

II.A. ACOSOG Zoo11: Actualización a 10 años (Abst. 1007)

II.B. ESTUDIO MA 17-R: Letrozol a cinco años o diez años (Sesión Plenaria - LBA 1)

Victoria Costanzo

II.A. ACOSOG Zoo11: un estudio randomizado de vaciamiento linfático axilar en mujeres con cáncer de mama Estadio Clínico T1-2 No Mo que tienen Ganglio Centinela Positivo (Giuliano A. *et al.*¹)

*ACOSOG Zoo11: A Randomized Trial of Axillary Node Dissection in Women with Clinical T1-2 No Mo Breast Cancer who have a Positive Sentinel Node (Giuliano A. *et al.*¹)*

Abstract

Background: The early results of ACOSOG Zoo11 showed that selected sentinel node (SN) positive patients (pts) treated with sentinel node biopsy (SNB), whole breast irradiation, and adjuvant systemic therapy experienced overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) not inferior to those treated with axillary lymph node dissection (ALND). There were concerns that the follow-up was inadequate to assure non-inferiority. The 10-year survival results of Zoo11 are reported here. **Methods:** Clinically node-negative pts with 1 or 2 SNs with H&E detected metastases were randomized to ALND or no further axillary specific treatment. All pts were to receive whole breast irradiation and systemic therapy. OS and DFS were

Oncóloga Clínica,
Instituto Médico Alexander Fleming

Correo electrónico de contacto:
marivictoriacostanzo@gmail.com

evaluated. **Results:** 446 pts were randomized to SNB alone and 445 to SNB + ALND. Pts in both arms were similar with respect to age, tumor size, Bloom-Richardson score, estrogen receptor status, adjuvant systemic therapy, tumor type, and stage. Pts randomized to SNB alone had a median of two lymph nodes removed whereas patients randomized to ALND had a median of 17 nodes removed. 17.6% of ALND pts had 3 or more involved nodes compared to 5.0% of SNB pts ($p < 0.001$). At a median follow-up of 9.25 years, there were no statistically significant differences in local ($p = 0.11$) or regional recurrence ($p = 0.45$). There were only 2 nodal recurrences in the ALND arm and 5 in the SNB alone arm. The 10-year locoregional recurrence-free survival was 93.2% for the ALND arm and 94.1% for the SNB alone arm ($p = 0.36$). The 10-year OS for pts undergoing SNB + ALND was 83.6% compared to 86.3% for SNB ($p = 0.40$), and DFS was 78.3% compared to 80.3%, respectively ($p = 0.30$). Eleven percent of pts did not receive radiation, and there were differences in radiation delivery noted upon review of 228 detailed radiation therapy records: supraclavicular field (18.9%) or high tangents (50%). Variations in radiation delivery were equally distributed among the three arms. **Conclusions:** Long-term results of ACOSOG Z0011 support the initial conclusion that SNB can achieve survival results not inferior to ALND.

Resumen

Antecedentes: Los primeros resultados de ACOSOG Z0011 mostraron que pacientes seleccionadas con ganglio centinela positivo tratadas con biopsia de ganglio centinela (BGC), irradiación completa de la mama y terapia adyuvante sistémica experimentaron una sobrevida global (SG) y una sobrevida libre de enfermedad (SLE) no inferiores a las de aquellas tratadas con vaciamiento linfático axilar (VAG). Se plantearon dudas en cuanto a que el seguimiento fue inadecuado para asegurar esa no inferioridad. Se informan aquí los resultados de sobrevida a 10 años del Z0011. **Métodos:** Pacientes con ganglio clínicamente negativo, con 1 o 2 BGC con metástasis detectadas por Hematoxilina-Eosina, fueron randomizadas a vaciamiento linfático axilar (VAG) versus no tratamiento ulterior axilar específico (cirugía). Todas las pacientes recibieron irradiación completa de la mama y terapia sistémica. Se evaluaron la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. **Resultados:** 446 pacientes fueron randomizadas a BGC sola y 445 a BGC + VAG. Las características de las pacientes en ambas ramas eran similares en cuanto a edad, tamaño del tumor, score de Bloom-Richardson, estatus de receptores de estrógeno, terapia adyuvante sistémica, tipo y estadio del tumor. Las pacientes randomizadas con BGC sola tuvieron una mediana de dos ganglios linfáticos resecados, en tanto que en las pacientes randomizadas con VAG esa mediana fue de 17 ganglios. El

