablación ovárica en este país), es equivalente.

Dr. Gil Deza: Sin embargo, a pesar de esos resultados, yo me inclino fuertemente en las pacientes premenopáusicas a la utilización de quimioterapia y hormonoterapia, y no a la ablación ovárica y hormonoterapia. Reconozco que eso es probablemente un sesgo profesional, pero esa es la verdad.

Dr. Agejas: Una pregunta a los dos. Usted dijo que estamos de acuerdo, adyuvancia en el caso del ejemplo que presentaron, 45 años, receptores positivos, axila negativa, 1,3 cm. ¿Cuál es la línea de corte que deja de funcionar, en tamaño tumoral, en CMF pasar para un esquema más agresivo?

Dr. Gil Deza: Yo creo que en los mayores de 2 cm. En menores de 2 cm, para mí el esquema es CMF. En los mayores de 2 cm, yo creo que el riesgo empieza a incrementarse lo suficiente como para que la diferencia que ha visto en axila positiva, pueda percibirla en axila negativa. Por supuesto, usted me dice, ¿2,1 cm es diferente que 1,9 cm? La verdad es que no. Aquí uno tiene límites arbitrarios que después se flexibilizan en la práctica clínica. Si usted me dice, si no tuvo nunca un tumor de 1,2 cm, grado histológico 3, con necrosis e infiltración; le contesto que sí. Y le hizo antraciclina, le contesto sí; son cretinos. No es un problema de cretinismo, una cosa es la abstracción teórica y otra cosa es el análisis concreto de una paciente. Usted dice, ¿tiene pacientes en este momento con axila negativa y tumores de 1,2 cm a las que le está haciendo análogos y tamoxifeno?, le contesto sí. ¿Por qué?, si acaba de decir que no. Porque tiene pá-

nico a la quimioterapia. Creo que entre nada y análogos más tamoxifeno, análogos más tamoxifeno es claramente superior a nada. Ahora, si no tuviera pánico a la quimioterapia, le haría quimioterapia más tamoxifeno.

Dra. Jovtis: Yo divido en forma diferente su propuesta; es decir, a mí el tamaño tumoral me importa, pero también me importa saber si estoy tratando una axila negativa o una axila positiva. Si es axila positiva, independientemente del tamaño tumoral (porque puede tener un tumor de 0,5 cm con 17 ganglios positivos), en ese caso hago antraciclinas. Depende de la edad; si tengo una paciente de 80 años con 17 ganglios positivos, un tumor de 0,5 cm y receptores hormonales positivos, no le quepa duda que hago hormonoterapia. Pero si tengo una paciente de 45 años, hago antraciclinas. El tamaño tumoral para mí no es el corte. Para mí el corte es la axila positiva o la axila negativa.

Dr. Agejas: Yo pregunté cuál era la línea de corte del tamaño tumoral, en el caso de axila negativa, para pasar de CMF a antraciclinas.

Dra. Jovtis: Tumor mayor o menor de 2 cm. Pero estamos en la misma, 1,9 cm para mí es lo mismo que 2,1 cm. Sigo creyendo que el CMF por 6 ciclos bien hecho (porque la otra es ésta, discutir cómo hacemos el CMF) es equivalente, como bien dijo el Dr. Gil Deza, a una ablación ovárica, sea ella cual fuere (se puede discutir, más tamoxifeno *versus* más nada). Pero también sé que el CMF bien hecho no me reporta mayores beneficios, en el caso particular de una paciente con un tumor menor de 1 cm, que una antraciclina; y además nadie me lo ha demostrado.

Dr. Núñez De Pierro: Si volvemos a un punto que ya tocamos, que son las edades muy tempranas, hablamos por debajo de 35 años. ¿Creen ustedes que de todas maneras, en axila negativa y carente de otros indicadores de mal pronóstico

(más allá de la edad si uno lo considera factor independiente), el CMF es un esquema válido; o en esa paciente debe plantearse como base esquemas con antraciclinas?

Dra. Jovtis: ¿Qué edad?, una paciente de 23 años por ejemplo.

Dr. Núñez De Pierro: O de 30 ó 32 años, menos de 35 años. Digamos el 4% de los cánceres de mama que atiende cualquier centro de gran volumen.

Dr. Gil Deza: De nuevo para mí, en la toma de decisiones el tamaño del tumor es muy importante. Pero si tiene un tumor menor de 2 cm, me inclinaría por hacer CMF; de más de 2 cm me inclinaría por hacer antraciclinas. Ciertamente en esas pacientes el cuestionamiento más fuerte es qué hacemos con los ovarios.

Dra. Jovtis: Totalmente de acuerdo con el Doctor.

Dr. Núñez De Pierro: Esto significa que vamos a llegar a una quimioterapia y endocrinoterapia. Ya está CMF, ya están las antraciclinas planteadas, vamos a la tercera pata de la silla estándar, ¿cuál creen que es hoy el rol de los taxanos?

Dres. Jovtis y Gil Deza: En adyuvancia, ninguno.

Dr. Núñez De Pierro: Ambos coinciden que está en investigación.

Dr. Gil Deza: No sólo está en investigación, sino que tiene una fuerte presión del *marketing*. Me parece que es peor que la investigación.

Dra. Jovtis: Y es más, me parece muy grave porque las pacientes no saben que se está haciendo investigación con ellas. Quiero insistir en este tema, y esto es fundamental, por ahí que-

da otra cosa en el tintero, pero esto es fundamental. Las pacientes hacen en definitiva, cuando confían en su médico, los que el médico les dice que deben hacer. Tengo para decir, y lo hago público, que hay colegas que en ningún momento le dicen a sus pacientes que están haciendo investigación pura. Hacer 4 ciclos de CMF o 4 ciclos de antraciclinas seguidos de 4 ciclos de taxano; o en las pacientes que tienen HER-2/neu positivo agregarles el trastuzumab en adyuvancia, es una clara experiencia que la paciente ignora que está haciendo. Esto es muy grave.

Dr. Mc Lean: El estado del HER-2/neu, ¿los ayuda a decidir entre CMF y las antraciclinas?

Dra. Jovtis: ¿En adyuvancia?

Dr. Núñez De Pierro: La pregunta es, dejando de lado el herceptín, si simplemente ustedes efectúan algún replanteo estratégico en la paciente por la expresión de tres sobre tres en inmunohistoquímica de un Fish positivo.

Dra. Jovtis: Si mi centro tiene la posibilidad de determinarlo; lo tengo guardado en la historia clínica para el momento en que la paciente progresa y merezca sí o no otro tratamiento. En la adyuvancia no me define la adyuvancia.

Dr. Gil Deza: A mí sí.

