

El Cuadro 53 muestra las consideraciones finales de este punto que son:

- Pacientes pre- y posmenopáusicas con receptores hormonales negativos, todas deberían recibir quimioterapia. Éstas son ya las preguntas del consenso.
- Pacientes con ganglios negativos, no se debería indicar taxanos.
- Pacientes con ganglios positivos y receptores hormonales negativos, recomendación de la mayoría, taxanos.
- Pacientes con ganglios positivos y receptores hormonales positivos, la mayoría no indicaría taxanos.

Beneficio absoluto en supervivencia global a 5 años con taxanos (ya lo hemos mencionado), el INT 0148: 3%, el NSABP B-28: 0%, el PACS 01: 4%, y el BICRG 001: 7%. En pacientes con ganglios negativos y receptores positivos, antraciclinas 4 ciclos. En pacientes con ganglios positivos y receptores positivos, antraciclinas o tratamiento 6 ciclos. El estado menopáusico no condiciona el número de ciclos con antraciclinas (Cuadro 54). Muchas gracias.

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Como habíamos anticipado, retomamos, para cerrar, los aspectos del tratamiento sistémico con lo relativo a endocrinoterapia. Esto está distribuido en los siguientes capítulos: en primer lugar, algunas consideraciones respecto a una revalorización del concepto de enfermedad hormono-respondedora; luego, las nuevas estrategias en endocrinoterapia referidas a los inhibidores de aromatasa; finalmente, algo de supresión ovárica, que veremos de qué manera lo agilizamos (en la medida que está superpuesto parcialmente con lo que acaba de exponer la Dra. Vico) y cerramos con las categorías.

Endocrinoterapia, un panel de expertos realmente muy representativo, muchos nombres que

CONSIDERACIONES DE ST. GALLEN 2005 RELACIONADAS A QUIMIOTERAPIA
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes pre- y posmenopáusicas con receptores hormonales negativos todas deberían recibir quimioterapia. • En pacientes con ganglios negativos no se debería indicar taxanos. • En pacientes con ganglios positivos y receptores hormonales negativos. Recomendación de la mayoría: taxanos. • En pacientes con ganglios positivos y receptores hormonales positivos. La mayoría no indicaría taxanos.

Cuadro 53

BENEFICIO ABSOLUTO EN SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS CON TAXANOS	
INT 0148: 3%	PACS 01: 4%
NSABP B-28: 0%	BICRG: 7%
<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con ganglios negativos y RE positivos: antraciclinas 4 ciclos. • En pacientes con ganglios positivos y RE positivos: 6 ciclos. • El estado menopáusico no condiciona el número de ciclos con antraciclinas. 	

Cuadro 54

Presidentes	
Goldhirsch A (Suiza) - Glick J (EE.UU.)	
Expertos	
Albain K (EE.UU.)	Jakesz R (Austria)
Bergh J (Suecia)	Jassem J (Polonia)
Castiglione M (Suiza)	Kaufmann M (Alemania)
Coates A (Australia)	Martin M (España)
Costa A (Italia)	Mauriac L (Francia)
Cuzick J (Reino Unido)	Morrow M (EE.UU.)
Davidson N (EE.UU.)	Mouridsen H (Dinamarca)
Forbes J (Australia)	Namer M (Francia)
Gelber R (EE.UU.)	Pritchard K (Canadá)
Goss R (Canadá)	Thürlimann B (Suiza)
Harris J (EE.UU.)	Viale G (Italia)
Howell A (R. Unido)	Wallgren A (Suecia)
Ingle J (EE.UU.)	Woods W (EE.UU.)

Cuadro 55

podríamos reconocer con facilidad (Cuadro 55). Trató aspectos a los cuales (como dijimos al principio) no vamos a hacer referencia. En primer lugar un acuerdo prácticamente unánime, que el cáncer de mama constituye, al menos, dos enfermedades, el cáncer hormono-responder y el cáncer hormono-independiente. Estamos hablando con casi absoluta certeza de dos entidades nosológicas totalmente distintas.

En el Cuadro 56 se observa que se lo consideró un factor absolutamente determinante, tanto para la paciente con ganglios negativos como con ganglios positivos.

Vista la importancia de este criterio, era lógico asumir algunas otras cuestiones (Cuadro 57). Por ejemplo, ¿los receptores hormonales son un elemento suficiente para definir que una paciente es portadora de enfermedad hormono-respondera? Si los receptores son positivos, la enorme mayoría de los actuantes opina que sí; y si los receptores son negativos, todos opinan que sí. Lo cual hace, como desde hace años venimos manejando, la inutilidad de implementar cualquier esquema de hormonoterapia en pacientes con receptores negativos. Los más viejos recordamos, cuando en los comienzos, que se hablaba de un 8% a 10% de pacientes responderas, con RH(-), producto de subestimaciones o de malas estimaciones de los receptores hormonales. Ahora bien, más allá de positivo o negativo, el nivel de los receptores hormonales (supongamos en términos de porcentajes de 10 a 100), ¿es influyente? Todos estamos seguros que a mayor riqueza de receptores, mayor factor de predicción y de pronóstico, con algunos subgrupos particulares que mencionó la Dra. Vico. También tenemos muy claro que hay condiciones absolutamente inciertas dentro de las enfermedades caracterizadas como hormono-responderas respecto a su respuesta.

Cerrando este tipo de generalidades, la pregunta fue si ninguno de los siguientes factores

HORMONO-RESPONDEDORA
La condición de enfermedad hormono-respondera (EHR) es un factor principal en cáncer de mama, tanto para ganglios negativos como para ganglios positivos.
Consenso 97%

Cuadro 56

HORMONO-RESPONDEDORA
<ul style="list-style-type: none"> Los RH permite definirla. Si RH(+), 90%; si RH(-), 100%.
<ul style="list-style-type: none"> El nivel de RH es influyente. Consenso de 100%.
<ul style="list-style-type: none"> Hay condiciones inciertas. Consenso de 96%.

Cuadro 57

HORMONO-RESPONDEDORA
Ninguno de los siguientes factores influyen en la respuesta:
<ul style="list-style-type: none"> Edad de la paciente 79% Ganglios positivos 79% Factores de proliferación 61% HER-2/neu sobreexpresado 47%

Cuadro 58

influyen en la respuesta al tratamiento hormonal de una enfermedad o de un cáncer efectivamente caracterizado como hormono-responder. El Cuadro 58 muestra los porcentajes de aceptación; después vamos a hablar del HER-2/neu. La edad de la paciente es indiferente, si es joven o es añosa; si es hormono-respondera, es hormono-respondera en las condiciones que marca su perfil biológico. Los ganglios positivos son indiferentes, no va a responder mejor (de ninguna manera) la paciente receptor negativo o la paciente receptor positivo. Los factores de proliferación son indiferentes. La única duda es sobre la sobreexpresión del HER-2/neu. Algo adelantamos cuando hicimos la síntesis de la conferencia de Kent Osborne, cómo el HER-2/neu puede ser una consecuencia de una incompleta trans-

cripción de los receptores. ¿Se acuerdan cuando hablamos de los receptores de progesterona?, que dijimos que las pacientes con tumores receptores de progesterona negativos y estradiol positivo, correlacionan habitualmente con sobre-expresión del HER-2/neu; lo cual parece más un efecto que una causa.

Terapéutica endocrina, ¿cuál es el estado actual? Les explico cómo está estructurado lo que vamos a ver. Hubo una presentación de dos estudios de gran envergadura. El cierre del análisis postratamiento de ATAC, que ya había sido adelantado en San Antonio, en diciembre de 2004; y la presentación por primera vez de un estudio muy esperado, por su envergadura y sus características, que es el BIG 1-98. De ellos vamos a ver una selección de los rasgos más importantes, porque naturalmente las exposiciones fueron muy largas. Luego vamos a ver sobre las estrategias que hacen a la utilización actual de los inhibidores de aromatasa, en cuanto a las estrategias de *switch* y de adyuvancia prolongada y lo que les decía de supresión ovárica.

Respecto a la terapéutica actual, en Saint Gallen 2003 éstas fueron cosas que quedaron concretadas: tamoxifeno seguía siendo el *gold standard* de la endocrinoterapia, tanto en el conjunto de pre- como en el de posmenopáusicas, a las dosis y tiempo observados en el Cuadro 59. Los inhibidores de aromatasa estaban indicados, para el año 2003, en posmenopáusicas, ante contraindicación a tamoxifeno o presunción de resistencia a tamoxifeno.

Cómo habrán variado las cosas, que (sin entrar en detalles) en Saint Gallen 2005 el 78% de los expertos del panel de opinión, consideraron que las posmenopáusicas con cáncer de mama inicial, deberían recibir un inhibidor de aromatasa (Cuadro 60). De ser una terapéutica de alternativa, a tener la consideración de que conceptualmente hablando y dejando de lado los factores operativos, más de los tres cuartos opi-

ST. GALLEN 2003
<p>Tamoxifeno 20 mg/día por 5 años.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigue siendo el <i>gold standard</i> en pre- y posmenopáusicas. • Los inhibidores de aromatasa están indicados en posmenopáusicas, ante contraindicación o presunción de resistencia a tamoxifeno.

Cuadro 59

ST. GALLEN 2005
<p>El 78% de los expertos del panel de consenso opinaron que las posmenopáusicas con cáncer de mama inicial, deberían recibir inhibidores de aromatasa.</p>

Cuadro 60

INHIBIDORES DE AROMATASA (IA)	
Síntesis de estrategias y estudios	
IA de inicio	ATAC • BIG 1-98
<i>Switch</i> TAM - IA	IES 031
	IBCSG 8 / ARNO 95 BIG 1-98
Adyuvancia extendida	MA-17

Cuadro 61

naron que se beneficiarían de recibir esta terapéutica.

Vamos entonces a analizar lo que pasó con los inhibidores de aromatasa en esta reunión de consenso. La síntesis de las estrategias y estudios con los inhibidores de aromatasa incluyen: aquellos que los abordan como terapéutica inicial, ATAC y el BIG 1-98, que les señalé; aquellos que los incluyen en estrategias de cambio a las que siguen a terapéutica inicial con tamoxifeno durante períodos reducidos (el estudio más grande, el IES 031; un estudio conjunto que suma más de 3.000 pacientes, hecho en Alemania; y parte del BIG 1-98); y luego el tema de la adyuvancia extendida, en el cual el inhibidor de aromatasa sigue al tamoxifeno, pero cuando éste ha sido administrado por el tiempo estándar (Cua-



Cuadro 62

dro 61). Como terapéutica inicial, les decía, los estudios ATAC y BIG 1-98, que fueron presentados en esta reunión, son absolutamente dominantes por su envergadura y, en particular, por lo maduro de los resultados.

