

INFORME DE LA REUNIÓN ANUAL ASCO 2011 ASPECTOS QUIRÚRGICOS

Juan Luis Uriburu

Muchas gracias Dr. Allemand por la designación para realizar esta presentación, que es un privilegio para mí.

A modo de introducción, en la reunión de ASCO de este año realmente no hubo grandes avances en cáncer de mama. Probablemente la mayor novedad esté en el campo de la quimioprevención y de eso no voy a hablar yo; va a hablar la Dra. Astrid Margossian. Así que yo podría finalizar aquí y permitir que prosiga ella, pero me pidieron que les trajera lo que me pareció relevante en los aspectos quirúrgicos del tratamiento del cáncer de mama.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES AÑOSAS

No hubo tantas presentaciones del lado de la cirugía. Hubo algunas sesiones especialmente dedicadas, como siempre, al tratamiento del cáncer de mama en pacientes añosas, desde el estado actual, el tratamiento local/regional y el tratamiento sistémico. Todas las publicaciones demuestran, como todos sabemos, que estas pacientes, a medida que progresan en edad, son subtratadas; reciben, a medida que avanzan de los 70 a los 80, 90 años, menos radioterapia e incluso menos cirugía como tratamiento primario y ya han aparecido trabajos prospectivos y *randomizados* en mujeres mayores de 70 años en los que se demuestra que aquellas que son subtratadas, tanto con menos cirugía, menos rayos o menos tratamientos adyuvantes, tienen menor sobrevida libre de enfermedad y menor sobrevida global.

En lugar de elegir traer muchas presentaciones, sin mostrarles detalles de cada una de ellas,

opté por elegir tres que me parecieran centrales y ellas sí, tratarlas en detalle.

Biopsia del ganglio centinela Micrometástasis

Armando Giuliano

La primera de ellas fue una presentación de Armando Giuliano, la que mostró la revisión de su experiencia en la biopsia de ganglio centinela, y el estado actual de la conducta que proponen tener con las micrometástasis.

En los primeros estudios de Giuliano, del John Wayne Cancer Institute, empezaron por observar que era distinta la sobrevida libre de enfermedad en aquellas pacientes que tenían macrometástasis y había una diferencia significativa con el resto, que eran las que tenían axila negativa o células tumorales aisladas, o incluso

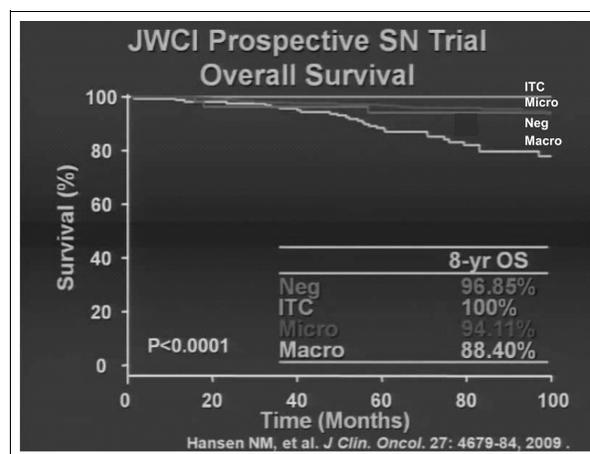


Figura 1. Protocolo prospectivo sobre biopsia de ganglio centinela (GC), del John Wayne Cancer Institute. Sobrevida global según GC negativo (Neg), con células tumorales aisladas (ITC), con micrometástasis (Micro) o con macrometástasis (Macro).

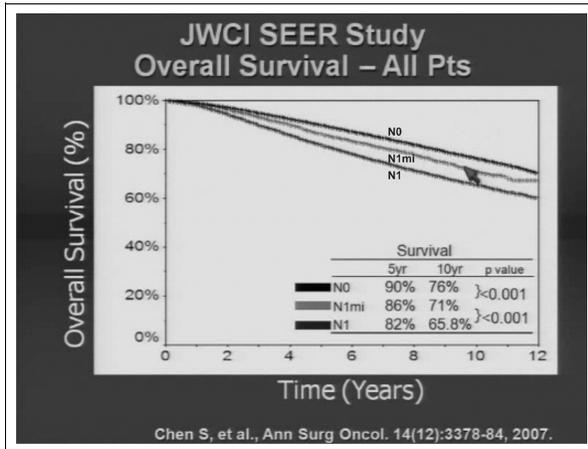


Figura 2. Estudio SEER sobre biopsia de ganglio centinela (GC) (John Wayne Cancer Institute). Sobrevida global según GC negativo (N0), con micrometástasis (N1mi) o con macrometástasis (N1).

micrometástasis; era totalmente distinta la evolución comparando con las que tenían macrometástasis. Y lo mismo habían observado en cuanto a sobrevida global (Figura 1).¹ Es por eso que ellos y todos tenemos esa sensación de que el impacto de las micrometástasis estaría ubicado en un lugar intermedio entre lo que es la axila negativa y lo que es la axila con macrometástasis (Figura 2).²

El primer protocolo que desarrollaron, que todos conocemos, es el ACOSOG Z0010, para aquellas pacientes con cáncer de mama inicial que tenían ganglio centinela negativo; se proponía no hacerle más tratamiento axilar, hacerle la radioterapia de volumen mamario y la terapia sistémica en el caso que fuera necesaria, y evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad. Y en este caso observaron nuevamente que había una diferencia entre las pacientes que tenían el ganglio centinela negativo (tanto por hematoxilina eosina como por inmunohistoquímica) versus las que tenían el ganglio centinela positivo por hematoxilina eosina. Mientras que, las que tenían el centinela positivo por inmunohistoquímica solamente, se asemejaban a aquellas con axila negativa; no tendría tanto impacto en la sobrevida libre de enfermedad y lo mismo ob-

Locoregional Recurrences		
Recurrence	ALND (420 pts)	SLND (436 pts)
Local (Breast)	15 (3.6%)	8 (1.8%)
Regional (Axilla, Supraclavicular)	2 (0.5%)	4 (0.9%)
Total Locoregional	17 (4.1%)	12 (2.8%)
$P = 0.11$		
Median follow-up = 6.3 years		
Regional recurrence seen in only 0.7% of the entire population		

Tabla I. Protocolo ACOSOG Z0011. Recurrencias locales/regionales según linfadenectomía axilar (ALND) o biopsia de ganglio centinela (SLND).

servaron en cuanto a la sobrevida global, con diferencia significativa. Por lo tanto, concluían en este protocolo Z0010 que las micrometástasis detectadas en el ganglio centinela por inmunohistoquímica no impactan significativamente en la sobrevida (global y libre de enfermedad) y por lo tanto ellos no recomiendan el estudio de rutina del ganglio centinela por inmunohistoquímica.