Dr. Núñez De Pierro: Al principio nos quejamos porque eran dos y no podían desempatar. Menos mal que no son más que dos porque en una sola estuvieron de acuerdo.

Dr. Gil Deza: Acá hay un problema, o uno tiene un HER-2/neu desconocido o uno le presta atención, no tiene muchas chances. En consecuencia, cuál es la evidencia en axila negativa, ninguna; pero en axila positiva, sí. En axila positiva el CMF en pacientes HER-2/neu altamente positivo, evolucionan peor que las pacientes que reciben antraciclinas. En ese caso en particular,

yo creo que tenemos inconvenientes muy graves. El primero es interno, propio; yo creo que si tengo la información de que la paciente está en el 20% del grupo de pacientes HER-2/neu tres cruces, uno realmente se encuentra ante una paciente en la que el CMF probablemente no le va a proveer el beneficio de la misma magnitud que si utilizara antraciclinas. ¿Qué ventaja tengo?, que los tumores de menos de 2 cm habitualmente son también HER-2/neu negativo en un porcentaje mucho más elevado que los tumores mayores de 2 cm. Hay un subgrupo de pacientes en las que esto puede no ser cierto, las muy jóvenes y los tumores del intervalo. Cuando yo tengo una mujer muy joven, que desarrolla un tumor del intervalo y sobre todo si es HER-2/neu tres cruces, sí le hago antraciclinas; sí cambia mi conducta.

Dr. Núñez De Pierro: Estamos definiendo tumor del intervalo de la manera clásica, es decir, aquella expresión neoplásica que ocurrió antes. ¿No le parece que estamos asumiendo un riesgo en la medida de que la baja sensibilidad en estas mujeres tan jóvenes que están planteando, nos pueden estar generando falsos tumores del intervalo?

Dr. Gil Deza: Sí, pero también creo que uno tiene una evidencia indirecta de rápido crecimiento.

Dra. Jovtis: Pero con ese criterio, yo le haría esta pregunta. Si usted está convencido que esas pacientes van a tener un intervalo libre a la recaída menor, porque es eso en definitiva lo que estamos planteando, con otras palabras; es decir, usted está diciendo que la paciente que tiene HER-2/neu tres cruces y un tumor mayor de 2 cm, con axila positiva, va a andar peor con CMF que con antraciclinas; yo hago la lectura al revés y digo, si es tratada con CMF la recaída va a ser más temprana que la recaída que tendría, ya sea local y/o a distancia, que si fuera tratada con antraciclinas. Entonces, ahora viene mi re-

pregunta. Si tengo el Fish positivo tres cruces, entonces por qué no esgrimir el argumento que muchos esgrimen, de decir ése es el momento de ponerle trastuzumab y no esperar a la diseminación.

Dr. Gil Deza: Yo no le pongo trastuzumab.

Dra. Jovtis: Ésa es mi repregunta.

Dr. Gil Deza: Yo estoy planteando que si tengo una paciente que tiene axila negativa y que tiene HER-2/neu tres cruces positivo, si le voy a hacer quimioterapia, si me cambia la elección entre CMF y antraciclinas, utilizo antraciclinas, porque infiero que el beneficio que le voy a poder brindar con el CMF es menor que el que le voy a poder brindar con las antraciclinas.

Dra. Jovtis: Pero aclarámosle a la audiencia que el beneficio del cual estamos haciendo alusión es exactamente uno solo, es el intervalo libre de recaída, no la sobrevida.

Dr. Gil Deza: Es cierto que no está estudiado en axila negativa, pero si uno infiere lo que pasa en axila positiva en las pacientes HER-2/neu altamente positivo, ciertamente hay casi un 20% de diferencia de supervivencia entre CMF (que se parece mucho a no hacer nada) y esquemas con antraciclinas.

Dr. Cohen: Hasta ahora ustedes han coincidido en que hay dos factores que en axila negativa le modifican el tratamiento con CMF o antraciclinas, que es el tamaño tumoral y el HER-2/neu. ¿Hay algún otro: edad, grado tumoral, estatus hormonal?

Dr. Gil Deza: En principio si tengo una paciente muy joven, no me inclino por un esquema de quimioterapia u otro, si tengo factores como tumores pequeños. El grado histológico y los receptores no me inclinan a un esquema sobre otro. No se olviden que toda la evidencia de uti-

lidad de quimioterapia en axila negativa, nace cuando Bonadonna demuestra con dos grupos de 49 pacientes cada uno, que tumores de 2 cm, receptor de estrógeno negativo, sobrevivían un 84% con CMF y sobrevivían un 57% sin CMF. A partir de allí surgió toda la quimioterapia.

El NSABP demostró los mismos guarismos con metotrexato seguido de fluorouracilo; y encontró los mismos guarismos con AC por cuatro contra CMF por seis. El M. D. Anderson, extrapolando las series con FAC contra CMF, es el primero que empieza a decir que puede haber un 2% de diferencia para esquemas con antraciclinas en axila negativa sobre esquemas sin antraciclinas. El Intergroup es el primero que demuestra que pareciera haber una diferencia en tiempo libre a la progresión sin haber demostrado supervivencias diferentes. Ahora, como en axila positiva el peso es tan grande y como hay evidencias de que en axila positiva el HER-2/neu podría modificar la sobrevida entre estos dos esquemas, uno extrapola estos resultados a axila negativa. De tal manera que supóngase que simplemente le dicen, la paciente tiene un tumor mayor de 2 cm, axila negativa, receptor de estrógeno negativo y no sabe nada más; usted dice, en principio la paciente tiene que hacer quimioterapia. Le pregunto, ¿qué quimioterapia le va hacer?, no sabe nada más. Usted diría, le haría antraciclinas. Si usted tiene como contrapartida, y tiene un tumor pequeño y no sabe nada más; usted diría que en principio le haría CMF. Se agrega, ahora son receptores positivos. Usted pregunta, ¿es pre- o posmenopáusica? Es posmenopáusica. Usted responde, en principio le doy el tamoxifeno; pero sólo en principio. Después uno empieza a pulir, a diseñar con un lápiz más delgado en qué casos va cambiando la estrategia sobre este trazo grueso. Ahora, muchas de esas decisiones no tienen el mismo fundamento científico. Algunas de estas decisiones tienen mucha consistencia y otras son extrapolaciones directas. Pero a una paciente, en principio, con un tumor pequeño, aunque sea de grado histológico alto,

yo le haría CMF.

Dr. Núñez De Pierro: Para finalizar con el capítulo referido a drogas, ¿el 5-fluorouracilo tiene sentido como acompañante necesario de los esquemas basados en antraciclinas?; hablamos de axila positiva.