¿Cuál es la base racional para decir que los inhibidores de la aromatasa deben utilizarse como terapéutica inicial? Todos los relatores recurrieron prácticamente al trabajo de Saphner de 1996, en el que evalúa en siete estudios (esta es la síntesis para evitar tantas curvas superpuestas) cómo se comportaba la aparición de recaídas en las pacientes con ganglios negativos y ganglios positivos; siendo muy claro al estudiar el perfil

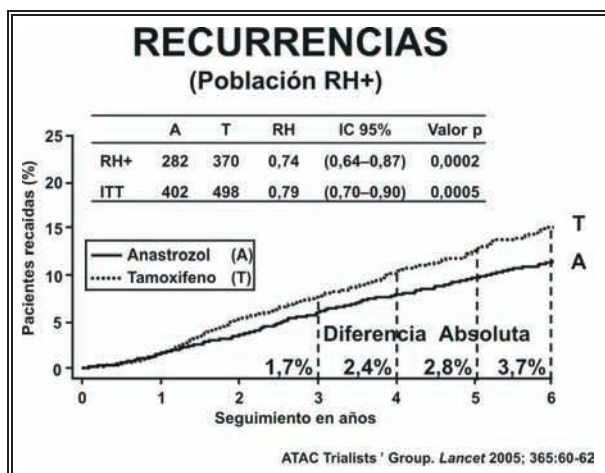
de las curvas, que la mayoría de las recaídas se producen dentro de los primeros 5 años de producido el tratamiento (Cuadro 62). Por ello, en consecuencia es lógico pensar que si ésta es la situación, el mejor tratamiento disponible debería tal vez usarse de inicio. "Best first" era el eslogan con que se implementó o se apoyó este criterio.

ATAC hizo su presentación, es el único estudio que tiene resultados maduros, puesto que tiene un seguimiento medio de 5 años y 8 meses y todas las pacientes prácticamente han completado el tratamiento. ¿Cuáles son los elementos más significativos de la presentación de ATAC? El Cuadro 63 muestra el diseño del estudio. Pero acá hay una observación del diseño (ustedes lo conocen), anastrozol o tamoxifeno 5 años. Las características de la población son: 64 años de edad media, 84% receptor positivo, tumores pequeños en la mayoría de los casos, y axila negativa.

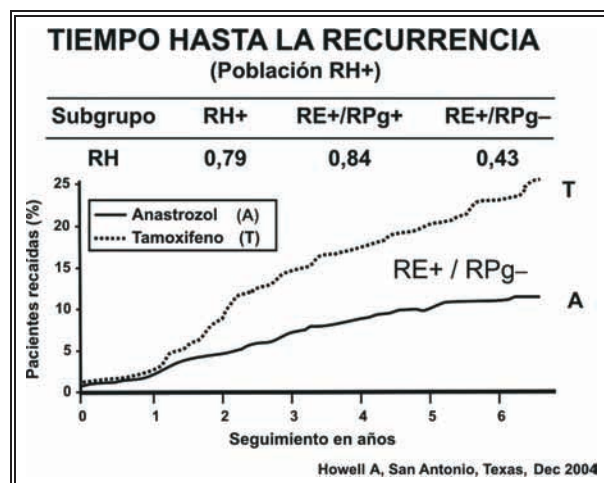
Curva de acumulación de recurrencia en la cual se ve cómo en la medida que fueron transcurriendo los años, el anastrozol (que es la curva de abajo; piensen que ésta es una curva de acumulación, por lo tanto, cuanto más abajo mejor) fue abriendo su diferencia con el tamoxifeno hasta llegar en este punto a esta tasa de riesgo

ATAC		
9.366 posmenopáusicas con cáncer de mama invasor. Edad media 64 años • 84% receptor positivo • 61% axila negativa • 64% con tumores ≤2 cm		
Cirugía ± radioterapia ± quimioterapia	Randomizar 1:1:1	Anastrozol 1 mg/día por 5 años
		Tamoxifeno 20 mg/día por 5 años
		Ambos: discontinuada
Objetivos primarios: • Sobrevida libre de enfermedad. • Seguridad/tolerancia.	Objetivos secundarios: • Incidencia de cáncer contralateral. • Tiempo hasta recurrencia a distancia. • Sobrevida global. • Tiempo hasta la muerte por cáncer de mama.	

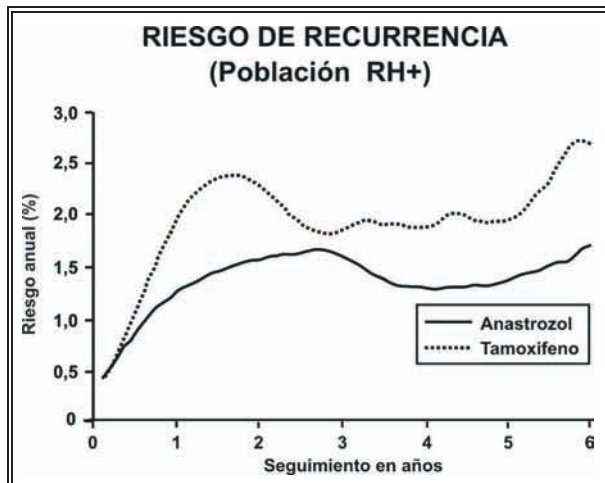
Cuadro 63



Cuadro 64



Cuadro 66



Cuadro 65

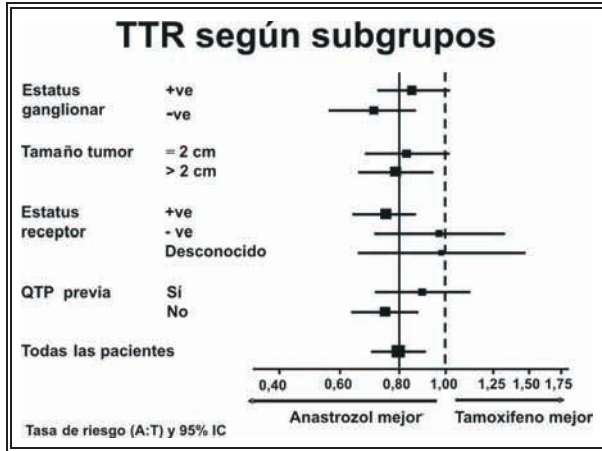
para la población positiva con este valor de "p" (Cuadro 64). Pero lo más importante está en un 3,7% de beneficio absoluto (luego en la síntesis que vamos a hacer, hacemos hincapié en ello), que es el que le interesa a la paciente, no el beneficio relativo, que habitualmente tiene dos dígitos (30%, 50% o 60%).

Como en las curvas para riesgos de recurrencia, se ve además que, efectivamente, el inhibidor de la aromatasas genera la disminución de las recurrencias en el período más crítico de las mismas (se acuerdan el esquema de Saphner). La curva se aplana francamente (disculpen el ondu-

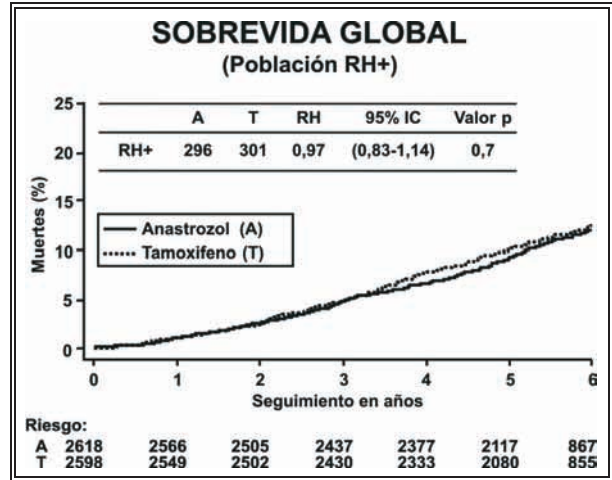
lado, pero es la reproducción de la curva hecha a mano con el *mouse*) dentro de los primeros años, correspondiéndose con la biología de la enfermedad o antagonismo adecuado con la biología de la enfermedad (Cuadro 65).

El tiempo hasta la recurrencia se amplía y hay muchas curvas de esto, pero yo he tomado en particular la que se observa en el Cuadro 66, para volver sobre el problema de Kent Osborne. Las curvas indican el tiempo hasta la recurrencia en las pacientes tratadas con anastrozol o tamoxifeno, en el subgrupo de receptores de estradiol positivos y progesterona negativos. Fíjense la tasa de riesgo, menos de la mitad. El nicho, RE+/RPg- es electivo para el inhibidor de aromatasas; ya explicamos por qué. Como ATAC lo demuestra, la amplitud entre los dos grupos, no se reproduce en ninguno de los otros subgrupos.

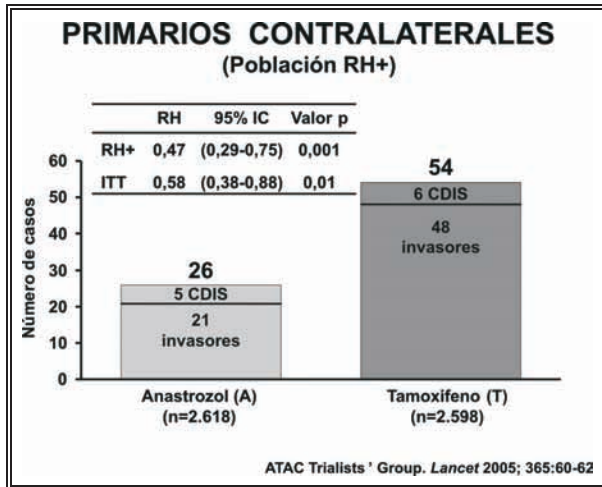
Hay un gráfico que siempre hace falta ver, para ver si hay grupos que están especialmente beneficiados o fuera del beneficio. En este caso vemos cómo el carácter negativo de los receptores afecta la endocrinoterapia, esto lo sabemos, pero cómo luego en lo demás, en términos generales, el inhibidor con algunas cosas que no son significativas, otras que sí, tiene ventajas sobre el tamoxifeno (Cuadro 67).



Cuadro 67



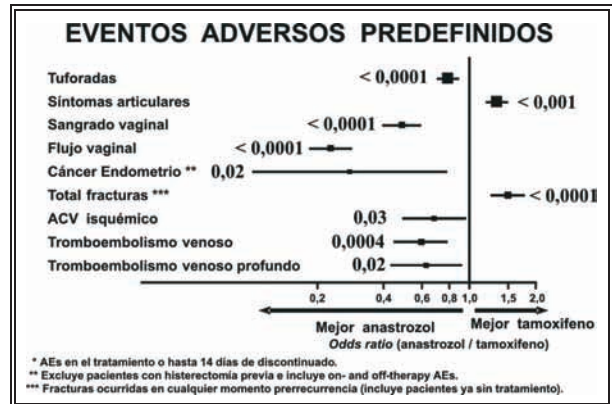
Cuadro 69



Cuadro 68

En cuanto a la prevención de cánceres contralaterales, ahora ya con un largo tiempo de seguimiento, se verificó (esto no lo pudo hacer por razones de tiempo desde 1998) que no solamente tiene mayor eficacia terapéutica, sino mayor carácter preventivo. Observen los cánceres invasores, 21 contra 48 cánceres, y en cambio ninguna diferencia entre los cánceres no invasores (Cuadro 68).