Como tercera conclusión observaron, puesto que era otro objetivo del estudio, que la metástasis en médula ósea sí tenía un impacto en la sobrevida, pero que realmente era infrecuente su hallazgo.

Entonces pasaron a preguntarse si la biopsia del ganglio centinela podría reemplazar a la linfadenectomía axilar en pacientes con axila positiva, y así desarrollaron el protocolo ACOSOG Z0011 en cáncer de mama inicial, T1, T2, pero con un ganglio centinela positivo; un estudio multiinstitucional cuyos criterios de inclusión eran: pacientes T1 y T2, N0 clínicamente, cuya metástasis del ganglio centinela fuera detectada por hematoxilina eosina (si ésta era detectada por inmunohistoquímica era un criterio de exclusión) y, dado que era un estudio multicéntrico, se exigía que fuera tratada correctamente

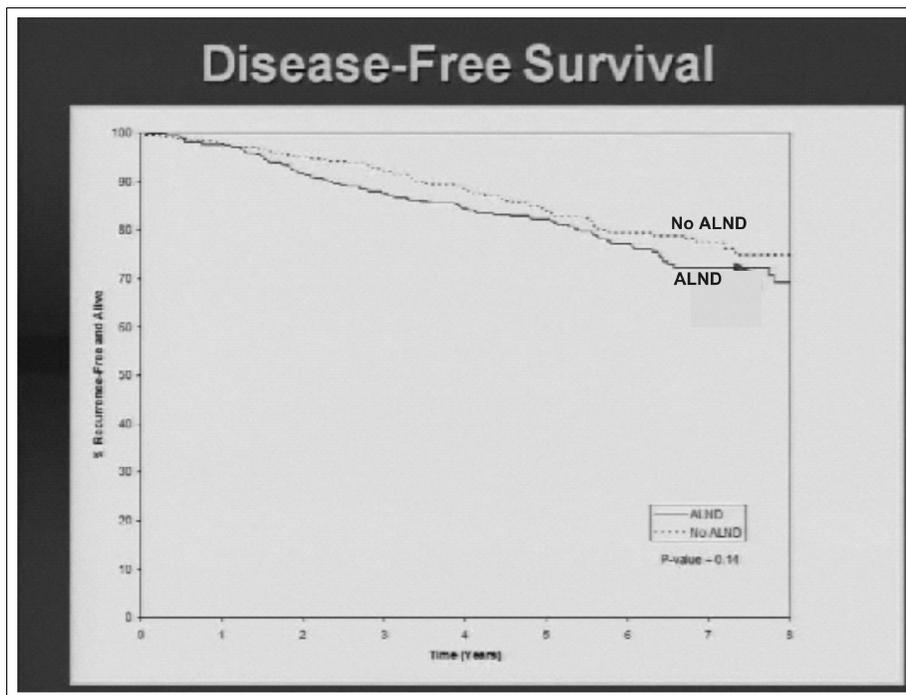


Figura 3. Protocolo ACOSOG Z0011. Sobrevida libre de enfermedad, según linfadenectomía axilar (ALND) o no (no ALND).

con tratamiento conservador, esto es cuadrantectomía, radioterapia del volumen mamario y la terapia sistémica, si estaba indicada. Eran criterios de exclusión, como mencioné anteriormente, que la micrometástasis fuera detectada por inmunohistoquímica; no tenían que recibir radioterapia en campos ganglionares y no tenía que haber una axila clínicamente comprometida (ganglios grandes, más de 3 ganglios). Estas pacientes se *randomizaban* a una rama de linfadenectomía axilar y otra rama de no más cirugía; hacer el tratamiento local y sistémico y ver la evolución.

Ambas ramas del estudio se distribuyeron homogéneamente; alrededor de 420 pacientes en cada una, sin diferencias entre una y otra, con pacientes de una edad promedio 56 años; el 70% eran T1, el 83% eran receptores de estrógeno positivos; en ambos grupos, casi el 70% eran receptores de progesterona positivos y entre el 60% y 65% no tenían invasión linfo-

vascular; alrededor del 70% eran grado nuclear 1 y 2 y el tamaño tumoral promedio era de 1,7 cm.

Entre el 96% y 97% de todas las pacientes habían recibido algún tipo de terapia sistémica o ambas (quimioterapia u hormonoterapia).

Cuando se hizo la biopsia de ganglio centinela, el promedio de ganglios axilares extirpados era 2 ganglios, y cuando se hizo la linfadenectomía axilar el promedio era 17 ganglios. Señalo esto para ver el rango de ganglios extirpados, que va de 13 a 22 ganglios; un mínimo de 13 ganglios demuestra que las linfadenectomías estuvieron bien hechas; porque hay otros trabajos que presentan linfadenectomías con menos de 10 ganglios. En la mayoría había un único ganglio comprometido: para la biopsia de ganglio centinela en el 70% de los casos y para la linfadenectomía en el 60%. En mucho menor proporción había 2 ganglios comprometidos o más.

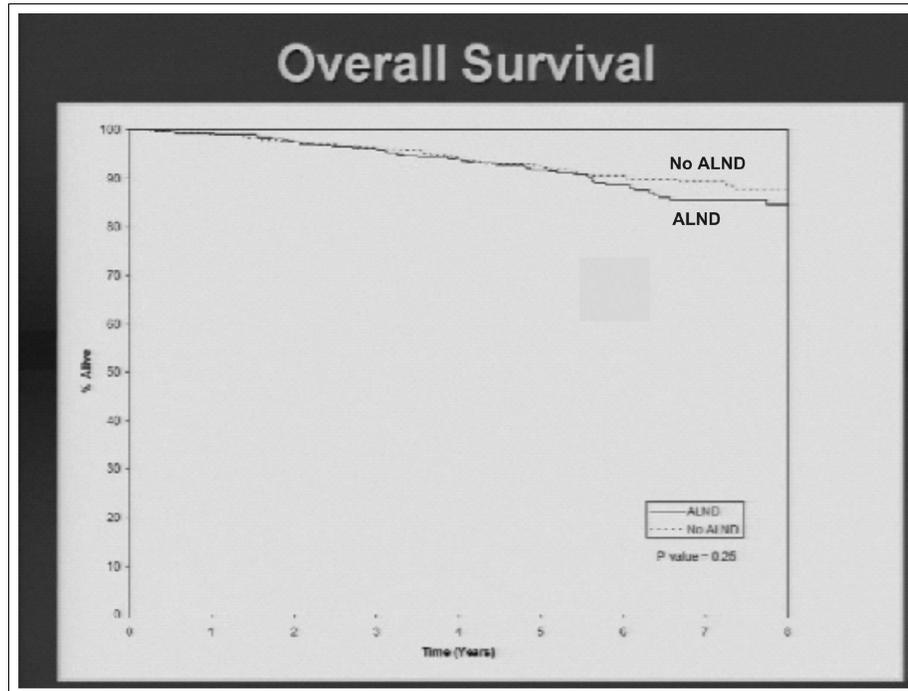


Figura 4. Protocolo ACOSOG Z0011. Sobrevida global, según linfadenectomía axilar (ALND) o no (no ALND).