Dres. Jovtis y Gil Deza: Para mí sí.

Dr. Núñez De Pierro: Quiere decir que no les preocupan, eventualmente, algunos resultados paradójicos, en la medida que ustedes desconocen la sobreexpresión del HER-2/neu, habitualmente.

Dres. Jovtis y Gil Deza: Totalmente.

Dr. Gil Deza: Hay algo que es claro, si uno va a usar AC, tiene que emplear por lo menos 60 mg/m² de doxorubicina. Si uno va a utilizar FAC, debe usar 50 mg/m² de doxorubicina. No han sido comparados nunca FAC contra AC. Los resultados de FAC y AC parecen ser similares. Sin embargo, hay un 2% de diferencia entre FAC y AC. Dicho de otra manera, si voy a hacer antraciclinas, en principio utilizaría FAC, sobre todo si la paciente es axila positiva. En axila negativa, podemos discutir AC.

Dr. Núñez De Pierro: Podemos pasar a un problema cotidiano, que hoy ha cambiado sensiblemente nuestros usos y costumbres, por así decirlo, en el ambiente, que es el *timing* de los tratamientos. Las escuelas norteamericanas hace muchos años que se manifestaban absolutamente contrarias a superponer los esquemas basados en antraciclinas con la radioterapia en cualquiera de sus formas; hablo incluso de la radioterapia conservadora sin afectación de áreas mieloproliferantes. Hoy esto está, a propósito de la documentación internacional, también instalado en nuestro medio. Por ende tenemos que rediseñar, como decía, el *timing* de los tratamientos. Cuando ustedes tienen una paciente tratada en forma

conservadora, candidata para adyuvancia química, ¿cómo creen que deben ordenarse antraciclinas y radioterapia?

Dra. Jovtis: Es una dura lucha que yo, por lo menos, he tenido en mi centro. Pero después que escuché a los popes argentinos de la radioterapia aceptar, después de mucho tiempo, que pueden postergar la radioterapia hasta 5 meses luego de la cirugía y pensando que voy a hacer 6 cursos de adyuvancia con antraciclinas y si lo puedo cumplir cada 21 días; entonces, prefiero hacer el tratamiento sistémico primero y cuando estoy casi terminando el último ciclo, comenzar a irradiarla. A mí no me gusta irradiar y hacer quimioterapia al mismo tiempo. No me gusta (no ahora porque dicen esto los radioterapeutas, no me gustó nunca) por la experiencia que a uno le ha tocado vivir. No pocas pacientes han tenido severas complicaciones con la quimioterapia y radioterapia concurrentes, sobre todo cuando han hecho antraciclinas; no así cuando han hecho CMF. Así que el *timing* en nuestro Servicio en el hospital, es cirugía conservadora; si es cirugía conservadora, quimioterapia (la que corresponde); si es con antraciclinas, primero quimioterapia; y luego la radioterapia, promediando el quinto ciclo y comenzando el sexto.

Dr. Gil Deza: Yo les confieso que es una dura lucha, en la cual muchas veces me siento bastante solo, porque por sesgo personal yo indico quimioterapia y radioterapia simultánea a la mayoría de mis pacientes.

Dr. Núñez De Pierro: Quiero acotar, al margen de que esto lo hemos hecho durante años, pero ahora hay un hecho absoluto, los institutos de radioterapia ya no aceptan a la paciente que está realizando tratamiento quimioterápico.

Dr. Gil Deza: De todas maneras, voy a revisar nuestros propios números, porque yo les confieso que irradiando el volumen mamario con 5.000 rad, con quimioterapia, tanto CMF co-

mo antraciclina, yo les recuerdo a mis pacientes las tasas de complicaciones que están descriptas. Ahora, aquí uno no puede ser necio, indudablemente debe ser un sesgo personal mío. Claramente hay evidencias en la literatura de que diferir la radioterapia no afecta la supervivencia y ciertamente en un caso así creo que el *timing* correcto, independientemente de que frecuentemente indico simultáneo, debe ser sucesivo y se debe hacer primero quimioterapia y después radioterapia. Pero voy a revisar nuestros propios números, porque en el instituto, gracias a Dios, tenemos un sesgo separado dos médicos distintos, con lo cual se han *randomizado* entre los médicos, porque las mías han hecho simultáneo. No recuerdo la tasa de complicaciones, pero puede ser un sesgo negativo de registro; vamos a verlo.

Dr. Núñez De Pierro: La pregunta merecería un complemento, que es situarse en el gran panorama nacional. Podemos aceptar algunos datos que nos informan que la demora de la radioterapia en alrededor de 4 a 5 meses en pacientes que están recibiendo adyuvancia, no se va a traducir en una mayor tasa de recaídas. Honestamente todos sabemos que las peregrinaciones por los bancos de drogas hacen que probablemente, la radioterapia se haga al año siguiente. Entonces, más allá de la información consistente, cuál es hoy la conducta con la que ustedes resuelven la problemática de la mujer que los consulta. Le dicen entonces, señora la acompaño, le doy la droga; o si existen dificultades, intercambian los tratamientos. Cómo hacen en la práctica.

Dra. Jovtis: Yo creo que hay muchas realidades diferentes. Yo trabajo en un lugar donde por el momento no tengo estas demoras de un año para tener medicamentos. Pero también trabajo en otros centros, en otros lugares, alejados de la Capital Federal (muchos kilómetros, 200 ó 250 km), pueblos adonde arribo, llego con las manos, el estetoscopio y mis ideas. Cuando lle-

go me encuentro que esto que yo me llevo como bagaje personal no tiene nada que ver con la realidad. Primero, el centro radiante más cercano está a 300 ó 400 km del sitio donde yo estoy. Segundo, el 90% de la población que yo atiende en un hospital es indigente de solemnidad; aquí tampoco puedo hacerme la exquisita en que si hago CMF, hago antraciclina o hago tamoxifeno. Lo más probable es que haga tamoxifeno con receptores desconocidos. Hago algo más, que alguien me lo puede censurar y gravemente, que es que si tengo un centro de radioterapia alejado (a 250 ó 300 km) con una paciente indigente de solemnidad, que para venir a la consulta al hospital tiene que caminar leguas; vienen de 20 leguas, 100 km para verme a mí. ¿Quién soy yo?, pero para verme a mí porque soy la única que va; y tengo a un ginecólogo que es cirujano, no es un mastólogo. Entonces, me plantea, ¿qué hacemos?, y ¿saben lo que digo? Es lamentable lo que voy a contar, pero digo, mastectomía para todo el mundo, ¿por qué? Primero, porque la mujer comprende que no puede viajar 300 km por día. Esto puede parecer una perogrullada hablarlo aquí, todo el mundo debe estar esperando que uno venga y diga el último *paper* de ayer a la noche del New England. Pero es que no es ésta nuestra realidad. Nuestra realidad es Capital Federal, hospitales donde estamos, centros privados u hospitales de comunidad; pero cuando nos alejamos un poco nos topamos con otra realidad, que es ésta, la que yo estoy contando y que a más de uno de ustedes le debe pasar. Entonces, si yo a un tumor de 2 cm en una mama generosa, le hago una mastectomía, yo sé que está mal; pero a la paciente le evito una complicación mayor, que es la radioterapia, que nunca habrá de cumplir. A esa paciente, empiezo con la disquisición, más de 2 cm o menos de 2 cm; grado histológico, lo llamo al patólogo. El patólogo no vive en el centro, vive a 100 km; se lleva los preparados, no sabe lo que es el grado histológico, me dice, Doctora es un cáncer. Bueno, pero con eso sólo no haga nada, ¿los receptores? A no, páguemelos primero. Entonces, ta-