En cambio, en la sobrevida los inhibidores de aromatasa, hoy por hoy, no han proporcionado nada (Cuadro 69). Conversábamos con el Dr. Reinaldo Chacón en Mendoza, donde compartimos una Mesa, que si hoy tuviéramos dife-



Cuadro 70

rencia en la sobrevida, estas drogas eran mágicas, porque son pacientes (por eso les recalqué las condiciones de inicio) con tumores pequeños, muchas de ellas con axila negativa, que no han tenido tiempo de morir, ni aun recayendo. Quiere decir que será necesario esperar un tiempo mayor para saber si realmente los inhibidores de aromatasa proporcionan o no ventajas en la sobrevida.

En cuanto a los eventos adversos, lo que cabía esperar, fracturas y síntomas osteoarticulares (ambos más que con tamoxifeno) y por supuesto, a favor del inhibidor, como también era lógico (Cuadro 70). El resumen de eficacia, nada en supervivencia y bien en todo lo demás (Cua-

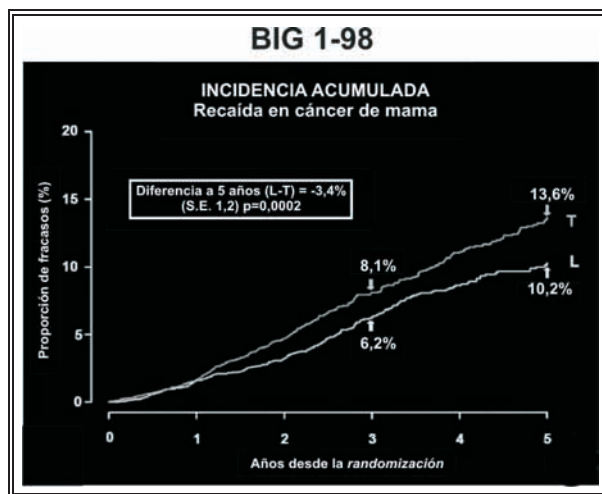
RESUMEN DE EFICACIA		
Población HR(+)		
Anastrozol comparado con tamoxifeno produjo una reducción significativa del riesgo de:		
Cualquier evento	17%	$p = 0,005$
Recaídas (todas)	26%	$p = 0,0002$
Recaídas a distancia	16%	$p = 0,04$
2º primario de mama	53%	$p = 0,001$
Supervivencia	NS	$p = 0,7$

Cuadro 71

dro 71).

¿Qué pasó con el BIG 1-98? El Dr. Beat Thürlimann de Suiza, hizo la presentación de los resultados preliminares del BIG 1-98, porque a diferencia de ATAC tiene un seguimiento menor. Para recordarles el BIG 1-98 con 8.000 pacientes (un protocolo muy grande), tiene cuatro ramas. La presentación de resultados involucra a las pacientes de la rama monodroga, tamoxifeno o letrozol, durante 5 años, y al subgrupo que lleva cumplidos 2 años de tamoxifeno y 2 años de letrozol, pero a ninguna de las ramas de *switch*. Estos resultados recién van a estar entre el 2005 y alrededor del 2007 (Cuadro 72).

¿Qué fue lo que se dijo del BIG 1-98? Para hacerlo similar y bien apareado con ATAC, el



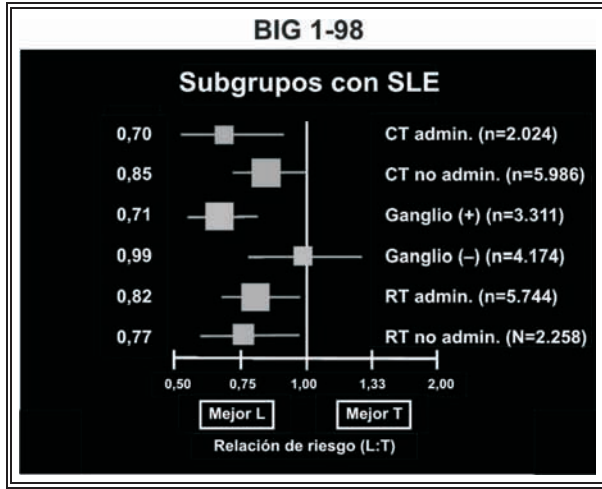
Cuadro 73

Cuadro 73 muestra la incidencia de recurrencias de recaídas. En la curva inferior se ve la ventaja del inhibidor con respecto al tamoxifeno, con una "p" muy significativa, pero éstas son estimadas a 5 años, porque el corte está hecho a 3 años, que es lo que lleva el protocolo. Son curvas actuariales.

Como también, muy similarmente a lo que pasaba con anastrozol, letrozol es superior a tamoxifeno en todos los subgrupos, excepto, por supuesto, en receptores negativos. Incluso el gráfico mostrado en el Cuadro 74, es mejor (por así

BIG 1-98		
8.028 posmenopáusicas con cáncer de mama invasor. Edad media 61 años • 63% con tumores ≤ 2 cm • 96% RH(+) • 59% axila negativa 25% quimioterapia • 72% radioterapia • 43% mastectomía		
Randomizar 1:1:1:1	A	Tamoxifeno 20 mg/día \times 5 años
	B	Letrozol 2,5 mg/día \times 5 años
	C	Tamoxifeno \times 2 años Letrozol \times 3 años
	D	Letrozol \times 2 años Tamoxifeno \times 3 años
Opción 2 brazos (A y B), 1.835 pacientes, desde marzo de 1998 a marzo de 2000. Opción 4 brazos, 6.193 pacientes, desde septiembre de 1999 a mayo de 2003. Análisis primario básico • Seguimiento medio 25,8 meses.		

Cuadro 72



Cuadro 74



Cuadro 75

expresarlo) que el de ATAC, aunque el tiempo es menor. Fíjense que casi ninguna alcanza la raya de unidad.

Como para todos los objetivos previstos para el estudio, tanto para el porcentaje de pacientes libres de enfermedad, para supervivencia global, pacientes con recaída a distancia, libres de enfermedad a distancia, como para segundos primarios, etc., el inhibidor de aromatasa ha resultado superior. Observen que en el gráfico la supervivencia cruza la unidad adelantando ya que no hay significación, tal como ocurrió en ATAC respecto a la supervivencia (Cuadro 75).

En los eventos adversos, lo mismo que cabía esperar, una mayor tasa de fracturas, una menor

tasa de cáncer de endometrio no significativa (porque con el corto tiempo transcurrido no había posibilidad de que el tamoxifeno generara tantos cánceres de endometrio), el tromboembolismo y de otros accidentes cardiovasculares; aquí alguna diferencia que luego comentaremos (Cuadro 76).

Si unificamos en una síntesis estos dos protocolos, la reducción absoluta de las recaídas es -3,7% en ATAC y -3,4 en BIG proyectada a 60 meses (-2,6% en los 26 meses que son motivo del análisis actual); lo cual significa, y esto es importante para la práctica clínica, que con estos guarismos uno debe asumir que va a tratar 27 a 29 pacientes con inhibidores de aromatasa para lograr el beneficio en 1 paciente. Es decir,

EVENTOS ADVERSOS PREDEFINIDOS				
	Letrozol	Tamoxifeno	(L:T)	
			Odds ratio	Valor p
Pacientes	3.965	3.984		
Pacientes con fracturas	228 (5,8%)	162 (4,1%)	1,44	0,0006
Cáncer invasor de endometrio	6 (0,2%)	15 (0,4%)	0,40	0,078
Tromboembolismo (g 3-5)	30 (0,8%)	79 (2,0%)		
Otros accidentes cardiovasculares (g 3-5)	189 (4,8%)	143 (3,6%)		

Cuadro 76

de este beneficio absoluto se deduce esto, y el tiempo hasta la recaída a distancia es de $-2,0\%$ y $-2,4\%$, lo cual significa 50 y 47 pacientes a tratar para tener el beneficio que se expresa en estos porcentajes y en su "p" (Cuadro 77).

Si seguimos en cuanto a sobrevida global, ninguna significación en ATAC con datos maduros y ninguna significación en el BIG 1-98, con los 26 meses que llevan (ni con la proyección) (Cuadro 78).

En cuanto a fracturas, en el Cuadro 79 se observan las tasas, $3,3\%$ en casi 6 años y $1,4\%$ en más de 2 años; en cánceres anastrozol ya mostró las diferencias, seguramente las va a mostrar el letrozol. Hay un tema que quedó boyando con bastante sorpresa y es que en el BIG 1-98 apareció una tasa de eventos cardiovasculares no tromboembólicos mayor que con tamoxifeno. Probablemente la mayor supresión de estrógeno que letrozol logra respecto al anastrozol (99% vs. 97%), sea la responsable (y veremos qué pasa en el tiempo) de esta mayor tasa de eventos cardiovasculares, que habrá que observar si tiene un impacto sanitario y debe ser considerada.

Dijimos que dejando las estrategias de inicio, podíamos pasar a las estrategias de cambio. Como los tres inhibidores de aromatasa se utilizaron, aparece exemestane, aparece anastrozol y el BIG 1-98 en el 2007 va a proveer las cifras de letrozol. ¿Cuáles son las bases racionales para promover estos esquemas?, que desde ya les adelanto que son los que parecen atraer más a los que ejecutamos la medicación. Sabemos, y ya lo dijimos, que un gran número de pacientes recaen dentro de los primeros 5 años. Por ende, podemos asumir que en ese plazo puede o debe aparecer resistencia al tamoxifeno, más allá de otros factores. Tal vez debido a reestructuraciones en el receptor, que hacen que el tamoxifeno pueda incluso no solamente dejar de actuar, sino transformarse en un agonista de estrógeno. Los eventos adversos de tamoxifeno,

ATAC • BIG 1-98		
SÍNTESIS COMPARATIVA		
	ATAC	BIG 1-98
	68 meses	Proyectado a 60 meses
Reducción absoluta de riesgo de recaídas	$-3,7\%$ $p=0,0002$	$-3,4\%$ $p=0,0002$
NNT	27 pacientes	29 pacientes
Tiempo de recaída a distancia	$-2,0\%$ $p=0,04$	$-2,4\%$ $p=0,0002$
NNT	50 pacientes	47 pacientes

Cuadro 77

ATAC • BIG 1-98		
SÍNTESIS COMPARATIVA		
	ATAC	BIG 1-98
	68 meses	26 meses
Sobrevida global	HR 0,97 $p=NS$	HR 0,86 $p=NS$
Cáncer contralateral	HR 0,47 (0,29-0,75) $p=0,001$	HR 0,79 (0,75-0,92) $p=0,002$

Cuadro 78

ATAC • BIG 1-98		
SÍNTESIS COMPARATIVA		
	ATAC	BIG 1-98
	68 meses	26 meses
Fracturas	$+3,3\%$ $p=0,0001$	$+1,4\%$ $p=0,0006$
Cáncer de endometrio	$-0,6\%$ $p=0,02$	$-0,2\%$ $p=0,078$
Eventos cardiovasculares no tromboembólicos		$+1,2\%$?