17,6% de pacientes con VAG presentaron 3 o más ganglios comprometidos, en comparación con el 5,0% de las pacientes con BGC sola ($p < 0,001$). Con una mediana de seguimiento de 9,25 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas en recurrencia local ($p = 0,11$) o regional ($p = 0,45$). Hubo solamente 2 recurrencias ganglionares en la rama VAG y 5 en la rama BGC sola. La sobrevida libre de recurrencia locoregional a 10 años fue del 93,2% para la rama VAG y del 94,1% para la rama BGC sola ($p = 0,36$). La sobrevida global a 10 años para las pacientes con BGC + VAG fue del 83,6%, comparada con el 86,3% para BGC ($p = 0,40$), y la sobrevida libre de enfermedad fue del 78,3% y del 80,3%, respectivamente ($p = 0,30$). Un 11% de pacientes no recibió radioterapia, y hubo diferencias en el campo radiante registradas en la revisión de los informes detallados de tratamiento con radioterapia de 228 pacientes: campo supraclavicular (18,9%) o campos tangenciales altos (50%). Las variaciones en radiación se distribuyeron igual entre las ramas. **Conclusiones:** Los resultados de largo plazo de ACOSOG Z0011 sustentan la conclusión inicial de que la BGC puede alcanzar resultados de sobrevida no inferiores a los del VAG.

ACOSOG Z0011: A Randomized Trial of Axillary Node Dissection in Women with Clinical T1-2 N0 M0 Breast Cancer who have a Positive Sentinel Node

Giuliano AE, McCall L, Beitsch PD, Whitworth PW,
Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt K,
Brennan M, Ballman KV, Morrow M

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '16
Slides are the property of the author. Permission is required for reuse.

INTRODUCCIÓN

Este estudio aleatorizado, presentado inicialmente en 2012,¹ comparó vaciamiento axilar (VAG) *versus* no cirugía adicional en mujeres con cáncer de mama temprano (T1-2 No clínico) con compromiso de ganglio centinela. Si bien en su presentación inicial el estudio fue positivo, demostrando

que la biopsia de ganglio centinela (BGC) no era inferior al vaciamiento linfático axilar (VAG) ni en recaída locorregional ni en sobrevida global (SG), fue criticado por las siguientes razones: porque no cumplió los objetivos de reclutamiento –de un total de 1.900 pacientes, se reclutaron 891 a lo largo de 5 años–; porque el tiempo de seguimiento (6,3 años) se consideró insuficiente para las características de la población de pacientes incluida (gran porcentaje de receptores hormonales positivos, postmenopáusicas, con eventual recaída tardía); y por la falta de estandarización y de datos para la evaluación de la terapia radiante.

Lo que exponemos a continuación es la actualización de los datos a 10 años de seguimiento.²

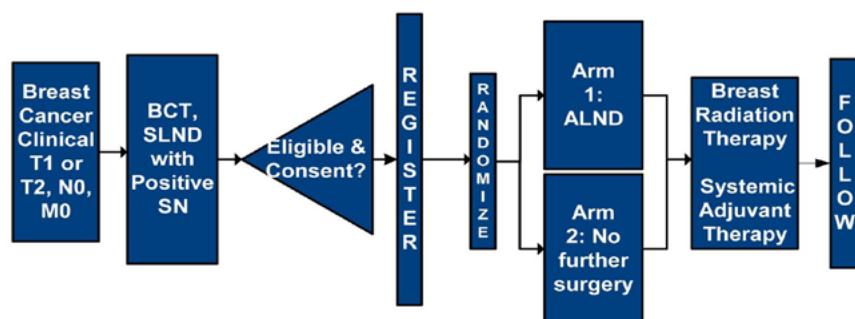
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La hipótesis de la que parte este estudio es que, tanto en el control locorregional como en sobrevida, la BGC es equivalente -o no inferior- al VAG de niveles I y II en pacientes con compromiso limitado de ganglio centinela (1-2) que realizan tratamiento conservador y terapia sistémica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El Gráfico 1 presenta el esquema del diseño de este estudio, caracterizado como estudio de no inferioridad.