moxifeno, que rapiñamos (porque es así) de las pacientes que en el centro donde estamos por hache o be, lo dejan de tomar. Entonces, juntamos tamoxifeno de diversas marcas (vaya a saber Dios lo que hay ahí adentro) y se lo damos. Según nuestro Ministro de Salud, todo está bien, todo es igual, y se lo damos. Entonces, a la paciente, esa paciente (discúlpeme que me extienda, pero es una realidad) si yo la trasplanto al Henry Moore, al Hospital Fernández, al Hospital Churruca, seguramente no la voy a tratar así. Sin embargo, están tan agradecidas, sobreviven a todo y viven; esto es lo importante. Yo sigo especulando, el intervalo libre, la sobrevida, el tumor mayor de 2 cm, el menor de 2 cm, pago el tamoxifeno, no pago el tamoxifeno, pago los receptores. No pago nada, no tengo nada, ellas tampoco. ¿Qué le quiero decir con esto? Que esta es la Argentina nuestra de hoy. Entonces, hoy esto está muy bien acá, estamos cómodos, aire acondicionado, yo estoy fantástica, podría estar hasta las diez de la noche acá, si no fuera porque tengo que ir a ganar plata a otro lado. Pero el país es extenso, y cuando uno habla tiene que hablar para el país y para las pacientes del país. A ellas qué antraciclinas, qué trastuzumab, qué paclitaxel, qué nada; tamoxifeno cuando podemos; cirugía, mastectomía; no se nos plantea si la irradia o no la irradia, porque le saqué la mama, salvo que tenga un inflamatorio o un IIIb. Ese es el *timing* de allá, el *timing* de acá es otro.

Dr. Bernabó: Un pequeño comentario. Coincido con el Dr. Gil Deza, que nosotros también deberíamos revisar nuestros números, pero tampoco hemos visto tantas alteraciones, como se nombra, con antraciclinas y radioterapia simultáneamente. Con respecto a la Doctora, yo creo que lo que comentó no solamente no me parece que esté mal, de ninguna manera, sino que está perfecto lo que hace en esas condiciones. Así que no creo que tenga que aclarar que está mal lo que está haciendo, cuando trata una paciente con mastectomía en esas condiciones; para mí es perfecto lo que está haciendo.

Dra. Jovtis: Es que el pobre ginecólogo se vuelve loco y tiene un problema de conciencia, y yo lo ayudo a que no tenga ningún problema de conciencia. Tenemos en el sueño los mismos pensamientos, digamos.

Dra. Gualdi: Coincido con la Doctora. Otro problema es el seguimiento de una paciente con tratamiento conservador, en esas condiciones que se han relatado. La indicación a la mastectomía es correcta, porque no van a poder hacer el seguimiento.

Dr. Gil Deza: A mí me parece, de todas maneras, que uno tiene que trabajar en dos niveles. Un nivel es la resolución concreta del problema frente al cual uno se enfrenta. Como bien dijo la Dra. Jovtis, ella tiene la oportunidad de luchar en ámbitos distintos, el Hospital Churruca y un hospital donde se ven pacientes que están sufriendo la peor indigencia. Ciertamente uno tiene que trabajar en estos dos niveles, brindando en cada uno de ellos lo mejor que se pueda, para cada uno de ellos. Sin lugar a dudas uno no puede pensar en una indicación a la que, como el "lecho de Procasto", todas las pacientes deban ingresar; en ningún nivel. No hay dudas de que la única chance de mejorar que uno tiene, es siendo consciente de cómo tenemos que ir elevando la posibilidad de rescatar a los que menos tienen y a los que menos pueden. Hay una cosa que uno no debe olvidar, si hay algo que cambió la historia de la medicina en los últimos 25 años, fue la cirugía conservadora en cáncer de mama. No sólo porque le cambió la cabeza a la paciente, no sólo porque le cambió la cabeza al médico, sino porque le quitó el miedo a la mamografía a las mujeres, que hoy van a hacerla pensando que el beneficio mayor que pueden obtener de ello, es conservar su mama; es cierto. Me dice la Dra. Jovtis, "hermano, en ese hospital no hay nada". Eso no implica que no debamos luchar para tenerlo.

Dra. Jovtis: Totalmente de acuerdo.

Dr. Núñez De Pierro: Quimioterapia y endocrinoterapia, estrategias. De lo que ustedes manifestaron en un principio, puedo asumir (si no me corrigen) que están de acuerdo en que aquellas pacientes portadoras de un carcinoma receptor positivo, debe recibir algún tratamiento endocrino en algún punto de su esquema terapéutico; por lo tanto, a eso vamos hacer referencia. En primer lugar empezamos por lo más fácil. Hablamos de adyuvancia, paciente posmenopáusica (ya no vamos a entrar en si le van hacer quimioterapia), receptor positivo, primera elección.

Dres. Jovtis y Gil Deza: Tamoxifeno.

Dr. Núñez De Pierro: Paciente premenopáusica, receptor positivo, primera elección.

Dra. Jovtis: Tamoxifeno.

Dr. Gil Deza: ¿Edad?

Dr. Núñez De Pierro: Perfecto, creo que merece hacer la distinción. La paciente alrededor de los 40 años *versus* la paciente alrededor de los 50 años. Es decir, pacientes a 10 años de su menopausia, como promedio, distinguida (creo que merece la discriminación) de la perimenopáusica inmediata.

Dra. Jovtis: Entonces yo debo retractarme; es decir, tamoxifeno más ablación ovárica.

Dr. Núñez De Pierro: ¿De qué manera?

Dra. Jovtis: Esa es una grave discusión que yo tengo con mi equipo y mis ginecólogos.