Cuadro 79

sabemos además, que aumentan con el uso prolongado. Por ello, parece razonable que en 2 ó 3 años luego de haber administrado tamoxifeno,

RAZONES DE LOS ESTUDIOS DE CAMBIO
<ul style="list-style-type: none"> • Un gran número de pacientes recae dentro de los 5 años. • En ese intervalo puede aparecer resistencia al tamoxifeno. • Debido a la reestructuración del receptor, tamoxifeno puede actuar como agonista en algunas pacientes. • Los eventos adversos de tamoxifeno aumentan con el uso prolongado.
Cambiar en 2-3 años podría maximizar los beneficios y minimizar los riesgos de cada fármaco.

Cuadro 80

se podrían maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, al cambiar a otro tipo de fármaco (Cuadro 80).

En las estrategias de *switch* los estudios son los que muestra el Cuadro 81. Como les decía,

las ramas combinadas del BIG 1-98 todavía nos deben los resultados. El IES 031, que presentó los resultados ya hace más de un año, propuso hacer tamoxifeno en 2 ó 3 años y luego exemestane por el plazo que queda hasta 5 años, o tamoxifeno a los 5 años (el número de pacientes es muy alto y el seguimiento es muy corto). La suma de tres ensayos clínicos (ABCSG 8, ARNO 95 e ITA) en los cuales tamoxifeno 2 ó 3 años, luego anastrozol (igual que el IES 031) contra tamoxifeno solo; a la derecha se indica el seguimiento y el número de pacientes.

Una mínima consideración sobre el IES 031, porque es el más importante de todos. El *switch* resultó favorable a los efectos del intervalo libre de enfermedad, a los efectos de sobrevida libre de cáncer de mama en las pacientes que no vol-

ESTRATEGIAS DE CAMBIO			
Se han realizados estudios con todos los inhibidores de aromatasa actuales.			
IES 031	Tamoxifeno × 2-3 años	Exemestane × 3-2 años	n = 4.742 Seguimiento medio 30 meses
	Tamoxifeno 20 mg/día × 5 años		
ABCSG 8 ARNO 95 ITA	Tamoxifeno × 2-3 años	Anastrozol × 3-2 años	n = 3.672 Seguimiento medio 36 meses
	Tamoxifeno 20 mg/día × 5 años		
BIG 1-98	Tamoxifeno × 2 años	Letrozol × 3 años	n = 3.358 Sin resultados
	Letrozol × 2 años	Tamoxifeno × 3 años	

Cuadro 81

IES 031 HR exemestane <i>versus</i> tamoxifeno			
Objetivo	HR	HR ajustada	
		95% IC	p
Sobrevida libre de enfermedad	0,67	0,56-0,81	< 0,001
Sobrevida global libre de cáncer de mama	0,62	0,50-0,76	< 0,001
Cáncer contralateral	0,44	0,20-0,98	0,04
Sobrevida global	0,89	0,67-1,18	0,41
IC de acuerdo con un modelo tipo Cox.			

Cuadro 82

OTROS ESTUDIOS DE ESTRATEGIA SECUENCIAL TAMOXIFENO-ANASTROZOL	
ABCSG 8 más ARNO 95 (n = 3.224)	
Recaída: HR 0,60 (p = 0,0009) Muerte: HR 0,83 (p = 0,08)	
Jackesz R, et al. <i>Br Cancer Res Treat</i> 2004; 88(Sup.1):S7. Kaufmann M, et al. <i>Breast</i> 2005; 14(Sup.1):S38	
ITA (n = 448)	
Recaída: HR 0,36 (0,17-0,75; p = 0,0006) Muerte: HR 0,18 (0,02-1,57; p = 0,07)	
Boccardo F, et al. <i>Br Cancer Res Treat</i> 2003; 82(Sup.1):S6, A3.	

Cuadro 83

vieron a recaer, en la aparición de cáncer contralateral, en cambio, ninguna ventaja en sobrevida global para toda la población (Cuadro 82).

Como síntesis, unificamos el análisis de los que usaron tamoxifeno y anastrozol por un lado. Efectivamente se procesó en forma estadística el ABCSG 8 y el ARNO 95 juntos (más de 3.000 pacientes). La tasa de recaída fue mucho más baja, una tasa de riesgo de 0,6, una "p" muy significativa, y se observó una tendencia (p = 0,08) en el riesgo de muerte. Quiero compartir con ustedes, que cuando nos aferramos a las "p", nos estamos aferrando a un indicador convencional. Entonces, parece que es maravilloso todo aque-

llo que es 0,04 ó 0,05 y descartable todo aquello que es 0,06 ó 0,07 (podríamos conversar mucho sobre esto); pero parece promisorio una "p" de éstas en sobrevida. Respecto al ITA, al estudio italiano (mucho más pequeño), lo mismo en cuanto a recaída y lo mismo prácticamente en cuanto a sobrevida (Cuadro 83).

Si hacemos una síntesis unificada en cuanto al intervalo libre de enfermedad, tanto el uso de exemestane postamoxifeno, como el uso de anastrozol postamoxifeno, demostró estos beneficios absolutos; que en la clínica se traducirían en que utilizando exemestane en *switch* cada 21 pacientes una va a mejorar su período libre de enfermedad (Cuadro 84). Atención, cuando se dice 1 de 21 pacientes, parece poco, les agradeceré que hagamos la multiplicación de un millón de casos nuevos por año, lo dividimos por 21 y lo multiplicamos por 1, y son miles de pacientes las que se van a beneficiar. En mama, después de tamoxifeno no ha habido ninguna magia, todo lo estamos obteniendo de pequeños escalones. En cuanto a sobrevida, por ahora estamos ahí, a la expectativa de ver qué pasa cuando se amplíe el seguimiento, pero no hemos cruzado, como digo, el punto de ensueño, el 0,5.

La adyuvancia extendida; esto ya había sido motivo de estudio y se volvió a tratar en Saint Gallen, que consiste en administrar tamoxifeno por el tiempo estándar y luego a la población

IES 031 • ABCSG 8/ARNO • ITA			
SÍNTESIS COMPARATIVA			
	IES 031	ABCSG 8/ARNO	ITA
	37 meses	28 meses	36 meses
Sobrevida libre de enfermedad	+ 4,7%	+ 3,2%	+ 8,8%
	p = 0,001	p = 0,0009	p = 0,001
NNT	21 pacientes	31 pacientes	11 pacientes
Sobrevida global	HR 0,89	HR 0,83	
	p = 0,41	p = 0,08	

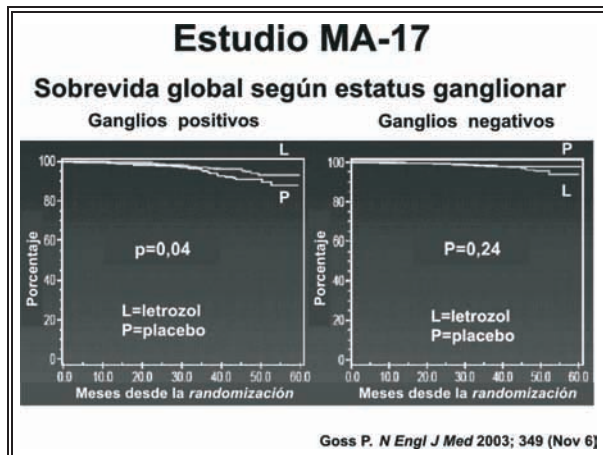
Cuadro 84

MA-17			
5.187 posmenopáusicas con cáncer de mama inicial, libres de enfermedad.			
Randomizar 1:1	Tamoxifeno × 4-5 años	Letrozol × 5 años	
	Tamoxifeno × 4-5 años	Placebo × 5 años	
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Letrozol resultó superior a placebo			
	Todas	Ganglios negativos	Ganglios positivos
Beneficio absoluto	+ 4,8% p = 0,00004	+ 2,7% p = 0,19	+ 7,5% p = 0,01
NNT	21 pacientes	37 pacientes	13 pacientes

Cuadro 85

libre de enfermedad dejarla sin tratamiento (cosa perfectamente ética) o administrarle el letrozol (que de eso se trató el MA-17) por otros 5 años. En cuanto a intervalo libre de enfermedad, letrozol resultó superior a placebo; es decir, la adyuvancia extendida resultó superior a la adyuvancia estándar con las cifras que se observan en el Cuadro 85. El beneficio absoluto para todas las tratadas 4,8%; 21 pacientes nuevamente a tratar para lograr una mejoría. En ganglios negativos 2,7% y disminuye el desempeño (fíjense que la "p" deja de ser significativa). En ganglios positivos, en cambio, se hace tan alto que de cada 13 pacientes tratadas, una se va a beneficiar.

El Cuadro 86 muestra otra cosa interesante del MA-17, que son las curvas de sobrevida según el estatus ganglionar. Si se analiza el MA-17 globalmente, no mejoró en absoluto la sobrevida; pero si lo analiza por subgrupos se lleva la sorpresa agradable de que en la población con ganglios positivos, es decir en las pacientes de muy alto riesgo, la adyuvancia extendida cuando son portadoras de enfermedades no respondedoras han tenido, en lo que va de seguimiento (que desgraciadamente es corto), impacto en la sobrevida. Así como uno no debe descartar una p=0,08, tampoco debe entusiasmarse con una p=0,04, pero pongámonos de acuerdo; es decir, si somos muy estrictos, ésta es significativa.



Cuadro 86

¿Qué pasó sobre función ovárica? que siempre es la cenicienta. Es probablemente lo más estudiado de todo, porque hay como 8.000 pacientes con 15 años de seguimiento, pero nunca nos terminamos de poner de acuerdo dónde lo aplicamos. Hay tres protocolos en los cuales se compara goserelín. Hablo de goserelín, más allá de que hay otros estudios, como mencionó la Dra. Vico, (el triptorelín, por ejemplo, o la cirugía y la radioterapia, por supuesto), pero el goserelín es el único autorizado por la FDA (también se usó el leuprolide). Compararon el inhibidor con el CMF, tres estudios la suma del inhibidor

SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA (OFS)	
Supresión de la función ovárica <i>versus</i> quimioterapia	
<ul style="list-style-type: none"> • Tres estudios: goserelín <i>versus</i> CMF, ganglios (+/-). ZEBRA, IBCSG 8 y GABC. • Tres estudios: goserelín más tamoxifeno <i>versus</i> CMF, ganglios (+/-). ABCSG 05, GROCTA y FASG 06. • Dos estudios: radioterapia o cirugía <i>versus</i> CMF. Escocés y dinamarqués. 	
Supresión de la función ovárica posquimioterapia	
<ul style="list-style-type: none"> • Tres estudios: goserelín con o sin tamoxifeno posterior a CMF/CAF. IBCSG 8, INT 0101 y ZIPP. 	

Cuadro 87

más tamoxifeno *versus* el CMF y dos estudios con radioterapia o con cirugía; luego hay otros dos estudios en los cuales el inhibidor se usó después de la quimioterapia (Cuadro 87).