Gráfico 1. Esquema del diseño del estudio Z0011. Estudio de no inferioridad



Criterios de inclusión: Cáncer de mama clínicamente T1-T2 No; metástasis en ganglio centinela detectadas por hematoxilina-eosina; tratamiento conservador de la mama (cuadrantectomía y radioterapia en volumen mamario); tratamiento adyuvante sistémico a elección del médico tratante.

Criterios de exclusión: Irradiación de áreas ganglionares; metástasis detectadas por inmuno-histoquímica; compromiso masivo ganglionar o extensión extra-capsular.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y DEL TUMOR

Se incluyeron en total 891 pacientes, divididas en las dos ramas: VAG y BGC sola. Se observa que no se encuentran diferencias clínicas significativas entre ambos grupos. (Tabla I)

Tabla I. Características de la población en ambas ramas

Variable Clínica	VAG (420)	BGC (436)
Edad	56	54
T1 clínico	67,9%	70,6%
T2 clínico	32,1%	29,4%
R Estrógenos positivos	83%	83%
GH I	22%	25,6%
GH II	48,9%	46,8%
GH III	29,1%	27,5%
Tamaño tumoral	1,7%	1,6%

RESULTADOS

El 58% de las pacientes realizó quimioterapia con antraciclinas y taxanos y el 46% recibió hormonoterapia -es decir que el 96-97% recibió terapia sistémica de algún tipo.

La mediana de ganglios resecaos fue de 17 (13-20) en el grupo VAG y de 2 (1-4) en el grupo BGC.

Con respecto al tamaño de las metástasis, se observaron más micrometástasis en el grupo BGC y más macrometástasis en el grupo VAG. El 10% de las pacientes con micrometástasis en el brazo BGC tenía macrometástasis en el vaciamiento linfático axilar.

La mayoría de las pacientes en ambos grupos tuvo un ganglio positivo (58% grupo VAG, 71% grupo BGC). El 21% de las pacientes con vaciamiento tuvo 3 o más ganglios comprometidos. 106 pacientes (27,4%) con BGC positivo que se aleatorizaron a vaciamiento linfático axilar tuvieron ganglios adicionales comprometidos.

Con un seguimiento de 9,25 años (111 meses), no se registraron diferencias significativas en recaída locorregional entre ambas ramas. (Tabla II)

Tabla II. Recaída locorregional en ambas ramas: VAG y BGC

	VAG	BGC	P
Local	5,6%	3,8%	0,13
Regional	0,5%	1,5%	0,28
Total	6,2%	5,3%	0,36

Con mayor seguimiento, se agregó solo una recurrencia local a las reportadas inicialmente.

En el análisis multivariado, se asociaron significativamente con recurrencia locorregional: el GH (Grado Histológico) (p 0.001), los RH (p 0.002) y el tamaño tumoral (p 0.009).

La ausencia de vaciamiento axilar no se correlacionó en forma significativa con recurrencia locorregional (HR 0.70, 0.40-1.40; p NS).

No se registraron diferencias significativas en sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) a 10 años. (Tabla III)

Tabla III. Sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG)

	BGC	VAG	P
SLE	80,2%	78,2%	0,44
SG	86,3%	83,6%	0,72

La edad (0.002), los RH (0.001), el tamaño tumoral (0.001) y el uso de adyuvancia sistémica (0.002) se correlacionaron en forma significativa con la sobrevida global en el análisis multivariado. La ausencia de vaciamiento linfático axilar o el tamaño de las metástasis (micro o macrometástasis) no se asociaron en forma significativa con sobrevida global.

DISEÑO DEL CAMPO RADIANTE: DESVÍOS DE PROTOCOLO³

En 605/856 pacientes se obtuvieron datos del campo radiante. El 11% de las pacientes no recibió radioterapia de volumen mamario a pesar de que era un criterio de inclusión del protocolo (desvíos). El 18,9% de las pacientes irradió áreas ganglionares, siendo este un criterio de exclusión; la distribución de las pacientes que recibieron este tercer campo no fue diferente en ambos grupos (22 pacientes en el grupo VAG y 21 pacientes en el grupo BGC).