Dr. Núñez De Pierro: Para precisar, cree usted Doctora que una paciente de estos subgrupos debe luego de la quimioterapia, recibir endocrinoterapia.

Dra. Jovtis: ¡Ah no! Su planteo es que primero hizo quimioterapia; entonces, tamoxifeno.

Dr. Núñez De Pierro: Independientemente del grupo más joven, haya o no haya evidencia de que vuelva a menstruar.

Dra. Jovtis: Ése es el punto. Si no vuelve a menstruar, sigo con tamoxifeno.

Dr. Núñez De Pierro: ¿Usted cree que la expresión menstruar es suficiente para inferir actividad ovárica?

Dra. Jovtis: Es una buena pregunta. No debería serlo. Entonces, más allá del perfil hormonal que la paciente manifieste, si vuelve a menstruar o si continuó menstruando durante su quimioterapia (que es factible); asumamos que no y asumamos que su perfil hormonal es de una mujer que está en rango de climaterio.

Dr. Núñez De Pierro: Uno puede manejarse con una LH-RH, el problema es saber en qué momento y durante cuánto tiempo tiene validez eso. La pregunta concretamente es, si dejamos las perimenopáusicas y vamos al grupo de las más jóvenes, que a o mejor es más crítico. ¿Creen o no ustedes que cabe esperar un beneficio de la adición de supresores de la función ovárica (farmacológicos o quirúrgicos) luego de quimioterapia? Es decir, los metaanálisis, ¿los han convencido o no los han convencido?

Dra. Jovtis: A mí no me convencen. Pero de todas maneras, esto sí es un problema de ciencia. Si la mujer tiene 38 ó 40 años, a esa mujer le hablo de alguna ablación ovárica y después veo cómo, con qué, y le agrego tamoxifeno. Si la mujer tiene 48 ó 49 años, le sigo con el tamoxifeno y nada más.

Dr. Gil Deza: Antecedentes hereditarios familiares de la más joven.

Dr. Núñez De Pierro: Lo puedo calificar de una forma u otra, pero sabemos que no ha sido estudiado en ninguno de los *trials* que han de-

mostrado el punto al que voy; por lo tanto, como usted dice, sería subjetivismo.

Dr. Gil Deza: Porque si una paciente tiene antecedentes hereditarios de dos familiares directos con cáncer de mama o sospecho que puede estar en el grupo de las pacientes BRCA-1 positivos; a los 40 años si tiene completada su familia, hablaría seriamente de la posibilidad de una ooforectomía laparoscópica.

Dr. Núñez De Pierro: Pero es la respuesta fácil; o sea, porque si sobreexpresa un BRCA-1 en ese mismo tiempo estoy haciendo una profilaxis de 44% de cáncer de ovario.

Dr. Gil Deza: No veo porque le tengo que contestar la más difícil.

Dr. Núñez De Pierro: El asunto es que no disponemos de esa información genética.

Dr. Gil Deza: Estamos en el hospital de la Dra. Jovtis, no tenemos nada.

Dr. Núñez De Pierro: He dicho, una paciente de 40 años, a la cual la han sometido, por su riesgo, a protocolo de quimioterapia. La pregunta es (son tres las chances): no voy a hacer nada más; sólo voy a hacer algo más ante alguna evidencia objetiva y documentada de la recuperación de la función ovárica; o creo que debo hacer algo más en forma sistemática para impedir, al menos en lo inmediato, la reaparición de la función ovárica.

Dr. Gil Deza: En esa paciente, sin lugar a dudas a los 40 años, le agrego tamoxifeno. Si reaparece la función ovárica, sigo con los análogos.

Dr. Núñez De Pierro: O sea, usted diría tamoxifeno y esperaría alguna evidencia para suprimir la función ovárica.

Dr. Gil Deza: Correcto.

Dr. Gago: Evidentemente, primero hay que evaluar bien la función ovárica. Es muy buena la pregunta que planteó el Dr. Núñez De Pierro, porque no sabemos el efecto. Hemos tenido pacientes que no menstrúan, pero tienen un hiperestrógeno muy marcado. Éstas son las que más nos deben preocupar, porque incluso tienen hiperestrógeno muy alto y en ASCO de 2002 se presentó un trabajo respecto a eso.

Dr. Gil Deza: ¿Con tamoxifeno?

Dr. Gago: Con tamoxifeno; y son las que hacen quistes de ovario con tamoxifeno, por ese nivel de hiperestrógeno que tienen.

Dr. Gil Deza: ¿Y ahí las inhibe?

Dr. Gago: Claro.

Dra. Jovtis: Los franceses también inhiben a las mujeres entre 40 y 48 años (si mal no recuerdo) con LH-RH y nada más.

Dr. Gago: Es mucho mejor, ya se demostró, que con la ovariectomía.

Dra. Jovtis: Pero claro, eso es París, nosotros estamos en la Argentina, LH-RH por 24 meses es muy caro.

Dr. Gil Deza: ¿En qué sentido es mejor que la ooforectomía?

Dr. Gago: Primero, no demostraron una mejor supervivencia. En el último trabajo lo presentó Arriagada, ¿en qué sentido? Primero, que la mujer después de 2 años, que es cuando hay mayor pico de recurrencia de una enfermedad; evidentemente, después de eso la mujer vuelve quizás a su función ovárica, tiene mejor calidad de vida. Ustedes saben muy bien que el ovario en sí produce andrógenos y en una época de la vida que son muy útiles; o sea, que ellos llegaron a que no les mejoraba la supervivencia libre de en-

fermedad y la sobrevida global por un lado, y por el otro lado les daba mejor calidad de vida, a pesar del costo. Está bien, ellos están allá, pero cuando uno viene a un congreso lo que quiere, si no lo puede hacer, por lo menos es estar informado de lo que existe.

Dr. Núñez De Pierro: Lo que se podría agregar tal vez, a lo que dice el Dr. Gago, es que la ventaja de la castración farmacológica transitoria en las mujeres muy jóvenes *versus* la definitiva, situación que se invierte en la perimenopáusica, es que la experiencia ha demostrado, como él bien dijo, que el 90% de la pacientes pericuaranta recupera sus ciclos dentro del año de terminado el tratamiento. Esa recuperación de sus ciclos (y las curvas son claramente demostrativas) no tiene el mismo efecto de detrimento del pronóstico que sí lo tienen cuando esa recuperación se produce posquimioterapia. Por lo tanto, nosotros tenemos una paciente que ha sido tratada y protegida durante un período, luego puede recuperar su función ovárica; así que ello implica un impacto en el pronóstico oncológico. Mientras que en caso contrario, la castración es definitiva sin un beneficio adicional. Katherine Pritchard por el contrario, defendió (y creo que tiene razón) enfáticamente en Saint Gallen, que en la perimenopáusica la lógica es todo lo inverso. Por qué voy a usar e invertir en 2, 3 ó 5 años, visto que el tiempo no está claramente especificado, de análogos a los 47 años, cuando esa mujer nunca va a recuperar su ciclo. Tal vez a eso es a lo que se estaba refiriendo el Dr. Gago.