Vamos a la síntesis. Como ejemplo de cada una de estas circunstancias, tienen ustedes aquí el esquema de ZEBRA, el más grande de los protocolos, que comparó el análogo exclusivamente como monoterapia contra CMF. El estudio austríaco, en el que se comparó el zoladex más tamoxifeno (el goserelín más tamoxifeno), contra CMF. El del International Breast Cancer Collaborative Group, en el que se comparó al análogo solo contra quimioterapia sola; o bien, el análogo después de quimioterapia, cosa que después vamos a retomar (Cuadro 88). Pero refirámonos en primer lugar a esto, que es análogo contra quimioterapia o análogo más tamoxifeno contra quimioterapia.

En una síntesis muy concreta, para intervalo libre de enfermedad y sobrevida global, goserelín resultó igual a CMF en pacientes receptores positivos, fueran axila positiva o axila negativa; la "p" no significativa. Para intervalo libre de enfermedad, goserelín más tamoxifeno (que es el esquema ideal, obviamente) resultó superior a CMF en pacientes con receptores positivos, cualquier axila; acá tienen la "p", incluso cómo se hace más significativa para la recurrencia local. En sobrevida global, sólo tendencia. La cirugía, la castración, efecto equivalente a la fármaco supresión (esto ya lo había dicho Katherine Pritchard en el 2003), por lo tanto, uno elige a la paciente. Posmenopáusica de 47 años no es lo mismo que posmenopáusica de 37 años, porque si le voy a hacer análogos durante 2 ó 3 años, ¿para qué le voy a hacer análogos a la de 47 años?, era lo mejor recurrir a la castración quirúrgica. Mientras que a la de 35 años es muy distinto,

SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA <i>VERSUS</i> CMF			
ZEBRA	Zoladex × 2 años		n = 1.640 Seguimiento medio 72 meses JCO 2002
	CMF × 6		
ABCSG 05	Zoladex × 2 años y tamoxifeno × 5 años		n = 1.045 Seguimiento medio 66 meses JCO 2002
	CMF × 6		
IBCSG 8	Zoladex × 2 años		n = 1.063 Seguimiento medio 68 meses JNCI 2003
	CMF × 6		
	CMF × 6	Zoladex × 1,5 años	

Cuadro 88

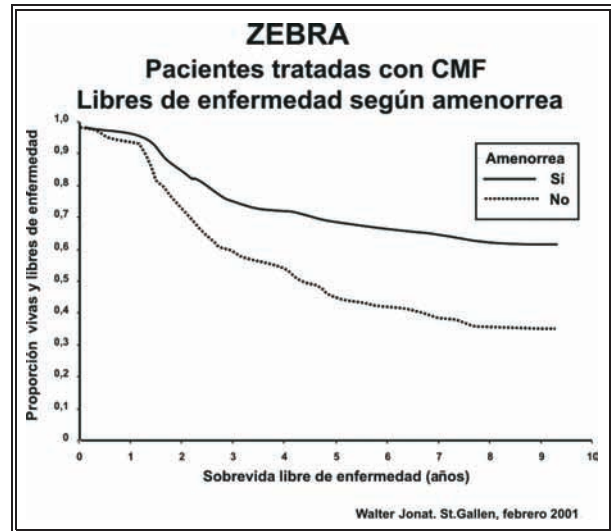
SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA <i>VERSUS</i> CMF	
• SLE y SG: goserelín resultó igual a CMF en pacientes RE(+), axila (+/-) (p = 0,622).	
• SLE: goserelín más tamoxifeno resultó superior a CMF en pacientes RE(+), axila (+/-) (SLE, p = 0,037; recurrencia local, p = 0,015).	
• SG: sólo mejor tendencia (p = 0,08).	
• Cirugía tiene un efecto equivalente a la fármaco-supresión.	
• Rt: requiere control bioquímico de la eficacia.	

Cuadro 89

porque tiene toda una vida hormonal por delante. En cuanto a la radioterapia, utilizada como recurso de castración, requiere control bioquímico de la eficacia, porque todos sabemos que es aleatoria; y el ovario estaba un poco más acá o más allá de la localización que se pueda hacer y no queda suprimida su función (Cuadro 89).

Como esto se sabía desde ZEBRA, que las pacientes que con el quimioterápico no logran amenorrea, andan peor que las pacientes que con el quimioterápico logran amenorrea, es que se establece la base racional para ser un castrador (digamos así) después de la quimioterapia, al menos si ésta no consiguió su objetivo a nivel ovárico (Cuadro 90).

Ya vieron, quedó pendiente una rama en la que había CMF seguido luego de goserelín. Pero es interesante, dado que hoy el estándar es antraciclina, ver qué pasa cuando a esquemas



Cuadro 90

sólidos con antraciclina (no son ni AC×4 sino CAF×6) se le agregó el análogo o el análogo y tamoxifeno (tal como ocurrió en esto, que mencionó la Dra. Vico), o en otro análisis combinado en que las pacientes venían de recibir o no radioterapia, de recibir o no quimioterapia y se *randomizaron* en estas tres ramas (Cuadro 91).

La síntesis unificada para proporción libre de enfermedad y supervivencia global, el agregar el análogo solo después de quimioterapia, no fue una buena medida, no resultó nada. El agregar goserelín más el análogo, en cambio, resultó en un beneficio significativo; en particular, en las menores de 40 años. Significativo para todas,

SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA POSQUIMIOTERAPIA			
INT 0101	CAF × 6		n = 1.534 Seguimiento 10 años ASCO 2003
	CAF × 6	Zoladex × 5 años	
	CAF × 6	Zoladex × 5 más tamoxifeno × 5 años	
ZIPP	± Radioterapia ± quimioterapia	Zoladex × 2 años	n = 2.648 ASCO 2000
		Tamoxifeno × 2 años	
		Zoladex × 2 más tamoxifeno × 2 años	
		Nada	

Cuadro 91

SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA POSQUIMIOTERAPIA
<ul style="list-style-type: none"> • SLE y SG: no fue mejor agregando solamente goserelín posquimioterapia (SLE, $p = 0,06$; SG, $p = 0,7$). • SLE: superior con goserelín más tamoxifeno posterior a CAF ($p < 0,01$; mayor beneficio en menores de 40 años). • SG: no significativa. • SLE: la adición de goserelín a tamoxifeno fue superior ($p = 0,001$). • SG: sólo tendencia ($p = 0,08$).

Cuadro 92

mayor todavía en las menores de 40 años; sin impacto en la sobrevida. La adición de goserelín al tamoxifeno, que es la otra; porque la pregunta puede ser, ¿pero esto no lo hace el tamoxifeno solo? Ahí es donde viene el ZIPP, la adición de goserelín al tamoxifeno fue superior a tamoxifeno solo con esta "p" a los efectos de proporción libre de enfermedad y sólo tendencia en la sobrevida (Cuadro 92).

Agregando solamente goserelín a quimioterapia, no se obtuvo mejoría en sobrevida libre de enfermedad. Agregando goserelín más tamoxifeno sí, y en particular en las más jóvenes. Agregar goserelín a tamoxifeno parece ser muy interesante, en las muy jóvenes (Cuadro 93).

SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA POSQUIMIOTERAPIA
<ul style="list-style-type: none"> • Agregando solamente goserelín posquimioterapia (SLE, $p = 0,06$; SG, $p = NS$). • Agregando goserelín más tamoxifeno posterior a CAF (SLE, $p < 0,01$; y mayor beneficio en menores de 40 años). • Agregando goserelín a tamoxifeno (SLE, $p = 0,001$; SG, $p = 0,08$).

Cuadro 93

En lo que se puso un énfasis especial es que la supresión de la función ovárica debe ser, en particular, una decisión combinada con la paciente. Debe individualizarse el caso particular, recurriendo a todos los elementos que predicen el riesgo y a administrarlo para esos casos particulares y no como una indicación generalizada.

Las respuestas que van tal vez a resolver este tema que les digo, es la cenicienta. Ustedes vieron el número de pacientes, miles y miles, 72 meses de seguimiento, 68 meses de seguimiento, que no los tiene ninguno de los estudios que están hoy revolucionando el tema. Pero probablemente vengan de estos tres protocolos que lleva adelante el IBCSCG que son el SOFT que es estudio de la supresión ovárica, que son pacientes que algunas van a tener quimioterapia y

ESTUDIOS DE SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA				
SOFT BIG 2-02	con QTP	<i>Randomizar</i> 1:1:1	Tam × 5 años	n = 3.000 SFO Trp × 5 años Cirugía o Rt
	sin QTP		SFO más Tam × 5 años	
			SFO más Exe × 5 años	
TEXT BIG 3-02		<i>Randomizar</i> 1:1	Trp × 5 más Tam × 5 años	n = 1.645 ± QTP simultánea
			Trp × 5 más Exe × 5 años	
PERCHE BIG 4-02		<i>Randomizar</i> 1:1	SFO más Tam o Exe × 5 años	n = 1.750 SFO Trp × 5 años Cirugía o Rt
			QTP más SFO más Tam o Exe × 5 años	
SFO: supresión de la función ovárica. QTP: quimioterapia. Tam: tamoxifeno. Trp: triptorelín. Exe: exemestane.				

Cuadro 94

otras no quimioterapia, esto es estratificación, y se van a *randomizar* a tamoxifeno por 5 años o a supresión ovárica con triptorelín o con cirugía, o con radioterapia más tamoxifeno, o a supresión ovárica más exemestane. El TEXT que es el estudio de tamoxifeno y exemestane, en el cual la paciente va a ir a triptorelín por 5 años y tamoxifeno por 5 años, o a triptorelín más exemestane por 5 años. El PERCHE (*Premenopausal Estrogen Responsive Chemotherapy*), que no es fácil de interpretar (es un engendro), que son las pacientes premenopáusicas con enfermedad hormono-respondedora que recibieron quimioterapia, que una vez que han recibido esto (pueden venir del TEXT), van a ser *randomizadas* a castración de cualquiera de estas maneras, seguida de tamoxifeno o exemestane por 5 años, o van a ir a quimioterapia más castración más cualquiera de estas drogas (Cuadro 94).

Luego se produjo la categorización del riesgo de Saint Gallen en sus tres subgrupos. A propósito de la categorización de riesgo, las pautas para los lineamientos terapéuticos, que es lo que fue motivo del consenso. Y como en "El señor de los anillos", los esperamos el 5 de septiembre de este año, para esto que es lo mejor. Claro, ustedes se acuerdan, cuando vieron la primera y no habían leído el libro dijeron: ¿y esto de qué se trata? Cuando vieron la segunda dijeron: pero, ¿y cómo termina? Esto también, el 5 de septiembre en las Jornadas del Congreso, lo que especialmente van a ser tratadas son las categorizaciones de riesgo y las pautas terapéuticas derivadas de las categorizaciones de riesgo, que están fundadas en todo lo que dijimos, más lo que ahora va a decir el Dr. Lebrón.