En las pacientes tratadas con linfadenectomía axilar se observó que un 27,4% tenían ganglios metastásicos, no centinela; por lo cual se asume que en la rama comparable que no recibió la linfadenectomía axilar había un 27% de pacientes que tenían ganglios positivos que no fueron extirpados. ¿Cuáles fueron los resultados en cuanto a recurrencias? Luego de un seguimiento medio de 6,3 años, las recurrencias locales en la mama fueron 3,6% en la rama linfadenectomía *versus* 1,8% en la rama ganglio centinela; no había diferencia significativa. Las recurrencias locales/regionales axilares o supraclaviculares realmente fueron muy bajas, menor del 1% en ambos casos: 0,5% cuando se hizo la linfadenectomía y 0,9% cuando se hizo sólo la biopsia de ganglio centinela (Tabla I). Cuando se evaluó en estos casos la sobrevida libre de enfermedad si se había hecho la linfadenectomía o si no se había hecho, no hubo diferencias significativas (Figura 3). Lo mismo ocurrió para

la sobrevida global (Figura 4).

Como conclusión de este protocolo Z0011, no se observaron diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes que habían sido tratadas con biopsia de ganglio centinela (83,9%) o con linfadenectomía axilar (82,2%), con un seguimiento medio de 6,3 años. Tampoco se hallaron diferencias en la sobrevida global (92,5% *vs.* 91,8%).

Cuando se hizo el análisis multivariado se vio que la edad menor de 50 años o los receptores de estrógeno negativos o el uso de algún tipo de terapia adyuvante, más no el tipo de cirugía, sí podían tener impacto en la sobrevida.

La cuestión que surge como perspectiva futura es qué pacientes podrían evitar la linfadenectomía axilar, y recordemos que estamos hablando de pacientes T1 y T2, que tengan 1 o incluso 2 ganglios centinela comprometidos o con micrometástasis, o con células tumorales aisladas. Qué pacientes sí deberían tener la lin-

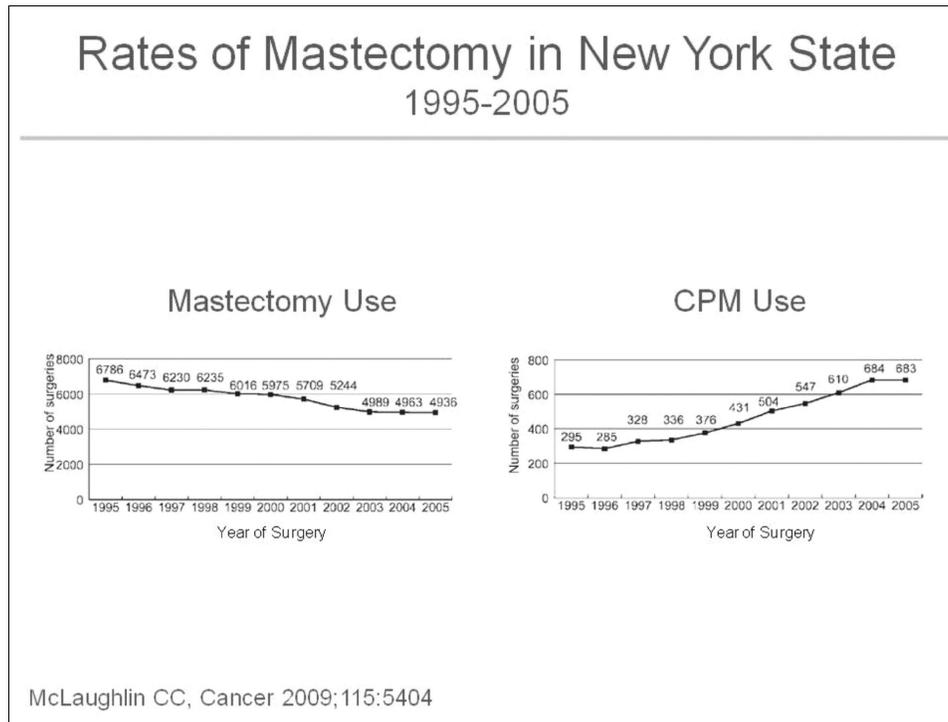


Figura 5. Tasas de indicación de mastectomía terapéutica y de mastectomía profiláctica contralateral (CPM) en el estado de Nueva York, durante el período 1995-2005.

fadenectomía y fíjense que acá habla de tiempo potencial: cuál se podría evitar o cuál debería tenerla. Obviamente deberán recibir linfadenectomía en casos de tumores clínicamente T3 o con axila clínicamente positiva; aquellas pacientes que hubieran recibido terapia neoadyuvante.

Concluye Giuliano su presentación diciendo que, en vista de los resultados que ellos tuvieron, la indicación de disección axilar debe ser revaluada y considerar realmente si hay que hacerla de rutina en estos casos con cáncer de mama metastásico inicial.

Mastectomía de reducción de riesgo

Monica Morrow

La otra presentación sobre tratamiento quirúrgico que destaco estuvo a cargo de Monica Morrow, quien se refirió a "la epidemia de la mastectomía bilateral, a quiénes y por qué".

Lo primero que dijo fue que este título tan rimbombante no lo había puesto ella; que le solicitaron que se refiriera a este tema, y que el título atraía.