Si tenemos nuestra paciente tratada, se han manifestado sobre todo los aspectos de la quimioterapia, la concomitancia de bioquimioterapia, algunas de las combinaciones (podríamos analizar muchas, pero la mayoría están en líneas de investigación), hormonoquimioterapia. Por qué no nos explican qué hacen con la paciente de carcinoma inicial, libre de enfermedad evidente, en cuanto a la estrategia de seguimiento; o sea, paciente que no ha avanzado. Hablamos

de inicial en el sentido de la paciente sin diseminación; o sea, no paciente realmente avanzada. Aquella paciente que fue tratada con criterio curativo, más allá de que ese objetivo pudiera lograrse en el 90% o en 30% de los casos; si ellos quieren, lo discriminarán. A lo que me refiero es al concepto de la estrategia de seguimiento de la paciente tratada por cáncer de mama.

Dra. Jovtis: Para mí es muy claro, y eso que soy una oncóloga; porque los ginecólogos y los mastólogos dicen que los oncólogos somos generadores de grandes gastos. Para mí es muy claro, la paciente terminó la radioterapia (hablamos de cirugía conservadora); termina su adyuvancia con lo que fuere; hace una mamografía de control; y mi seguimiento, el oncológico, es una mamografía anual, que además la sepa ver el mastólogo y quien la informa, porque yo no soy Dios; el examen físico, que pocos médicos lo hacen; y algún estudio complementario, toda vez que el examen físico o la narración de la paciente o el interrogatorio, me produzca duda sobre la necesidad de algún otro estudio adicional. Si toma tamoxifeno y tiene útero, le queda además el control por el famoso porcentaje de pacientes (que además en todos los diarios ha salido) de carcinoma de endometrio inducido por el tamoxifeno, que en definitiva cuando uno lo contrabalancea con el tamoxifeno, no es tal. Un examen ginecológico, descarto el Papanicolaou y la colposcopia, que eso ya no me corresponde a mí como oncóloga, sino probablemente a la paciente concientizada y al ginecólogo que tiene como médico de cabecera. Pero nada más, ni el marcador, ni el análisis de rutina cada mes, ni el K ciento no sé cuanto, ni la placa de tórax. Aquellas que hayan hecho antraciclina, periódicamente un examen cardiológico eventual, por la famosa cardiotoxicidad, la cual en algunas pacientes he visto comprometida posteriormente. Ésa es mi postura y no cambió desde el año pasado y el anterior hasta ahora.

Dr. Gil Deza: Nosotros coincidimos que la

base está en el examen clínico. Hacemos una mamografía anual, la primera la hacemos a los 6 meses de realizada la cirugía conservadora. La placa de tórax anual forma parte de la rutina. Un laboratorio anual. En las pacientes estadio III agregamos una ecografía abdominal anual. De todas maneras reconocemos que la entidad "paciente asintomática" es casi un oxímoron; es decir, es una paradoja lingüística. Entonces, paciente asintomática es una entelequia que uno en el consultorio casi no la ve.

Dra. Jovtis: No, no es así.

Dr. Gil Deza: No existe.

Dr. Núñez De Pierro: Podría reformularlo. Hablemos de aquella paciente polisintomática habitual.

Dra. Jovtis: Perdónenme, pero esto es inadmisibile; porque si ésta fuera una Mesa de cáncer de testículo... Ustedes lo que están queriendo decir, es que la mujer tiene síntomas de todo tipo, no lo acepto de ninguna manera.

Dr. Núñez De Pierro: Perdón Dra. Jovtis, no fue de ninguna forma ésa la intención.

Dr. Gil Deza: Yo aquí me comprometí a decir la verdad, sólo la verdad y nada más que la verdad.

Dra. Jovtis: La rectificación la quiero aquí, ¿esto lo están grabando? La quiero acá y ahora, no después, un *e-mail* mañana, no.

Dr. Núñez De Pierro: Porque esto también se discute en cada Mesa en que se habla del seguimiento clínico de paciente asintomática, advirtiendo que, como manifestaba el Dr. Gil Deza, el o la paciente de la edad media de cáncer de mama son difícilmente sanos, puros, asintomáticos, vírgenes, de todo dolor. Como el famoso chiste de que si a uno no le duele algo al desper-

tarse, y tener más de 50 años, está muerto. A lo que uno se refería para salvar ese escollo semántico, de "con toda la polisintomatología" habitual propia de la edad; es decir, el examen clínico, que mencionaba la Doctora, tiene que poder discriminar la señora que viene y dice: "Usted sabe, ayer me dolía la espalda", o el señor con cáncer de pulmón que dice: "Ayer me dolía la espalda", de la señora o el señor que dicen: "Tengo un dolor que no me deja mover". A eso me refería para salvar el escollo semántico, que si no nos permite, efectivamente, a través de la paradoja que planteaba el Dr. Gil Deza, sortear la valla.

Dr. Gil Deza: La experiencia en consultorio es muy clara, las señoras dicen, ayer me dolía la espalda; y en el caso del cáncer de pulmón la señora dice, ayer le dolía la espalda.

Dra. Jovtis: Lo que ninguno de los dos dijo, es que la señora que dice, ayer me dolió la espalda, hay que sacarle la ropa y hay que puño-percutirla para ver si le duele.

Dr. Gil Deza: En aquella paciente en la cual no hay evidencias clínicas de enfermedad en diseminación, sólo me limito a ese sector.

Dr. Núñez De Pierro: Quiere decir entonces que ambos coinciden, en que no habiendo clínica, no piden estudios complementarios adicionales. Queda esto definitivamente aclarado, porque creo que uno de los objetivos es de que en algún momento esto quede escrito; escrito como un consenso, en acuerdo de todos aquellos que deben opinar sobre el tema a nivel académico, incluidas todas las sociedades de oncólogos clínicos, de mastólogos. Tal vez con la suerte, como lo tiene ASCO, como lo tienen otras entidades. Creo que es una deuda que tenemos.

Dr. Bernabó: Estoy totalmente de acuerdo con eso. Quería preguntarles si ustedes hacen algún tipo de estudio de extensión al inicio de la quimioterapia.