Dr. Jorge Lebrón

Quiero agradecer a la Comisión Directiva por la invitación que me han hecho, al Dr. Núñez De Pierro por proponerme y al Dr. Elías Costa que colaboró y me ayudó muchísimo en la parte de imaginología. Como dijera el Dr. Núñez

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO EN CÁNCER DE MAMA
Grupo Cooperativo Bonn Trial 529 pacientes asintomáticas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama familiar. • Cáncer de mama previo. • Irradiación de mediastino previa.
Plan
<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía mamaria cada 6 meses. • Mamografía anual. • Resonancia magnética anual.
Hallazgos
<ul style="list-style-type: none"> • 43 cánceres de mama en 41 mujeres. • 84% axila negativa (N0). • Media del tumor 11 mm. • 2% de carcinoma del intervalo.
Christiane Kuhl, Universidad de Bonn.

Cuadro 95

De Pierro, este año en Saint Gallen hizo muchísimo frío. No podíamos más que salir del hotel y meternos en el Congreso, volver al hotel y no se podía hacer ningún tipo de paseo ni de *shopping* ni nada, porque el frío era realmente impresionante.

Primero, sobre diagnóstico, dos disertantes que dijeron algunas cosas interesantes. Christiane Kuhl es una profesora de radiología de la Universidad de Bonn, y ella formó un grupo conocido como el Grupo Cooperativo Bonn Trial, en el cual decidieron estudiar a aquellas pacientes de alto riesgo, aplicando los más avanzados métodos en imaginología y lo que se está, un poco, imponiendo ahora, que es la utilización de la resonancia magnética (Cuadro 95). Reclutaron 529 pacientes de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama, todas asintomáticas. Eran pacientes que tenían antecedentes de cáncer de mama familiar o habían tenido cáncer de mama previo, o habían sufrido irradiación de mediastino previamente, generalmente por alguna enfermedad oncohematológica.

El plan fue efectuar ecografía mamaria ca-

da 6 meses, mamografía anual y una resonancia magnética anual, para todo este grupo considerado de alto riesgo.

¿Cuáles fueron los hallazgos? Encontraron 43 cánceres de mama en 41 mujeres, con la resonancia magnética. Tuvieron un 91% de especificidad para la resonancia. De este grupo el 84% eran axila negativa (N0); o sea, que fueron estadios precoces. Tumores pequeños, la media del tumor fue de 11 mm. Encontraron también que aparecieron un 2% de carcinomas del intervalo.

Siguiendo con diagnóstico, luego tuvo lugar la conferencia de Giuseppe Viale, que siempre habla de un tema tan controversial, como es el ganglio centinela (que vamos a ver después). Él es el patólogo del grupo de Veronesi, del Instituto Europeo de Oncología y cree que hay que hacer en este momento una mejor definición de las lesiones proliferativas intraductales con atipia (Cuadro 96). Según la Organización Mundial de la Salud, apareció lo que están tratando de proponer, una nueva clasificación. Se refirió a lo que se conoce hoy como "*flat epithelial atipia*", que es lo que previamente los patólogos clasificaban como el "*clinging carcinoma*". A esa categoría le da la denominación de neoplasia intraductal, estadio 1A. Luego se refirió a la característica por todos conocida de hiperplasia ductal atípica, que sería clasificada en este momento con esta nueva denominación de hiperplasia intraductal 1B. Después existe la 1C, la DIN 2 y hasta la DIN 3. Inclusive, dice Viale, que hay algunos carcinomas in situ de bajo grado que no invaden más que 2 mm de longitud. Serían carcinomas in situ mínimos del árbol ductal solamente, toman menos de 2 mm de largo y podrían calificar para entrar en esta categoría; o sea, que se equipararían estas dos entidades.

Hablando luego de ganglios, describe lo que es el compromiso mínimo; las micrometástasis, que como ustedes ya saben, miden más de

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO EN CÁNCER DE MAMA

European Institute of Oncology

Mejor definición de las lesiones proliferativas intraductales con atipia (OMS).

- "*Flat epithelial atipia*" (previamente "*clinging carcinoma*") → DIN 1A.
- Hiperplasia ductal atípica (HDA) → DIN 1B.

Nota

- En ganglios el compromiso mínimo incluye: micrometástasis (0,2-2,0 mm); células tumorales aisladas (ITC, *isolated tumor cells*).

Material

- Ganglio centinela más linfadenectomía en 1.228 pacientes.

Resultados

- Riesgo no menor a 13% de ganglios axilares positivos, ganglio centinela con compromiso mínimo (micrometástasis o ITC).

Nota

- ¡Cuidado!, cuando aparecen ITC después de PAF, *core*, biopsia quirúrgica o masaje para difundir colorante o radiocoloide.
- Actualmente el protocolo IBCSG 2501 *randomiza* ganglio centinela con compromiso mínimo a linfadenectomía axilar o seguimiento.

Nuevo concepto

- Células *stem* como teoría de la carcinogénesis.

Giuseppe Viale, EIO.

Cuadro 96

0,2 mm y hasta 2,0 mm; y el famoso tema de las células tumorales aisladas (ITC, *isolated tumor cells*), que son esas que aparecen aisladas propiamente dichas o en pequeños racimos en los senos del ganglio. Para ver qué implicancia tiene la presencia de las ITC, porque sostiene que esto podría ser considerado ganglio metastásico (la presencia de estas células), al revés de lo que piensan algunos patólogos en nuestro medio (es un tema muy controversial). Aquí hubo una charla muy larga y varios trabajos, uno de la Dra. Maciel, muy interesante.

Sobre el tema de las células aisladas tumorales en el ganglio centinela, hicieron un estudio con 1.228 pacientes, en las cuales estudiaron el ganglio centinela más la linfadenectomía; en

el momento que ellos hacían ganglio centinela y linfadenectomía, aunque el ganglio centinela fuera negativo. Porque ahora ya cuando el ganglio centinela es negativo, en el grupo del Instituto Europeo no hacen la disección ganglionar.

¿Cuáles fueron los resultados? Cuando aparecieron ganglios axilares positivos con ganglio centinela con compromiso mínimo, o sea, las de micrometástasis o células tumorales aisladas, igual el riesgo no fue menor al 13%. A pesar de haber tenido compromiso mínimo de ganglio centinela, el riesgo de que el resto de los ganglios de axila estuvieran invadidos, no fue menor al 13%; ése fue el hallazgo de ellos en este estudio de 1.228 pacientes.

Después, llama mucho la atención y dice: "¡Cuidado!, cuando aparecen células tumorales aisladas", cuando previamente se ha efectuado una PAF, biopsia percutánea, una core, una biopsia quirúrgica, o inclusive cuando se hace el famoso masaje para difundir el colorante o el radiocoloide, cuando se está en la etapa previa a efectuar la investigación o la exploración del ganglio centinela. Porque todas estas maniobras o todos estos métodos de orientación o de diagnóstico, parecería que difunden o aumentan la presencia de estas células tumorales aisladas en el ganglio centinela, fundamentalmente.

Para ver si pueden aclarar esto y esclarecer un poco el tema, han abierto un protocolo, el IBCSG 2501, que es un estudio prospectivo que *randomiza* ganglio centinela con compromiso mínimo, es decir las que tienen ITC, las que tienen micrometástasis, a efectuar la linfadenectomía axilar completa o solamente hacer seguimiento. Éste es un estudio que está abierto, está en marcha. Creen que cuando lo cierren y pase algún tiempo, podrán aclarar finalmente la importancia del compromiso mínimo del ganglio centinela.

Después desarrolló un nuevo concepto diag-

CÁNCER DE MAMA TEMPRANO Y CARCINOMA DUCTAL IN SITU
<p>El tratamiento óptimo sería:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos menos agresivos. • Sin progresión a carcinoma invasor. • Con disminución del porcentaje de progresión distante y muerte. <p>Planteos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es la probabilidad de recidiva local? • ¿Cuántos progresarán a carcinoma invasor? • Si progresa, ¿cuántos lo harán a distancia? • ¿Las células tumorales residuales son radiosensibles? • ¿Las células tumorales residuales son hormono-sensibles? <p>Propuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clasificar los carcinomas ductales in situ con criterio biológico (alteraciones genéticas, HER-2, p53, etc.) y ver la evolución. <p style="text-align: center;">(No hecho aún)</p> <p style="text-align: center;">M. J. van de Vijver, Netherlands Cancer Institute.</p>

Cuadro 97

nóstico (hizo una reseña Umberto Veronesi en la ceremonia inaugural), el de las células *stem* (*stem cells*) como teoría de la carcinogénesis. Éste es un concepto un poco novedoso, en el cual establecen que dentro de los tumores existe un grupo como si fueran células madre, que son las únicas en el primario (inclusive en el foco metastásico), que tienen realmente la capacidad de reproducir la enfermedad o de tomar *mamosferas*, como ellos las llaman; y que el resto de las células no tienen esa capacidad.

En cuanto a cáncer de mama temprano y carcinoma ductal in situ, fue una conferencia sobre carcinoma in situ, fundamentalmente (Cuadro 97). M. J. van de Vijver es un patólogo de Amsterdam que habló del carcinoma in situ y cuál sería el tratamiento óptimo que tenemos que buscar, pensando que es una enfermedad que finalmente no compromete tanto la vida de la paciente; entonces, siempre pensar en tratamientos menos agresivos. Tratar de que no se produzca la progresión a carcinoma invasor y conseguir la disminución del índice de progre-

sión distante y muerte, por supuesto.

El planteo que hace sobre los problemas del carcinoma ductal son: cuál es la probabilidad real de recidiva local, si se podría establecer en el carcinoma ductal in situ; cuántos casos progresarán a cáncer invasor; si progresa, cuántos lo harán después a distancia; las células tumorales residuales, ¿son realmente radio-sensibles, van a responder a la radioterapia?; las células tumorales residuales, ¿son hormono-sensibles?, ¿tiene sentido dar el tamoxifeno, cuando hay receptores positivos en carcinoma in situ?

La propuesta sería clasificar los carcinomas ductales in situ, no tanto morfológicamente sino más con criterio biológico, viendo las alteraciones genéticas, la presencia de sobreexpresión del HER-2 o del p53, etc. Luego, si hacemos una clasificación más a medida de cada carcinoma in situ, ver la evolución de ellos. Sobre esto no hay nada hecho aún; o sea, que es todo un poco teórico lo que dijo en esta conferencia, porque no presentó ningún número.

Luego habló el Dr. Robert Mansel, también sobre carcinoma in situ (que es conocido por nosotros, ha participado en Jornadas de la Sociedad); trabaja en Cardiff, en el Reino Unido. Habló de las respuestas del tratamiento local y del tratamiento adyuvante (Cuadro 98).

Respecto del tratamiento local, dijo que lo más importante (también en carcinoma in situ, dado que no compromete la vida de la paciente) es realizar el tratamiento conservador cuando se puede. Optimizar la estética y, muy importante, prevenir las recidivas locales. Los márgenes deben ser siempre mayores a 1 mm; lo mínimo que él acepta es 1 mm.