Comenzó mostrando el estado actual de la indicación de mastectomía profiláctica contralateral (MPC) en los EE.UU. y se ve cómo, desde el año 1998 al 2003, fue en aumento significativo para los estadios I, II y III,³ incluso también significativamente y especialmente para los carcinomas intraductales.⁴

En una revisión de 10 años, de 1995 a 2005 en el estado de New York,⁵ se vio cómo en esos 10 años fue disminuyendo significativamente la indicación de mastectomía a expensas de cirugía conservadora. Sin embargo, en esos mismos años en contraposición, fue aumentando significativamente la indicación de mastectomía contralateral profiláctica (Figura 5). Entonces se pregunta por qué esta dicotomía de hacer menos

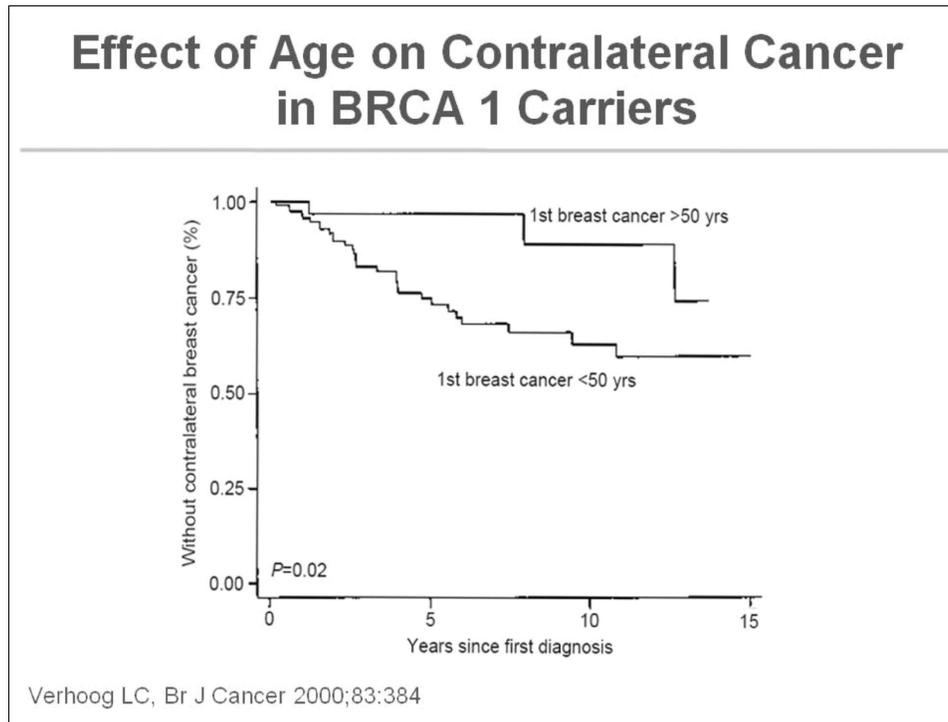


Figura 6. Efecto de la edad al momento del diagnóstico del tumor primario, en el desarrollo de un tumor contralateral, en pacientes portadoras de la mutación del BRCA1 (menores o mayores de 50 años).

mastectomías en mamas enfermas y cada vez más mastectomías en mamas sanas.

Haciendo una revisión de distintos trabajos⁶⁻⁸ se vio a qué pacientes se les está indicando hoy en los EE.UU. mastectomía profiláctica contralateral: fundamentalmente a mujeres jóvenes, y eso es lógico; a pacientes blancas con respecto a otras razas; a pacientes que tengan algún tipo de seguro médico privado *versus* las que no lo tienen o tengan alguno público; a pacientes que tengan historia familiar, eso es un poquito más lógico; más aún, las pacientes que hubieran realizado el test genético del BRCA, independientemente del resultado que éste hubiera dado. ¿A qué tumores se les hacía? Por un lado tumores lobulillares y especialmente a carcinomas intraductales. ¿Y qué otros factores estudiaron que podían estar influyendo en este aumento de mastectomías profilácticas? La indicación de reconstrucción posmastectomía, se ve-

rá, se estudió; o la mayor indicación de resonancia magnética en la etapa diagnóstica previa al tratamiento.

En cuanto a la edad, obviamente la mayor diferencia es en pacientes jóvenes, de 20 a 29 años y de 30 a 39 años, con respecto a las demás. En las pacientes que están aseguradas con algún seguro privado, especialmente *versus* a las que tienen atención pública o las que no están aseguradas (a ellas no se les indica tanto). De acuerdo al tipo de especialización que tenga el servicio tratante, servicios que operan más de 145 cánceres al año (que los convierte en servicios especializados), son los que más la hacen *versus* el resto.

Bien sabemos que cuando se presenta la mutación en el BRCA, la posibilidad de la aparición del carcinoma contralateral es muy significativa, *versus* aquellas pacientes que no presentan la mutación; pero esto se observa más

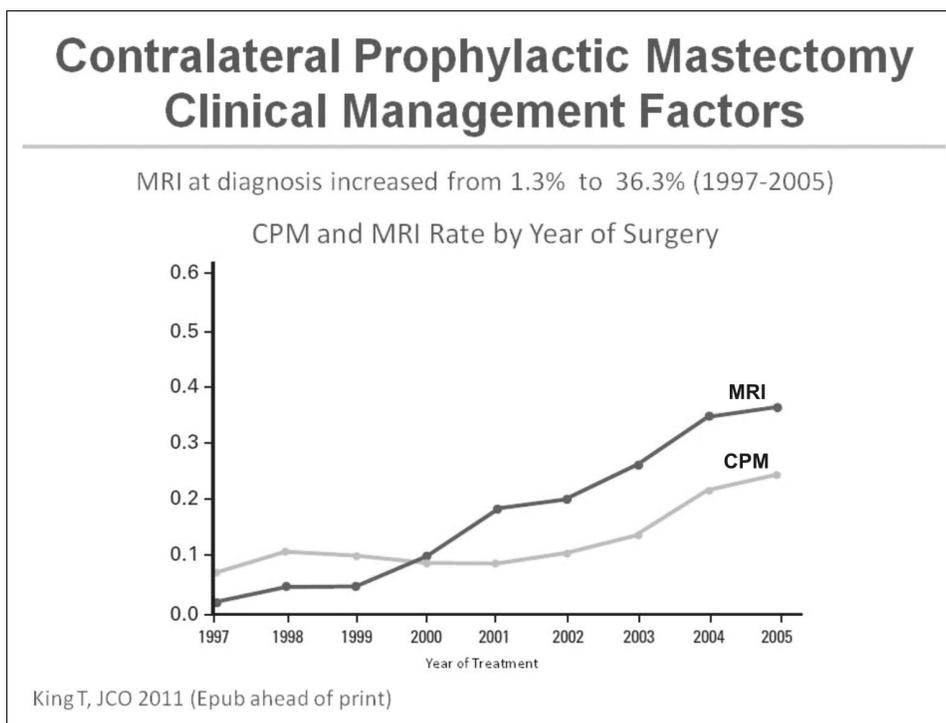


Figura 7. Curvas de indicación de resonancia magnética nuclear mamaria (MRI) y de mastectomía contralateral profiláctica (CPM) en el período 1997-2005 (King T. JCO, 2011).