Dr. Gil Deza: Depende del estadio. En las pacientes estadio III, solicitamos centellograma óseo de inicio; porque un 25% de ellas ya tienen enfermedad diseminada asintomática que cambiaría mi conducta terapéutica; en las otras no.

Dra. Jovtis: Estoy de acuerdo; hacemos lo mismo.

Dr. Núñez De Pierro: Respecto a otro tema en particular. Como oncólogos clínicos, ¿han visto ustedes de alguna manera modificados sus tiempos, estrategias o facultades de actuar, por un tema tan actual como es las reconstrucciones inmediatas?

Dr. Gil Deza: No, al contrario. Así como la cirugía conservadora es un hito, en toda paciente en la cual debe hacerse una mastectomía, en principio debería indicarse una reconstrucción, en la medida de lo posible, inmediata.

Dr. Núñez De Pierro: Quiere decir que no encuentra ninguna objeción, desde su ángulo, que interfiera con su tarea.

Dra. Jovtis: Yo tengo mis dudas; o sea, uno no puede negarse al avance de nada. La gente de mi generación conoció la radio a galena, el teléfono negro, no sabía lo que era un celular y mucho menos una computadora; con el tiempo lo aprendimos. Yo nací con la mastectomía radical y ya bastante me costó entender lo que era una cirugía conservadora. En mi hospital empezaron haciendo cirugía conservadora con tumores de hasta 5 cm, después bajaron a 4 cm, después bajaron a 3 cm. Ahora están con la relación entre volumen mamario y volumen tumoral, cosa que me parece adecuada; entonces hicieron sus propios números y vieron las recaídas locales. A mí en lo personal no me interfiere de que haya una reconstrucción para la terapéutica que debo instituir. Lo que sí me pone mal o de alguna manera me predispone mal, es ver que esas reconstrucciones no son las de Ivo Pitanguy. A

veces uno no sabe si es mejor el remedio que la enfermedad. Reconozco que la paciente, desde el punto de vista psicológico, se encuentra mucho más abismada sin mama que con mama, pero todo depende del nivel cultural de la paciente, de la edad de la paciente, de la pareja o no pareja que tenga, de la exigencia o no exigencia de su trabajo, etc. No es lo mismo una modelo, que usa su cuerpo, que un ama de casa, cuyo marido para el día de su cumpleaños le agranda la cocina.

Dr. Gil Deza: Un santo.

Dra. Jovtis: Nadie lo entendió, ¿lo vuelvo a repetir? Porque los maridos suelen hacerle ese regalo para el día del cumpleaños o de la madre. Entonces, vuelvo al tema. Me cuesta todavía ver algunos resultados que son peores, como decía recién, que la propia enfermedad. De todas maneras, si su pregunta concreta es, para el inicio del tratamiento, no me interfiere una reconstrucción inmediata. Lo que siempre me queda la duda, es si con esa reconstrucción inmediata mi examen físico posterior me permitirá descubrir una recaída local, con la misma facilidad con que uno podía descubrir una recaída en piel o sobre cicatriz, cuando tenía una cirugía de amputación. Pero eso ya no es mi tema, sino es tema del mastólogo y entonces confío en el mastólogo.

Dr. Núñez De Pierro: ¿Qué esperan hoy, tantos años después, de la estrategia o los esquemas de neoadyuvancia o de quimioterapia primaria?

Dra. Jovtis: Es que no es lo mismo una cosa que otra.

Dr. Núñez De Pierro: No, pero últimamente se ha mezclado tanto, que por eso les digo que si quieren lo distinguen y si no, los mezclan, como vienen mezclados prolijamente la mayoría de los últimos trabajos. ¿Qué esperan ustedes de

la quimioterapia de inducción en el día de hoy?

Dra. Jovtis: Yo quiero hacer una diferencia. La quimioterapia primaria es aquella quimioterapia que uno emplea en una paciente que es de inicio operable. Si la paciente soy yo y me ofrecen quimioterapia primaria para reducir el tumor, y si vivo en París, para ni siquiera operarme, digo no; voy a la cirugía que me ha demostrado altas tasas de curación (hablo de tumores pequeños, por eso hablo de tumores inicialmente operables). Ésa sería la quimioterapia, en mi concepto, primaria. La quimioterapia neoadyuvante es otra historia, es la paciente que viene con un estadio avanzado de su enfermedad y donde la cirugía en ese momento no tiene el rol. Donde nosotros, los radioterapeutas y oncólogos clínicos podemos ayudar a la paciente a hacer una cirugía ulterior. Es más, han cambiado las cifras de las pacientes con estadio IIIb desde la época en que nosotros al principio hacíamos (por lo menos yo) quimioterapia, a las actuales. Hoy en día en mi Servicio hay pacientes que están con estadio IIIb tratadas con neoadyuvancia, cirugía de amputación en IIIb o inflamatorio y radioterapia posoperatoria y hormonoterapia, si cabe, y llevan 4 y 5 años o más de evolución, con un intervalo libre de enfermedad o por lo menos, asintomáticas, esto antes no se veía; es decir, la neoadyuvancia creo que para los estadios avanzados ha permitido a las mujeres vivir mejor (no sé si más) con un intervalo libre de enfermedad superior al que tenían hace 20 años atrás. Sobre la primaria tengo mis reservas, porque son pacientes con estadio I o estadio II, a las cuales de entrada las puedo operar y luego ofrecerles todo el resto de la terapéutica, son dos cosas diferentes.

Dr. Gil Deza: Voy a tomar este último punto que dejó la Dra. Jovtis. Hay tres principios que creo que uno no debe olvidar. Primero, que un tratamiento local correcto no impacta en la supervivencia de la paciente. Esto es, el único tratamiento local que puede impactar en la supervi-

vencia de la paciente, es el incorrecto; cualquier tratamiento local correcto no impacta en la sobrevivencia. Segundo, a lo único a lo que no hay resistencia demostrada de los tumores, es al bisturí. Tercero, no es lo mismo cortar por tejido sano que pasar por donde había tumor y respondió. Por lo tanto, la primer crítica a la quimioterapia primaria es la subestadificación, aunque eso me parece que es un término inadecuado. Ergo, dígame por donde va a pasar el bisturí, primero, y yo le voy a decir lo que pienso. Entonces, yo voy a decir, voy a pasar el bisturí por acá, independientemente de la respuesta que obtenga; a menos que progrese, el bisturí lo voy a pasar por acá. El objetivo con que yo hago quimioterapia primaria es para pasar el bisturí por acá, más fácil y hacerle un tratamiento que indefectiblemente la paciente va a recibir, ¿qué le parece? Me parece bien. ¿Qué cree que es?, es indiferente. Ahora, si usted me dice, yo pasaría el bisturí por acá, pero si obtengo remisión completa lo paso por acá. Yo le voy a decir, está bien, va a tener tres veces más recurrencia. ¿Por qué?, porque está demostrado que la remisión completa patológica con quimioterapia es bajísima. Entonces, lo que vamos a hacer es pasar por un tejido que estaba infiltrado. Por qué no se queda tranquilo cuando le dicen que los márgenes por los que pasó están comprometidos por tumor, y se queda tranquilo cuando corta por márgenes que estaban comprometidos por tumor y que la quimioterapia hoy dejó aparentemente sin tumor. A mí me genera la misma inquietud que alguien pase por tumor o alguien pase por donde hubo tumor. Ahora, no hay evidencia que eso impacte en la sobrevivencia, de tal manera que como estrategia conservadora hablando con la paciente, tampoco me parece incorrecto encararlo.