Respecto del tratamiento adyuvante, tratamiento con tamoxifeno en carcinoma ductal in situ. Ya hay resultados de algunos estudios. Ninguno puede demostrar que aumentó la sobrevi-

CÁNCER DE MAMA TEMPRANO Y CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Respuesta del tratamiento local

- Tratamiento conservador.
- Optimizar estética.
- Prevenir recidivas locales (márgenes mayores de 1 mm).

Respuesta del tratamiento adyuvante

- Tratamiento con tamoxifeno en CDIS.
- Ningún estudio aumentó la supervivencia.
- Disminuye recidivas locales.
- Previene cáncer de mama contralateral.
- IBIS II, compara tamoxifeno con inhibidores de aromataza en posmenopáusicas.

Respuesta de recidiva local

- ¿Siempre hay que efectuar mastectomía?
- ¿Sirve la radioterapia en los carcinomas ductales in situ de bajo grado?

Respuesta del ganglio centinela

- Ganglio centinela sigue estando en etapa de investigación en el carcinoma ductal in situ.

R. Mansel, Cardiff, UK.

Cuadro 98

da; que realmente lo que consigue es disminuir las recidivas locales; que previene el cáncer de mama contralateral. Está en marcha el IBIS II que compara tamoxifeno con inhibidores de aromataza en posmenopáusicas con receptores positivos. Estamos hablando siempre de carcinoma ductal in situ.

Respecto a la recidiva local, se plantea el interrogante de si siempre hay que efectuar mastectomía o si se puede hacer una resección de la lesión, y si la radioterapia tiene alguna utilidad en los carcinomas ductales in situ de bajo grado. Éste es uno de los planteos que también le hemos escuchado a Silverstein, en otras oportunidades.

Respecto del ganglio centinela, afirma que sigue estando en etapa de investigación en carcinoma intraductal.

Justamente sobre ese tema luego habló Paolo Veronesi (el hijo de Umberto Veronesi), que es

cirujano (Cuadro 99). Fundamentalmente dijo que ellos están haciendo una investigación, porque se considera que el carcinoma ductal in situ es un carcinoma localizado y que por lo tanto no da metástasis axilares, sobre todo cuando es puro, pero que no se puede descartar una microinvasión hasta no tener la anatomía patológica definitiva de lo que hemos extirpado, inclusive en las pacientes que se diagnosticaron bajo *mammotome*.

Presentó un estudio en el cual el objetivo que se plantearon fue determinar el rol del ganglio centinela en carcinoma ductal in situ, con un número bastante importante de pacientes (llevan 508 pacientes operadas, con una media de edad de 51 años).

El diagnóstico fue hecho la mayoría de las veces por *mammotome* (en 400 de las 508 pacientes se efectuó con *mammotome*). Se trató siempre de carcinomas ductales in situ puros; porque después si en el informe de anatomía patológica aparecía que había microinvasión, esas pacientes se descartaban del estudio. Eran todas pacientes consecutivas. Histopatología prospectiva. Si existía una biopsia previa, lo que siempre hacían era la revisión, pedían los preparados si venían de fuera del Instituto; o si la habían hecho por *mammotome*, hacían una revisión de los preparados antes de incluirlas en el estudio.

Los resultados que obtuvieron hasta ahora fueron: en el 80% de los casos pudieron realizar cirugía conservadora más ganglio centinela, y solamente en el 20% mastectomía, en las que también se hizo ganglio centinela. Los resultados fueron que sólo en 9 pacientes aparecieron micrometástasis, que significa menos del 2%. De las que tenían micrometástasis, 7 pacientes fueron operadas. En 8 casos la linfadenectomía axilar fue negativa, cuando hicieron la disección del resto de la axila en esas 9 pacientes (se hicieron solamente en 8), en el resto no encontraron nada.

CÁNCER DE MAMA TEMPRANO Y CARCINOMA DUCTAL IN SITU

CDIS no multicéntrico (localizado)

- No da metástasis axilares.
- No se puede descartar microinvasión hasta tener la anatomía patológica definitiva (aun con *mammotome* previo).

Objetivo

- Determinar el rol del ganglio centinela en CDIS (508 pacientes; edad media, 51 años).

Diagnóstico

- Mayoría por *mammotome* (400 pacientes).
- CDIS puros (se excluyeron las microinvasiones).
- Pacientes consecutivas.
- Histopatología prospectiva.
- Revisión de preparados si había biopsia previa.

Resultados

- 80,3% cirugía conservadora más ganglio centinela.
- 19,7% mastectomía.
- Sólo 9 pacientes (< 2% ganglio centinela con metástasis); de esas 7 pacientes fueron operadas. En 8 de ellas, la linfadenectomía axilar fue pNO.

Discusión

- Ganglio centinela no debe ser un procedimiento estándar en CDIS puros. (Baja prevalencia de metástasis en ganglio centinela. Aunque en el 17% de las cuadrantectomías encontraron carcinoma infiltrante; en las microcalcificaciones circunscriptas [extraídas totalmente por *mammotome*] fue de 2,9%. En los multifocales había 26,5% de infiltración estromal).

Conclusiones

- No es estándar.
- Subgrupos potenciales: microcalcificaciones difusas o multifocales; microcalcificaciones persistentes posteriores al *mammotome*.

Paolo Veronesi, EIO.

Cuadro 99

En la discusión dice que el ganglio centinela no debe ser un procedimiento estándar en los carcinomas ductales in situ puros, por la baja prevalencia de metástasis en el ganglio centinela; aunque en las cuadrantectomías que efectuaron con diagnóstico de carcinoma in situ, encontraron un 17% de carcinomas infiltrantes. En las microcalcificaciones circunscriptas extraídas totalmente por *mammotome* el porcentaje ba-

NOVEDADES EN TRATAMIENTOS LOCALES
<ul style="list-style-type: none"> • No hay diferencia en la sobrevida para mastectomía <i>versus</i> cirugía conservadora. • En cirugía conservadora el porcentaje de recidivas locales a 10 años: inicialmente 15-20%; actualmente menos del 10%; casos seleccionados más tratamiento sistémico menor a 5%. • Ecografía: se suma a la clínica y mamografía; se detectó 18% de enfermedad adicional, pero sólo el 2,8% eran positivas para carcinoma. • Resonancia magnética: aparecen 11-34% de focos adicionales a la mamografía; permitió seleccionara las que fueron a mastectomía y no se descarta la cirugía conservadora si es un multicéntrico; menor porcentaje de recidivas locales y márgenes comprometidos. • Conclusiones: la resonancia magnética es muy útil, pero no está aprobada por la FDA fuera de los estudios, porque no aumenta la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad y ni siquiera la calidad de vida.
M. Morrow, Chase Cancer Center, PA.

Cuadro 100

jó mucho, fue del 2,9%; o sea, que cuando el *mammotome* logra extraer todas las microcalcificaciones presentes en la mamografía, el índice es muy bajo. En cambio, en los multifocales la infiltración del estroma llegó hasta el 26,5%.

La conclusión es que el ganglio centinela en carcinoma ductal in situ no es un procedimiento estándar, pero que hay subgrupos que potencialmente se podrían beneficiar. Estos serían fundamentalmente, los que tienen microcalcificaciones difusas o multifocales (ésas que tienen varios grupos en toda la mama) o aquellas que tienen microcalcificaciones que luego de haber efectuado el *mammotome*, queda un grupo persistente. Ellos creen, en el fondo, que la filosofía es que éstos serían los casos que pueden no ser realmente carcinomas in situ puros, sino que pueden tener un componente de carcinoma infiltrante, y por eso ellos creen que son los grupos que se van a beneficiar con la estrategia de ganglio centinela.

En cuanto a novedades de cáncer invasor, escuchamos una conferencia de la Dra. Monica Morrow, esa enérgica cirujana que todos ustedes ya conocen de los congresos internacionales, que está trabajando en Filadelfia (Cuadro 100).

Estableció que, en realidad, independientemente de que debamos indicar mastectomía o cirugía conservadora, no va a haber cambios en la sobrevida.

A medida que se fue imponiendo la cirugía conservadora, hizo un estudio de las recidivas locales a 10 años, y dijo que en los años 1975, 1980 y 1985, se encontraron 15-20%; actualmente debe ser menor del 10% en los centros especializados; si buscamos casos seleccionados que además hacen tratamiento sistémico, ellos tienen un resultado de recidivas locales menor al 5%, en cirugía conservadora.

Cree que actualmente la ecografía es un método indispensable para decidir una cirugía conservadora, porque suma a la clínica y a la mamografía, con la cual decidían anteriormente efectuar cirugía conservadora. Por ejemplo, en los estudios ecográficos sobre más de 400 pacientes en las que incluyeron la ultrasonografía para decidir la cirugía conservadora, encontraron un 18% de enfermedad adicional; pero de esto, solamente el 2,8% eran positivas para carcinoma.

Están haciendo experiencias con resonancia magnética. Hay bibliografía que dice que aparecen focos adicionales a la mamografía con la resonancia, que van desde el 11% al 34%. Cuando aparecen focos adicionales, permiten seleccionar a las que van a ir a mastectomía, y no se descarta la cirugía conservadora si se trata de un multicéntrico, que muchas veces ella sostiene que solamente se pueden ver en la resonancia magnética. Además, hay un menor porcentaje de recidivas locales y también encontraron una menor cantidad de márgenes comprometidos.

Las conclusiones finales de su charla fueron que la resonancia magnética es muy útil, pero no está aprobada por la FDA para utilizarla fuera de estudios. O sea, que no es un estándar como diagnóstico la utilización de la resonancia magnética para decidir la cirugía conservadora, ya que no aumenta la sobrevida global ni la sobrevida libre de enfermedad, ni siquiera la calidad de vida; pero dice que personalmente lo está usando cada vez más.

Otra presentación muy importante fue la del Dr. Petit, que es cirujano del Instituto Europeo de Oncología, de Milán, sobre un tema que está siendo bastante difundido últimamente, que es la mastectomía con conservación del complejo areola-pezones (*nipple spare mastectomy*) (Cuadro 101).

Empezaron en marzo de 2002, y llevan más de 300 pacientes. Las que incluyen son carcinomas ductales in situ o carcinomas infiltrantes estadio I y II que no son candidatas para la cirugía conservadora. Éstos son los casos que ellos eligen para esta técnica de la conservación del complejo areola-pezones. No son candidatas porque son carcinomas multicéntricos, porque las microcalcificaciones están demasiado alejadas del complejo areola-pezones o porque son tumores muy grandes.