aún cuando el tumor primario se desarrolla en pacientes menores de 50 años. Cuando el tumor primario se presenta en pacientes mayores de 50 años, aun con la mutación del BRCA, la supervivencia libre de enfermedad no empeora tanto (Figura 6).⁹

La Dra. King, del grupo de la Dra. Morrow, presentó también en ASCO un trabajo con su experiencia en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center sobre sus mastectomías de reducción de riesgo. Sobre 2.965 casos de cáncer unilateral, en el período 1997-2005, se estudió a qué pacientes se les hizo MPC en el momento del tratamiento del tumor primario o hasta 12 meses después del diagnóstico y vieron que durante ese período se incrementó, especial y significativamente en los últimos años, la indicación de MPC del 7% al 24%. Y analizaron a qué pacientes se lo habían hecho. Como se mencionó anteriormente, se trata especialmente de pacientes

más jóvenes, menores de 45 años *versus* las demás; fundamentalmente blancas en su mayoría, con respecto a otras razas y especialmente si tenían historia familiar (68% de ellas).

Pero veamos la historia familiar. De todas las pacientes sometidas a MPC, un 49% tenía un familiar de primer grado con cáncer de mama y apenas 8% tenían 2 familiares o más afectados; el 29% había hecho el test genético, pero sólo un 31% de ellos había sido positivo; el resto se había hecho igual la MPC.

En este grupo de casi 3.000 pacientes, se les hizo la MPC a 407; de ellas 37 casos tenían la mutación del BRCA y 15 casos tenían antecedente de radioterapia en manto previa, lo que también las pone en riesgo. Por lo tanto, de estas 407 pacientes, 52 casos (el 13%) realmente habían tenido un alto riesgo como para indicar este tipo de intervención.

En este mismo trabajo evaluaban otro tipo

Contralateral Breast Ca and Recurrences

	No-CPM (n=2558)	CPM (n=407)
Median follow-up (range)	6 years (.01-12.2 yrs)	4 years (.18-11.7 yrs)
Site of first event		
Contralateral breast ca	14 (0.5%)	0
Distant metastases	184 (7%)	15 (4%)
Ipsilateral local-regional	72 (3%)	9 (2%)

King T, JCO 2011 (Epub ahead of print)

Tabla II. Incidencia de carcinoma contralateral y de recurrencias locales/regionales y a distancia, en el grupo de mastectomía contralateral profiláctica (CPM) versus no (no CPM) (King T. JCO, 2011).

de factores; se menciona la indicación cada vez mayor, a partir del año 2000, de la resonancia nuclear magnética en la etapa diagnóstica y se ve cómo paralelamente ascienden ambas curvas, la de indicación de resonancia y la de MPC, además de haber generado significativamente más biopsias, tanto en la mama enferma como en la sana, y la mayoría de ellas benignas (Figura 7).

El otro factor que mencionaban que podía tener influencia en la indicación de MPC era la indicación de reconstrucción mamaria posmastectomía. Los números son que cuando se hacía la mastectomía bilateral el 87% iban a reconstrucción, versus el 51% cuando no se hacía la MPC.

¿Qué evolución tuvo este grupo de pacientes? Las que tuvieron la mastectomía profiláctica no tuvieron carcinoma contralateral y las que no recibieron MPC lo padecieron apenas un 0,5% con un seguimiento a 6 años. Ambos grupos tuvieron aparición de metástasis a distancia o re-

currencias locales/regionales, pero ese 0,5% es lo que se quería prevenir en esas pacientes (Tabla II).

Entonces se preguntaron: ¿Por qué estamos realizando estas cirugías en estas mamas sanas? ¿Por el alto riesgo del cáncer contralateral? ¿Para mejorar la sobrevida? (dado que había trabajos que mencionaban que realmente podía mejorarse la sobrevida global haciendo este tipo de intervenciones). ¿O para mejorar el resultado cosmético de la reconstrucción cuando se hacía la mastectomía bilateral versus cuando se la hacía de un solo lado?

En cuanto al impacto en la sobrevida global, hay una revisión de Cochrane del año 2010 que estudió la sobrevida a 15 años, en 4 estudios (no eran muchas pacientes) y ella fue de 64% para pacientes que tenían la mastectomía profiláctica versus 48% para un grupo similar de pacientes que no habían recibido la MPC; no fue una diferencia significativa. Los estudios que pensábamos que mostraban mejor sobrevida

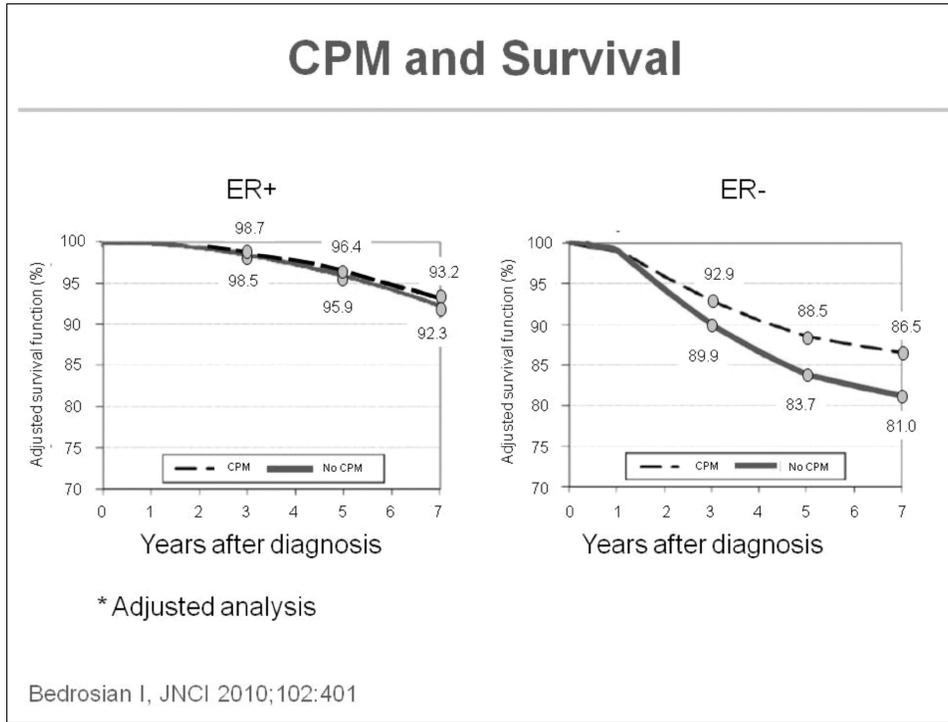


Figura 8. Mastectomía contralateral profiláctica (CPM) versus no (no CPM) y sobrevida, según receptores de estrógeno positivos o negativos (Bedrosian I. *JNCI* 2010; 102: 401).

global en estas pacientes con mastectomía de reducción de riesgo, evidenciaron limitaciones metodológicas. No hay realmente datos potentes, datos estadísticamente firmes que demuestren que se mejora la sobrevida.