Se pudo evaluar la altura de campos tangenciales en 76,8% de las pacientes. Aproximadamente la mitad de las pacientes de cada grupo (50% en el grupo VAG y 52% en el grupo BGC) recibió campos tangenciales “altos”, aportando 30% más de dosis en axila en comparación con los campos tangenciales habituales.

CONCLUSIONES

Las conclusiones del estudio son las siguientes:

- No se registraron diferencias significativas en recurrencias locorregionales entre BGC y VAG a 10 años (5,3% *versus* 6,2%). La mayoría de los eventos se constataron en los primeros 5 años de seguimiento.
- El estatus de RH, el GH y el tamaño tumoral –pero no el tipo de cirugía– se asociaron de forma significativa con recurrencia locorregional.
- Tampoco se evidenciaron diferencias significativas en sobrevida libre de enfermedad entre VAG (78,2%) y BGC (80,2%) (P 0,44) o en sobrevida global (83,6% y 86,3% respectivamente; p 0,72).
- La edad, el estatus de RH, el tamaño tumoral y el tratamiento sistémico –pero no el tipo de cirugía– se asociaron en forma significativa con sobrevida global.
- La biopsia de ganglio centinela provee excelente control locorregional comparada con el vaciamiento axilar en pacientes seleccionadas.

Los resultados de estudios prospectivos como el POSNOC⁴ y el SOUND⁵ proveerán mayor información en otros grupos de pacientes, como aquellas con mastectomía.

REFERENCIAS

1. Giuliano A, Kelly K. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305 (6): 569.
2. Giuliano A, Kelly K. 10 year survival results of ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 No Mo breast cancer who have a positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl) abst 1007.
3. Jagsi E, Chadha M. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (32): 3600.
4. Goyal A. POSNOC: A Trial Looking At Axillary Treatment in Early Breast Cancer. [Clinical Trials.gov/NCT02401685](https://clinicaltrials.gov/NCT02401685).
5. Sangalli C. Sentinel Node vs Observation After Axillary Ultrasound. [Clinical Trials.gov/NCT02167490](https://clinicaltrials.gov/NCT02167490).

II.B. MA 17-R². Adyuvancia con letrozol extendida por 5 años luego de completar una terapia inicial de 5 años con inhibidor de aromatasa sola o precedida por tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadio temprano: un estudio abierto randomizado de Fase III (Goss P. *et al.*¹)

MA 17-R². Extending Adjuvant Letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of Aromatase Inhibitor therapy alone or preceded by Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer: A Randomized Phase III Open Label Trial (Goss P. et al.¹)

ABSTRACT

Background: Five years of aromatase inhibitor (AI) therapy either as up-front treatment or after 2-5 years of tamoxifen has become the standard of care for postmenopausal women with hormone receptor positive early breast cancer. Extending treatment with an AI to 10 years may further

reduce the risk of breast cancer recurrence. **Methods:** We conducted a double-blind, placebo-controlled trial (Canadian Cancer Trials Group MA 17-R) to test the efficacy of extending ai treatment for an additional five years using letrozole. The primary endpoint was disease-free survival. **Results:** A total of 1,918 women with early stage breast cancer were enrolled (median follow-up 75 months, 6.3 years). A total of 165 disease-free survival (DFS) events (67 on letrozole and 98 on placebo) occurred, of which 42 *versus* 53 were distant recurrences on letrozole and placebo, respectively. There were 200 deaths (100 in each treatment group). The 5 year DFS was respectively 95% for patients receiving letrozole *versus* 91% for those on placebo (HR 0.66; P = 0.01) from a two-sided log-rank test stratified by nodal status, prior adjuvant chemotherapy, interval between last dose of AI therapy and randomization, and duration of prior tamoxifen at randomization. The 5 year overall survival was respectively 93% for subjects on letrozole and 94% on placebo with a HR of 0.97 (P = 0.83). The annual incidence rate of contralateral breast cancer was 0.21% for subjects on letrozole *versus* 0.49% on placebo (P = 0.007). **Conclusions:** Compared to 5 years of AI treatment as initial therapy or preceded by 2-5 years of tamoxifen, extending AI treatment to 10 years significantly improves disease-free survival. Further analyses will provide a comprehensive picture of toxicities and QOL.