En ellas realizan una adenomastectomía con conservación (esto es muy importante, yo creo) de 1 cm de tejido por debajo justo del complejo areola-pezones; o sea, dejan un disco por debajo del complejo areola-pezones que mide 1 cm de espesor (es decir, que no pasan completamente rasante al complejo areola-pezones). Además de ese disco que queda por debajo del complejo, hacen una biopsia intraoperatoria, que debe ser negativa. Esperan el resultado, si les viene el resultado negativo, siguen adelante con la técnica de conservar el complejo areola-pezones. Si esa biopsia es positiva, esta paciente sale de protocolo y hacen una mastectomía radical tradicio-

NOVEDADES EN TRATAMIENTOS LOCALES
<p>Mastectomía con conservación de areola-pezones (NSM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desde marzo de 2002 más de 300 pacientes. • Incluye CDIS estadio I y II no candidatas a cirugía conservadora. No incluye multicéntricos, microcalcificaciones alejadas de areola-pezones, tumores grandes. • Adenomastectomía con conservación de 1 cm de tejido subareolar y con biopsia intraoperatoria negativa. • Radioterapia intraoperatoria (ELIOT) (16 Gy sobre areola-pezones, con protección plomada en 2 minutos más reconstrucción inmediata con prótesis expansora, retropectoral. <p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • 58% de carcinomas infiltrantes y 42% de CDIS. • 35 pacientes tenían lesión tumoral en el remanente retroareolar (congelación intraoperatoria) que impidió la NSM. • 27 casos con márgenes positivos en la anatomía patológica diferida de la pieza extirpada (23 CDIS y 4 carcinomas infiltrantes). • 10 pacientes (3,5%) perdieron complejo areola-pezones por necrosis total. • 24 pacientes (9,5%) necrosis parcial (23 cicatriz espontánea y 1 reconstruida). • 9 pacientes (3%) se infectaron. • 10 casos necesitaron remoción de prótesis. • 31% con radiodistrofia (depigmentación). • 80% perdió la sensibilidad. • 136 pacientes cumplieron 1 año de seguimiento (2 recidivas locales alejadas de la areola-pezones y 1 metástasis cerebral).
J. Y. Petit, EIO.

Cuadro 101

nal; no se conserva el complejo areola-pezones.

El problema que siempre se discutió y se conoció, y se desaconsejó conservar el complejo areola-pezones, eran las recidivas en el complejo precisamente. Para eso ellos cuentan con el ELIOT y realizan radioterapia intraoperatoria (el ELIOT son electrones intraoperatorios que ya describió Umberto Veronesi hace algunos años y lo conocen todos ustedes). Dan una dosis un poco más baja que la que dan cuando hacen el ELIOT en cirugía conservadora (16 Gy con pro-

tección plomada por detrás del músculo, para proteger la pared torácica); la realizan en 2 minutos. Hacen reconstrucción inmediata, la mayoría de las veces, con prótesis expansora; también han usado en varios casos retropectoral.

¿Qué resultados tienen con esta técnica? Han operado 58% de carcinomas infiltrantes y 42% de carcinomas ductales in situ; es el material que tuvieron. En 35 pacientes, cuando hicieron esta biopsia del disco subareolar, apareció lesión tumoral en el remanente retroareolar que impidió la conservación del complejo areola-pezones. Hubo 27 casos en los que los márgenes fueron positivos en la anatomía patológica diferida de la pieza extirpada (márgenes también en la zona subareolar). En el momento que se hace la intraoperatoria, no hacen el estudio de los márgenes; en la diferida aparecen algunos casos más, de éstos 23 casos eran carcinomas ductales in situ y 4 casos fueron carcinomas infiltrantes.

Continuando con los resultados del estudio, porque es muy interesante lo que fueron observando después en este material. El 3,5% que significaban 10 pacientes, perdieron el complejo areola-pezones por necrosis total; porque el problema es la irrigación también (hay muchas que quedan mal irrigadas, se produce necrosis total, lo perdieron por completo; es bajo 3,5%). En 24 casos (9,5%) necrosis solamente parcial; dice que hay que tener mucha paciencia, que a veces tarda hasta 2 ó 3 meses, pero se vuelve a reepitelizar. Por la tanto, de estas 24 pacientes hubo 23 que cicatrizaron espontáneamente; pero hay que tener mucha paciencia porque se pone casi todo el pezón negro, como necrótico, y con la experiencia que ellos tienen saben en cuáles pueden esperar. De cualquier manera hubo 1 paciente que la tuvieron que reconstruir. Nueve pacientes, que significa el 3%, se les infectaron. En 10 casos se necesitó remover la prótesis por problemas varios. Otro problema que aparece es la radiodistrofia; se produce una depigmentación franca; el complejo areola-pezones en

NOVEDADES EN TRATAMIENTOS LOCALES

Radioterapia intraoperatoria (IORT)

- Basada en que el 80% de las recidivas locales son en el lugar del tumor original.
- Máxima dosis tolerada 21 Gy (fase II; 2000).
- El tiempo de irradiación intraoperatoria es muy pequeño (2 minutos).
- Disminuyen los efectos colaterales (piel, células subcutáneas, pulmón, corazón).
- No se superpone con tratamiento sistémico.
- Estudio prospectivo fase III (diciembre de 2000): más de 700 pacientes a febrero de 2005, mayores de 48 años con tumores menores a 2,5 cm; se *randomizaron* a ELIOT o radioterapia convencional con 50 Gy.

R. Orecchia, EIO.

Cuadro 102

muchos casos (el 31%, como ven ustedes) se pone completamente blanco, queda prácticamente del color de la piel. Con lo cual desde el punto de vista estético es un problema; no es lo mismo tener los dos complejos areola-pezones del mismo color, que uno del mismo color de la piel, no se diferencia del resto de la piel. Otro problema importante es que solamente un 20% conserva la sensibilidad; hay un 80% que pierde casi por completo la sensibilidad en el complejo. Llevan ya 136 pacientes de los más de 300 casos que operaron, que cumplieron 1 año de seguimiento (todavía es poco el tiempo que ha pasado), y hasta ahora lo que han visto son 2 casos con recidivas locales alejadas (son recidivas de piel) del complejo areola-pezones y 1 caso con metástasis a distancia, metástasis cerebral.

Siguiendo con la sesión de novedades en tratamientos locales, habló el Dr. Orecchia, que es Jefe de Radioterapia, también del Instituto Europeo de Oncología. Mostró el esquema del aparato ELIOT y cómo está colocado en el campo, con el colimador. Han hecho una cuadrantectomía y mostró cómo ponen un separador que produce prácticamente un campo directamente en la zona donde se efectuó la cuadrantectomía.

Esto consiste en realizar radioterapia luego de haber extirpado un tumor, pero en forma intraoperatoria (Cuadro 102). Se extirpa el tumor y en el lecho del tumor se hace la radioterapia. La estrategia o el razonamiento que hicieron era que el 80% de las recidivas locales son en el lugar del tumor original. Basados en esto decidieron aplicar la radioterapia intraoperatoria. Empezaron con un plan piloto, que primero pusieron en 25 pacientes buscando cuál era la dosis adecuada, hasta que llegaron a la conclusión, después de este estudio de fase II (que habían empezado en 1999), en el 2000, que la dosis adecuada era aplicar 21 Gy.

El tiempo de irradiación es muy corto, de 2 a 3 minutos, intraoperatorio; debe quedarse el cirujano y el radioterapeuta, porque hay que hacer una colocación del aparato con el colimador exactamente en el lugar (y eso lleva un tiempo), luego en pocos minutos se produce la irradiación. En el momento que comienza la irradiación se retiran de la sala de operaciones. Con esto disminuyen mucho los efectos colaterales de la radioterapia tradicional, que son los efectos de edema, decoloración de la piel, pigmentación de la piel, efectos de retracción sobre celular subcutáneo, toxicidad pulmonar y cardíaca. Es decir, la mama no se retrae, como estamos acostumbrados a ver con la radioterapia externa, que siempre lo más común es que la mama que fue operada con cirugía conservadora y recibió la radioterapia adyuvante, queda siempre un poco más retraída y más levantada que la mama que no está operada. Ésas son las ventajas que enumera, aparte del poco tiempo que tarda. Pierden menos pacientes, porque las pacientes que se tenían que irradiar debían volver a su lugar de origen, porque ellos son un centro de referencia; había pacientes que no volvían más porque se tenían que irradiar 6 ó 7 semanas. De esta forma, las pacientes ya salen con el tratamiento radiante hecho y ya están para hacer el tratamiento sistémico; o sea, que no se va a superponer en ningún momento.

NOVEDADES EN TRATAMIENTOS LOCALES
<p>Extensión de la radioterapia adyuvante</p> <p>Mastectomía</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia sola (se hace sólo en la pared torácica y reduce hasta el 70% de las recidivas locales). • Radioterapia más tratamiento sistémico (se hace sólo en carcinoma infiltrante con más de 3 ganglios axilares positivos). <p>Cirugía conservadora</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia en volumen mamario con o sin <i>boost</i>. • Radioterapia externa durante 1 semana en cuadrante afectado (APBI, <i>accelerated partial breast irradiation</i>); está en investigación. • Radioterapia en áreas ganglionares.
Jay Harris, Dan-Farber Cancer Center.

Cuadro 103

Tienen un estudio en fase III que empezó en diciembre de 2000, con 700 pacientes a febrero de 2005. Todas pacientes de más de 48 años con tumores menores a 2,5 cm; la mayoría de los tumores que han incluido son T1c (eso lo dijo Orecchia). El estudio consiste en *randomizar* prospectivamente a ELIOT o a radioterapia convencional con los 50 Gy que todos conocemos.

En tratamientos locales, ¿cuál debe ser la real extensión después de todas las idas y vueltas que ha tenido la radioterapia adyuvante? El Dr. Jay Harris que es el Jefe de Radioterapia del Dana-Farber Cancer Center, en Boston, y dice que según sea mastectomía o cirugía conservadora (Cuadro 103).

Cuando es mastectomía, si es que se hace radioterapia sola, debe hacerse solamente sobre la pared torácica y reduce hasta el 70% las recidivas locales. Fundamentalmente esto está basado en los estudios daneses que irradiaron los colgajos y demostraron que disminuía en ese porcentaje. Después está la radioterapia más tratamiento sistémico. Sobre esto hay una recomendación (que hizo ASCO hace 2 ó 3 años) que cuando hay mastectomía y se hizo tratamiento sistémico, la radioterapia solamente la reservaría

para cánceres infiltrantes con más de 3 ganglios positivos axilares.

En cuanto a cirugía conservadora, que es donde más se utiliza la radioterapia, ésta puede ser en volumen mamario, con o sin *boost*, eso depende de los centros (la tendencia nuestra es usar el *boost*). Dicen que en las mujeres mayores el *boost* no es tan importante.

Ahora hay una novedad que es el *accelerated partial breast irradiation* (APBI) que consiste

en radioterapia externa administrada solamente en 1 semana y exclusivamente en el cuadrante afectado; esto está en investigación, pero cree que puede tener bastante futuro. También basados en el principio que desarrolló el Dr. Veronesi, dice que la mayoría de las recidivas locales se producen en el lecho tumoral. Por último, algunos centros están tratando de volver a instituir la radioterapia en áreas ganglionares; hay algunos estudios en marcha, sobre todo daneses, que están viendo qué es lo que van a conseguir irradiando áreas ganglionares.