En otro trabajo del 2010, Bedrosian¹⁰ estudió una serie de más de 107.000 cánceres de mama y observó que un 8,3% de ellas (8.902 pacientes) había recibido MPC. En el subgrupo de pacientes con tumor primario receptores hormonales positivos, no hubo diferencia en la sobrevida a 7 años; mientras que, en aquellas pacientes que tenían tumor primario con receptores negativos, a 7 años había 5 puntos de diferencia en la sobrevida a favor de las que habían recibido la MPC. Se observa entonces algún factor que sí puede influir en la indicación (Figura 8).

Concluye Bedrosian en este trabajo que no observaron beneficio en la sobrevida con mas-

tectomía profiláctica en pacientes con receptores positivos y tampoco en pacientes con receptores negativos mayores de 60 años; nuevamente la

Outcome			
Unilateral vs Bilateral Mastectomy + Recon			
	Unilateral	Bilateral	P-value
# Patients	451	176	
General satisfaction	66.8%	66.9%	0.99
Aesthetic satisfaction	64.8%	62.6%	0.65
Mean # addl. surgeries	2.2	2.1	
Total complications	34.6%	34.1%	0.93

Craft RO, PRS 2011

Tabla III. Resultados obtenidos con mastectomía unilateral o bilateral, en ambos casos con reconstrucción mamaria (Craft RO. *PRS*, 2011).

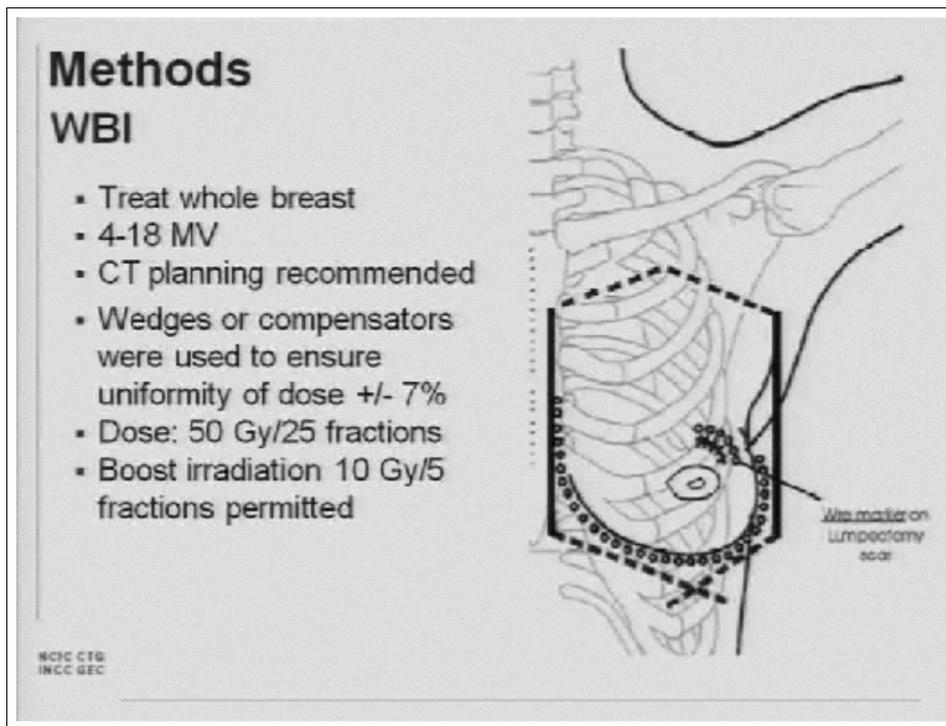


Figura 9. Campos de radioterapia de volumen mamario total (WBI) (Whelan T.).

edad al diagnóstico del tumor primario es un factor muy importante. Sí, encontraron una diferencia significativa en la sobrevida en pacientes menores de 50 años con receptores hormonales negativos, pero realmente no se explican por qué la sobrevida fue mucho mayor (esos 5 puntos de diferencia que observaron) que la esperada por el 1% o menos de incidencia anual del carcinoma contralateral.

Por último, se analizó el factor de reconstrucción mamaria posmastectomía, que se cree que puede influir en la decisión de indicar una mastectomía bilateral para obtener un mejor resultado estético. En las pacientes en las que se analizó la satisfacción con el resultado estético, según hubiera recibido mastectomía bilateral o no, como así también el porcentaje de complicaciones, no hubo diferencias significativas. Tampoco hubo mayor cantidad promedio de cirugías adicionales para obtener simetría por no

haber hecho la mastectomía bilateral (Tabla III).

Como conclusión entonces, la mayoría de las mujeres que han recibido una MPC, en los estudios que se comentaron, tanto de Mónica Morrow como los otros, realmente no estaban con un alto riesgo de desarrollar un segundo cáncer; por lo tanto, los objetivos que se buscaban de disminuir ese alto riesgo de segundo cáncer o mejorar la sobrevida, o mejorar el resultado estético, tampoco se obtuvieron como resultado en los trabajos estudiados ni en el análisis de los pacientes propios.

Termina preguntándose Mónica Morrow, si en una era de tanta restricción cada vez mayor del gasto en salud, es ético o apropiado indicar la mastectomía profiláctica en base a la solicitud de la paciente.