RESUMEN

Antecedentes: La terapia de cinco años con inhibidor de aromatasa (IA), ya sea como terapia inicial o después de 2-5 años de tamoxifeno, se ha transformado en el *standard* de tratamiento para mujeres posmenopáusicas que presentan cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos. El tratamiento con IA extendido a 10 años puede reducir aún más el riesgo de recurrencia de cáncer de mama. **Métodos:** Hemos llevado a cabo un ensayo doble-ciego placebo-controlado (Canadian Cancer Trials Group MA 17-R) para testear la eficacia de extender el tratamiento con IA por un período adicional de 5 años usando letrozol. El objetivo primario fue la sobrevida libre de enfermedad (SLE). **Resultados:** Se reclutó un total de 1.918 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano (mediana de seguimiento: 75 meses, 6,3 años). Se registró un total de 165 eventos de SLE (67 con letrozol y 98 con placebo), de los cuales fueron recurrencias a distancia 42 *versus* 53 para letrozol y placebo, respectivamente. Se produjeron 200 muertes (100 en cada grupo de tratamiento). Los 5 años de SLE fueron del 95% para pacientes que recibieron letrozol *versus* el 91% para el grupo que recibió placebo (HR 0,66; p = 0.01), con un test *Log-Rank* de dos grupos estratificados por estatus ganglionar, quimioterapia adyuvante

previa, intervalo entre la última dosis de terapia con IA y la randomización, y duración del tamoxifeno previo a randomización. Los 5 años de supervivencia global fueron: 93% para pacientes tratadas con letrozol y 94% para aquellas que recibieron placebo (HR de 0,97; $p = 0,83$). La tasa anual de incidencia de cáncer de mama contralateral fue de 0,21% para letrozol *versus* 0,49% para el placebo ($p = 0,007$). **Conclusiones:** Al comparar 5 años de tratamiento con IA como terapia inicial o precedida por 2-5 años de tamoxifeno con una extensión de tratamiento con IA a diez años, se advierte que esta última opción mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad. Ulteriores análisis podrán proveer un panorama abarcativo respecto de toxicidad y calidad de vida.

Canadian Cancer Trials Group | Groupe canadien des essais sur le cancer

HARVARD MEDICAL SCHOOL | MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL CANCER CENTER

CCTG MA.17R

Extending adjuvant Letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of Aromatase Inhibitor therapy alone or preceded by Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Phase III Open Label Trial

P. E. Goss, MD, PhD, FRCPC, FRCP(UK)

Goss PE, Ingle JN, Pritchard K, Robert N, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Thaddeus Beck J, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR

INTRODUCCIÓN

El estudio MA 17² demostró que el uso de hormonoterapia con letrozol extendido por 5 años luego de 5 años de tamoxifeno aumentaba el tiempo libre de enfermedad (HR 0,57; $p < 0,001$) y la supervivencia global (HR 0,61; $p < 0,001$) en forma significativa en comparación con el placebo. El MA 17-R tuvo como objetivo evaluar si continuar el tratamiento con un inhibidor de aromatasa por 5 años luego de 5 años de igual terapia precedida de tiempo variable de tamoxifeno era mejor que el placebo.

Las pacientes del estudio provenían de 3 cohortes:

1. MA 17
2. Cualquier duración de tamoxifeno previo
3. Inhibidores de aromatasa de inicio sin tamoxifeno previo.

El 80% de las pacientes provenían de las cohortes 1 y 2.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El Gráfico 1 y la Figura 1 muestran el esquema y el diseño del estudio

Criterios de inclusión: RH positivos, postmenopáusicas, libres de enfermedad; 4,5 años con inhibidor de aromataasa previo; cualquier tiempo previo de tratamiento con tamoxifeno.