Dra. Jovtis: ¿En un nivel I y II?

Dr. Gil Deza: No, en realidad en un nivel II.

Dr. Núñez De Pierro: Me da la impresión de que ambos han coincidido, aunque no se dieron

cuenta. En ambos casos están hablando de la paciente a la cual el tratamiento quimioterápico le mejora sensiblemente y necesariamente la situación quirúrgica. Mientras que por la respuesta negativa del Dr. Gil Deza y la pregunta de la Dra. Jovtis, creo que ambos coinciden en que si la paciente era un estadio I, tumor de 2,0 a 2,5 cm, hoy están muy prolijamente incluidos en todos los trabajos de actualización rotulados como quimioterapia neoadyuvante.

Dr. Gil Deza: Me parece absurdo.

Dr. Núñez De Pierro: Desde hace años; tanto es así, que se hace difícil separar la paja del trigo. Revisen la literatura y van a ver. En cambio, ambos descreen que esto sea una estrategia adecuada para el manejo de estas pacientes, que es lo que la Dra. Jovtis muy bien definió, como verdadero, original, concepto de quimioterapia primaria.

Señores, están a su disposición los dos colegas para un par de preguntas.

Pregunta de asistente: Sobre este mismo último tema, quería saber si es lícito o si se lo propone a la paciente, o lo aceptan de parte de ella, el hecho de hacer una quimioterapia de inducción a fin de que reduzca el tamaño tumoral y pueda entrar en un protocolo de cirugía conservadora; cuando el tumor inicialmente no entraría en un protocolo de cirugía conservadora.

Dr. Gil Deza: Ciertamente, si los márgenes por los que va a pasar son diferentes. Porque la clave está en que, no se olvide que para algunos cirugía conservadora es tumorectomía, para otros cirugía conservadora sigue siendo cuadrantectomía; es decir, a veces los márgenes no se modifican. Si los márgenes no se modifican, pero sí se facilitan, si uno dice, mire yo creo que el margen es 1 cm y el tumor tiene en estos momentos 4 cm; yo le voy a decir, creo que el margen es una célula. Ahora, si a usted como cirujano

no lo deja más tranquilo bajar de 4 cm a 3 cm, pero el margen por el que va a pasar sigue siendo 5 cm, yo le digo, no hagamos quimioterapia.

Si usted me dice, tiene 5 cm y yo voy a pasar por 4 cm; yo le digo, si la paciente está de acuerdo lo hacemos, pero debe esperar tres veces más recurrencia.

Pregunta de asistente: ¿Sería lícito hacer cirugía conservadora con el tumor inicial, independientemente del tamaño?

Dra. Jovtis: Yo voy a ayudarlo al Doctor a esclarecer sus ideas. El TNM es clínico y el TNM no cambia más allá de lo que usted haga con quimioterapia; es decir, si entra por esa puerta una paciente con un tumor de 5 cm de diámetro, medido por usted y con el medidor de tumores, usted decide junto con la paciente hacerle quimioterapia. Mamográficamente, por palpación y con el medidor de tumores, el tumor se achica a 2,5 cm, pero el T de la paciente siguió siendo de 5 cm de tamaño para usted y para el cirujano. Por lo tanto, el límite que tiene que darle de margen de seguridad es de 5 más 1 cm, pero nunca de 2,5 más 0,5 cm; porque sino va a pasar lo que dice el Dr Gil Deza. Así que no me parece una buena recomendación para la paciente hacer quimioterapia, achicar su tumor, llevarla a una cirugía conservadora en caso de una mama pequeña, porque a la corta o a la larga sus resultados van a ser pésimos. Va a terminar con la mastectomía, porque va a recaer localmente; no le va a quedar mama para poder seguir haciendo nodulectomía o cuadrantectomía (verdadera cuadrantectomía, no tumorectomía). Ustedes saben muy bien, o por lo menos se lo decimos, que la recaída local se lleva de la mano de la diseminación, que ése es otro concepto que también hay que tener en cuenta. Pero fundamental, el TNM de la mama, el clínico, no varía más allá de quimioterapia y de la radioterapia que usted pueda hacer con criterio adyuvante, de inducción, primario o como usted quiera. ¿Entiende?, 5 cm en-

tró por la puerta y 5 cm es el tumor a resear y aún más, aunque se haya reducido o desaparecido clínicamente.

Dr. Gago: O sea, que ustedes contraindican la quimioterapia primaria, a la luz de los conocimientos actuales.

Dr. Gil Deza: Si el objetivo de la terapia inicial era lograr una cirugía conservadora y esta es factible antes de la quimioterapia, yo la contraindico.

Dra. Jovtis: Yo también.

Dr. Gago: No, salvo los *trials*, que bien dice el Dr. Núñez De Pierro, hay trabajos con 2,5 cm o con 3,0 cm, que usted dice, esta enferma iba a tratamiento conservador sin quimioterapia primaria; vemos la enferma *borderline*.

Dr. Gil Deza: La enferma *borderline* es ésta, Dr. Gago. Usted no puede hacerle una cirugía conservadora de inicio, y le quiere hacer qui-

mioterapia para hacerle una cirugía cuyos márgenes van a pasar por tumor.

Dr. Gago: Sí.

Dr. Gil Deza: ¿La paciente qué quiere hacer?

Dr. Gago: La paciente dice, trate por todos los medios de mantenerme la mama.

Dr. Gil Deza: Entonces hágalo, a sabiendas que va a tener más complicaciones.

Dr. Gago: Mayor recurrencia local. Ahora esas recurrencias locales, ¿van a afectar la sobrevida libre?

Dr. Gil Deza: Probablemente, hasta ahora no hay evidencia de eso. Pero ciertamente la paciente tiene que saber que estamos forzando una indicación de conservación mamaria.

Dr. Núñez De Pierro: Les agradezco enormemente a todos, muchísimas gracias.