Personalmente yo me pregunto si se le puede atribuir toda la responsabilidad a la paciente, dado que en las experiencias mostradas hubo

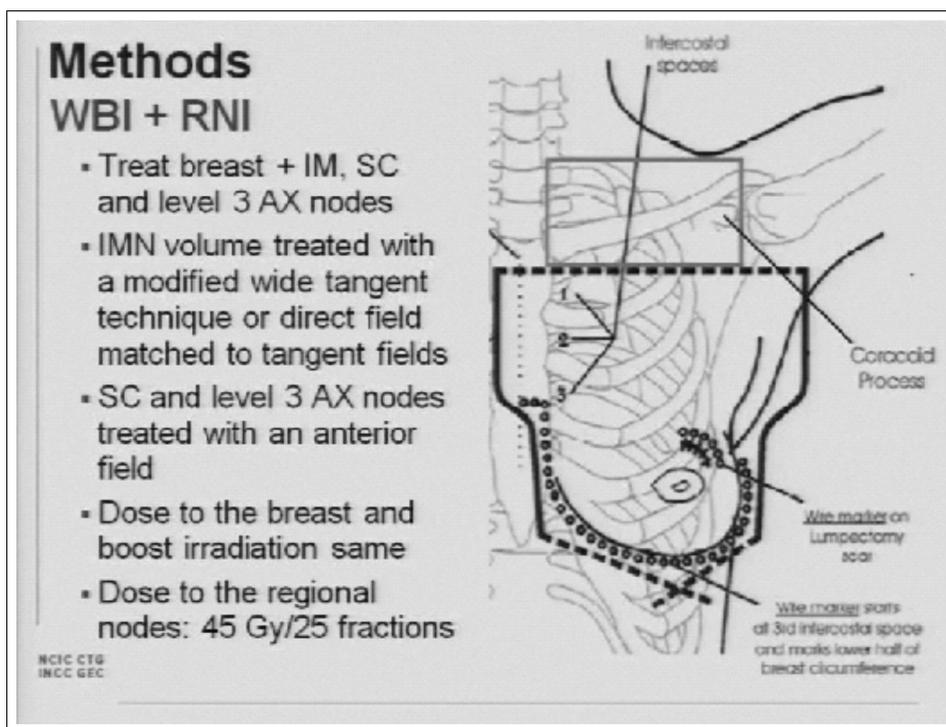


Figura 10. Campos de radioterapia de volumen mamario total más áreas ganglionares regionales (WBI+RNI) (Whelan T.).

profesionales que indicaron estas intervenciones.

Radioterapia ganglionar regional en cáncer de mama temprano

Protocolo NCIC-CTG MA.20

Timothy Whelan

El tercer trabajo que elegí para comentar no es de cirugía pero es de tratamiento local/regional. Fue una presentación de un estudio a cargo de Timothy Whelan, que fue bastante comentado y por eso lo traigo.

En representación de un grupo de EE.UU., Canadá y Australia, presentó los resultados interinos del protocolo MA.20 de tratamiento del cáncer de mama temprano con irradiación de las áreas ganglionares.

El *background* de este trabajo fue que, como sabemos, la radioterapia de la pared torácica y de los ganglios linfáticos regionales luego

de la mastectomía está indicada en aquellas pacientes con axila positiva y mejora la supervivencia, disminuyendo también el riesgo de recidiva local. Por esto las guías de recomendaciones de ASTRO de 1999 y de ASCO del 2001 recomendaron radioterapia posmastectomía en pacientes con tumores de más de 5 cm o con más de 3 ganglios axilares comprometidos. Y estas recomendaciones mencionaban que para las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos se requerían más estudios para llegar a una conclusión.

Las pacientes con cáncer de mama temprano tratado con cirugía conservadora reciben radioterapia del volumen mamario. Esta radioterapia del volumen mamario incluye alguna parte del campo axilar y también alguna parte del campo de la cadena mamaria interna. Si se le suma la radioterapia de áreas ganglionares, cadena mamaria interna, supraclavicular y vértice de la axila, ello podría brindar beneficios, pero

Baseline Characteristics		
	WBI N=916	WBI+RNI N=916
Age (mean)	53	54
Axillary nodes removed (mean)	12	12
Node Negative	10%	10%
Node Positive (1-3)	85%	85%
Tumor size > 2cm	45%	50%
Grade III	42%	43%
ER Negative	26%	25%
Adjuvant chemotherapy	91%	91%
Adjuvant endocrine therapy	77%	76%
Boost irradiation	24%	22%

Tabla IV. Protocolo NCIC-CTG MA.20. Distribución de las dos ramas del estudio. Radioterapia de volumen mamario total (WBI) y volumen mamario total más áreas ganglionares regionales (WBI+RNI) (Whelan T.).

se sabe o se presupone que están asociados con neumonitis radiógena, linfedema o plexopatía branquial.

Los objetivos de este protocolo MA.20 eran comparar la efectividad de la radioterapia sobre áreas ganglionares (cadena mamaria interna, supraclavicular y vértice de la axila), en adición a la radioterapia del volumen mamario, en mujeres con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora, con axila positiva pero también con axila negativa de alto riesgo.

Los objetivos primarios eran observar la supervivida global y los secundarios la supervivida libre de enfermedad, la supervivida libre de recurrencia local/regional o de recurrencia a distancia, la toxicidad y los resultados cosméticos.

Los criterios de inclusión eran axilas positivas, pero también axilas negativas de alto riesgo; y este alto riesgo estaba dado por un tumor de 5 cm o más, o un tumor mayor de 2 cm pero con menos de 10 ganglios axilares extirpados, y alguno de los siguientes factores: receptores de estrógeno negativos o grado 3, o invasión linfocelular.

Dado que se trata de un estudio multicéntrico, estas pacientes debían tener un tratamiento correcto en cuanto a la cuadrantectomía y a la

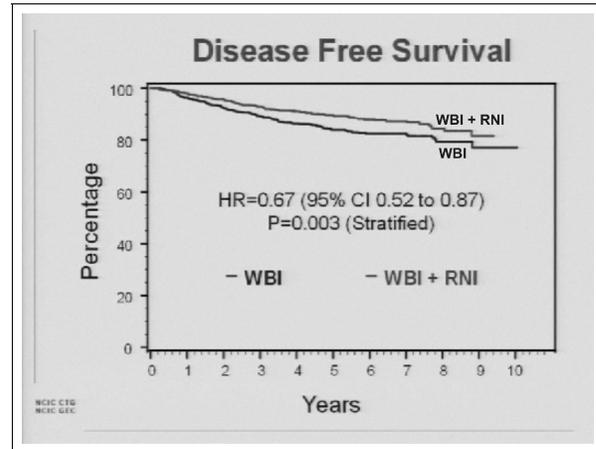


Figura 11. Protocolo NCIC-CTG MA.20. Supervivida libre de enfermedad según radioterapia de volumen mamario total (WBI) y volumen mamario total más áreas ganglionares regionales (WBI+RNI) (Whelan T.).

linfadenectomía, que tenía que ser, por lo menos, de primero y segundo nivel y debían estar tratadas correctamente con la terapia sistémica, química y/u hormonal.