Gráfico 1. Diseño del estudio

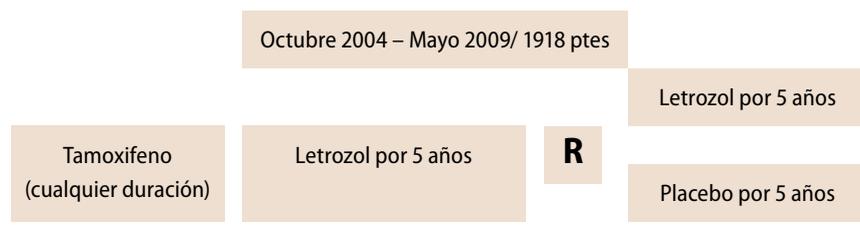


Figura 1. Esquema y diseño del estudio MA 17-R

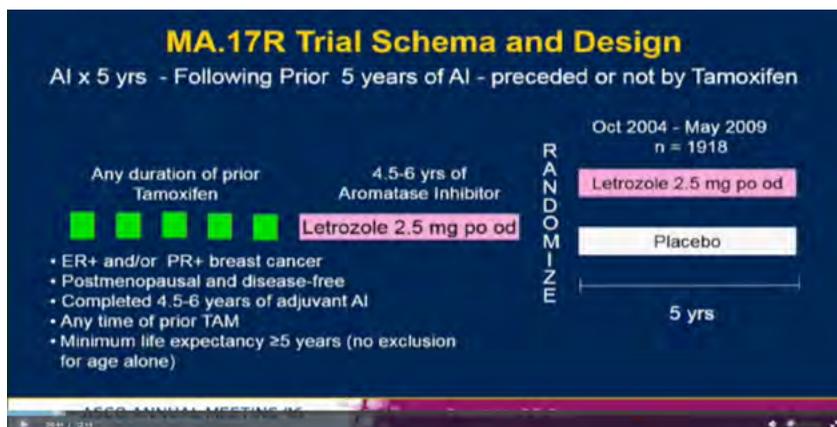


Tabla I. Características clínicas

N 1918	Letrozol	Placebo
Edad	65,6	64,8
Tiempo desde la cirugía	10,6	10,6
T1	57,6	55,8
N0	46,5	46,7
> 4, 5 años de Tamoxifeno	70,5	72,2
Quimioterapia Adyuvante	58,5	58,1

Tabla II. Resultados. Recaída

Variable	Letrozol	Placebo
Recaída local o tumor contralateral	7%	10%
Recurrencia a distancia	4,4%	5,5%

OBJETIVOS

El objetivo principal fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) medida desde la randomización hasta la recurrencia o el desarrollo de cáncer contralateral.

Los objetivos secundarios fueron: supervivencia global (SG), cáncer contralateral, toxicidad, calidad de vida. Y el beneficio esperado: reducción del 33% del riesgo de progresión de enfermedad.

Las pacientes se estratificaron por: compromiso axilar; uso de quimioterapia adyuvante; intervalo libre entre la última dosis de IA y la randomización; duración del tratamiento previo con tamoxifeno.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la Tabla I se presentan las características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio.

RESULTADOS

El tratamiento con letrozol mostró una reducción significativa del riesgo de recaída: un 34% (HR 0,66; p 0,01). Esto se debió principalmente a la reducción del riesgo de recaída local o de segundo primario contralateral (HR 0,42; p 0,007). (Tabla II)

Figura 2. Sobrevida libre de enfermedad (SLE) en subgrupos

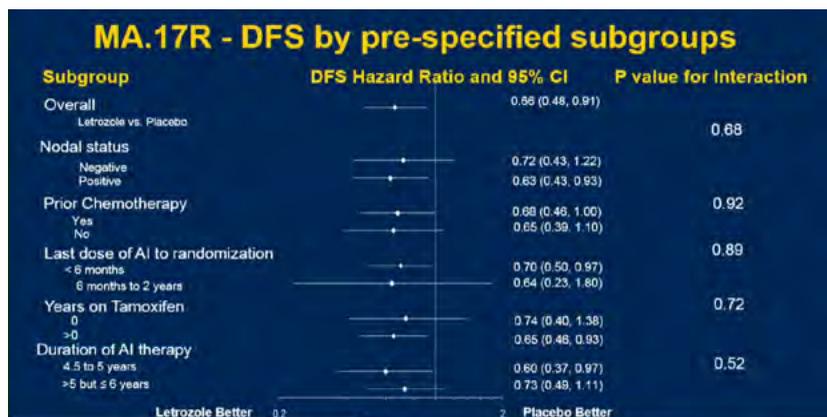


Tabla III. Resultados. Toxicidad

N 1918	Letrozol	Placebo	P
Dolor óseo	18%	14%	0,01
Aumento de FAL	12%	9%	0,01
Eventos cardiovasculares	12%	10%	NS
Uso de bifosfonatos	46,3%	46,7%	NS
Fracturas	14%	9%	0,001
Osteoporosis de nuevo inicio	11%	6%	< 0,0001

Con respecto al análisis de subgrupos, el beneficio no fue significativo en pacientes con axila negativa (p 0,92) ni en pacientes sin quimioterapia previa (0,89). (Figura 2)

No se evidenciaron diferencias significativas en sobrevida global: HR 0,97; p NS.