Las pacientes fueron *randomizadas* a una rama que recibió radioterapia del volumen mamario y otra rama con radioterapia del volumen mamario más áreas ganglionares. Los campos de la radioterapia del volumen mamario recibieron una dosis de 50 Gy en 25 fracciones y podían recibir un *boost* de 10 Gy (aunque la mayoría no lo hizo) (Figura 9). Cuando se agregaba la radioterapia de áreas ganglionares, a este campo mamario se incluían el espacio intercostal I, II y III de cadena mamaria interna, la fosa supraclavicular que incluye el vértice de la axila y se extendía un poco más hacia la base de la axila si ésta había estado muy comprometida (Figura 10).

Se *randomizaron* dos ramas con una buena cantidad de pacientes, 916 casos en cada una y correctamente equilibradas. La edad promedio fue de 53 años; la cantidad promedio de ganglios axilares removidos fue 12; la axila fue positiva en el 85% de las pacientes; el tamaño tumoral promedio menor a 2 cm se dio en alrededor de la mitad de las pacientes; grado 3 en un

Isolated Locoregional DFS Any First Local or Regional Recurrence		
	WBI	WBI + RNI
N of Patients	916	916
Events	48	29
Local only	25	25
Regional only*	21	4
Local + Regional	2	0
5-Yr LR DFS	94.5%	96.8%

* 67% of regional recurrences were in the axilla

Tabla V. Protocolo NCIC-CTG MA.20. Recidivas locales/regionales y sobrevida libre de enfermedad (DFS). Radioterapia de volumen mamario total (WBI) y volumen mamario total más áreas ganglionares regionales (WBI+RNI) (Whelan T.).

42%; eran receptores hormonales positivos el 75%; la mayoría recibió un tratamiento adyuvante, químico (91%) u hormonal (77%); una baja proporción de pacientes recibió el *boost* de radioterapia (24%) (Tabla IV).

¿Y qué resultados obtuvieron? La sobrevida libre de enfermedad, con un seguimiento medio de 62 meses, con radioterapia del volumen mamario fue de 84,0%; cuando se adicionó radioterapia en áreas ganglionares fue de 89,7%; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,003$) (Figura 11).

Cuando se analizaron las recidivas locales/regionales, las recidivas locales únicamente fueron exactamente iguales en cada grupo (25 sobre 916 casos en cada rama), pero cuando observaron las recidivas regionales, hubo 21 en el grupo que se trató con radioterapia del volumen mamario y fueron sólo 4 en el grupo que recibió radioterapia de campos ganglionares; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,02$). De esas 21 pacientes, la gran mayoría era en la axila (67%); esto da aproximadamente más del 2% de recidiva axilar, lo cual parece mucho cuando se lo compara con las cifras que mencionó Giuliano anteriormente, que fueron

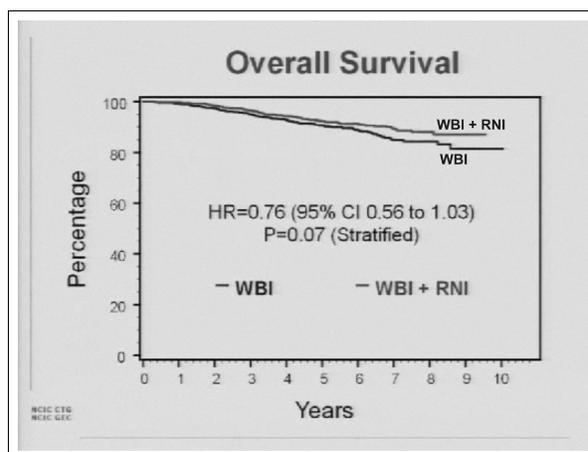


Figura 12. Protocolo NCIC-CTG MA.20. Sobrevida global según radioterapia de volumen mamario total (WBI) y volumen mamario total más áreas ganglionares regionales (WBI+RNI) (Whelan T.).

del 0,5% a 0,9% (Tabla V).

La sobrevida libre de enfermedad a distancia fue de 87% en las que se irradió el volumen mamario y 92,4% cuando se agregó radioterapia en áreas ganglionares. Esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p=0,002$).

Finalmente, cuando se analizó la sobrevida global, fue 90,7% vs. 92,3%; esto marcó una tendencia, pero en este caso no fue estadísticamente significativa ($p=0,07$) (Figura 12).

Al analizar los efectos adversos, en las pacientes con radioterapia del volumen mamario llegaron a observar dermatitis radiógena de algún tipo, en el 40% vs. 50% cuando se adicionaba campos ganglionares; neumonitis 0,2% vs. 1,3% y linfedema en 4% vs. 7%; todas ellas, diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados provisionales de este trabajo muestran que la radioterapia en áreas ganglionares adicionada a la radioterapia del volumen mamario mejora la sobrevida libre de enfermedad a 5 años, con una reducción tanto en las recidivas locales/regionales como en las recidivas a distancia.

También se observó una tendencia a una mejora en la sobrevida global, pero, como vi-

mos, estos datos no fueron estadísticamente significativos.

Se reconoce que adicionar radioterapia en áreas ganglionares se asocia con un incremento en las complicaciones como neumonitis radiógena y linfedema.

Hoy se indica radioterapia de volumen mamario luego de toda cirugía conservadora; a las pacientes con más de 3 ganglios axilares positivos se les adiciona radioterapia de áreas ganglionares. Las implicancias terapéuticas de este protocolo MA.20 serían que a las mujeres con tumores con axila positiva de 1 a 3 ganglios se les debería ofrecer radioterapia en áreas ganglionares, teniendo en cuenta el aumento en las

complicaciones que esto pueda tener.

Esto fue un resumen de lo que me pareció importante. Muchas gracias.

REFERENCIAS

1. Hansen NM, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4679-84.
2. Chen S, et al. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12): 3378-84.
3. Tuttle TM. *JCO* 2007; 25: 5203.
4. Tuttle TM. *JCO* 2009; 27: 1365.
5. Mc Looughlin CC. *Cancer* 2009; 115: 5404.
6. Yi M. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 1026
7. Stucky CC. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(Suppl 3): 330.
8. Yao K. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2554.
9. Verhoog LC. *Brit J Cancer* 2000; 83: 384.
10. Bedrosian I. *JNCI* 2010; 102: 401.