El análisis de calidad de vida no mostró diferencias significativas en el score global (SF 36); tampoco en la mayoría de las subescalas evaluadas. Y tampoco el análisis calidad de vida con evaluación de síntomas de menopausia (MENQUOL) evidenció diferencias significativas.

CONCLUSIONES

El MA 17-R es el primer estudio que demostró beneficio extendiendo el

uso de inhibidores de aromatasa más allá de 5 años, con una reducción del 34% del riesgo de recurrencias, sin empeoramiento en la calidad de vida.

Por otro lado, no se reportaron nuevas toxicidades.

Este beneficio debe ser evaluado considerando el riesgo de empeoramiento de la salud mineral ósea. También se debe considerar: que la mayoría de la reducción es a expensas de una disminución de la enfermedad contralateral y no de la enfermedad a distancia; y que no se han registrado diferencias en sobrevida global.

Entonces, ¿qué conducta tomar con los resultados de este estudio? No todas las pacientes deben continuar con IA por 10 años, pero se puede considerar en pacientes con alto riesgo de recaída.

REFERENCIAS

- Goss P, Ingle J. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793.
- Lemieux J, Goss P. Patient reported outcomes from MA 17-R: a randomized trial of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl) LBA 506.

DEBATE

Dr. Coló: Muchas gracias. Queda a consideración el trabajo presentado por la doctora Costanzo. ¿Alguna pregunta?

Dr. Nuñez De Pierro: Con respecto al MA 17, creo que el verdadero valor se lo da el coeficiente clínico-patológico para la selección. La pregunta es si Giuliano presentó alguna relación o regresión de tratamiento sistémico entre las dos ramas. Porque seguir insistiendo sobre si las recaídas locorregionales fueron distintas o no, la verdad es que tiene muy poco valor. Está con sobrevida libre de enfermedad; está con sobrevida global, ¿pero condicionó alguna diferencia? Por ejemplo, una de cada cinco pacientes no tenía radioterapia mamaria.

Dra. Costanzo: No, y esa fue una pregunta y una observación que le hicieron: que no era válido, en un diseño de no inferioridad, hacer un análisis de ITT (intención de tratar), incluyendo por ejemplo a esas pacientes con desviación del protocolo –que son 30%, porque son 10 que no hicieron radioterapia y casi 20% que hicieron tercer campo–. Esa fue una crítica. Entonces, él debería hacer un análisis separando esas pacientes; y si eso coincide con la intención de tratar, darle el valor que tenía. Esa fue una pregunta que le hicieron. La respuesta a si condicionó alguna diferencia es no, ni con quimioterapia, ni con las desviaciones de radioterapia, que son muchas.

Dr. Nuñez De Pierro: El problema es que él está atrapado. Porque, en un protocolo de no inferioridad, no usar intención de tratar ya es sesgar. Si usás un análisis de sensibilidad, eso te agranda la diferencia falsamente. Entonces, directamente tendría que..., no sé, excluir; o no sé cómo lo puede arreglar. Pero no hubo entonces... él no presentó...

Dra. Costanzo: No, lo único que presentó son los datos de radioterapia que ya estaban publicados; y en el público le hicieron esa misma pregunta.

Dra. Azar: Excelente la presentación. Haría un comentario. Lo que vemos en este trabajo, en el MA 17-R, como en todos los trabajos de hormonoterapia extendida –tanto el ATLAS, el ATTOM, como el MA 17 y otros– es que las curvas empiezan a divergir a partir de los diez años, por esto que tanto nos enseñó el doctor Nuñez De Pierro del efecto *carry-over* de la endocrinoterapia. Mientras más las sigamos, más vamos a ver cómo divergen las curvas. Por ahí, a los diez años no hay diferencias, y cuando pasa más tiempo vemos la diferencia.

Dra. Costanzo: Sí, puede ser.

Dr. Coló: Muchas gracias.