

156

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Volumen 42
Número 156
Diciembre 2023



SOCIEDAD
ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA
1967 · 2017

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dr. Luciano Cassab

VICEPRESIDENTE

Dr. Francisco Terrier

SECRETARIO

Dr. Carlos Martín Loza

PROSECRETARIO

Dr. Lucas Cogorno

TESORERO

Dra. Carola Allemand

PROTESORERO

Dr. Juan Isetta

DIRECTOR DE PUBLICACIONES

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. Sabrina Barchuk

SECRETARIA DE ACTAS

Dra. Verónica Fabiano

VOCALES TITULARES

1° Dr. Jorge Bustos

2° Dra. María Eugenia Azar

3° Dra. Gabriela Candás

4° Dr. Claudio Levit

5° Dr. Daniel Lehrer

VOCALES SUPLENTE

1° Dr. Roberto Billinghurst

2° Dr. Eduardo Cortese

3° Dr. Gastón Berman

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Dr. Juan Luis Uriburu

Dr. Eduardo G. González

Dr. Federico A. Coló

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Roberto J. Elizalde

Dr. Roberto Castaño

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTOR

Dr. Gustavo Hauszpigiel

DIRECTOR EDITORIAL

Dr. Gustavo Hauszpigiel

SUBDIRECTORA EDITORIAL

Dra. Sabrina Barchuk

SECRETARIA EDITORIAL

Dra. Priscila Holub

EDITORES ASISTENTES

Dra. Lucrecia Ballarino

Dr. Gastón Berman

Dra. María Florencia Calvo

Dra. María Victoria Costanzo

Dr. Alejandro Di Sibio

Dra. Guillermina Eidenson

Dra. Verónica Fabiano

Dra. Lucila Hansen

Dra. María Noel Hernández

Dr. Carlos Molina

Dra. Ana Mariela Motta

Dr. Juan Paris

Dra. María Angélica Pollina

Dra. Luciana Sabatini

Dra. Verónica Sanchoyena

Dr. Francisco Von Stecher

Dra. Valeria Vidales

Dra. Alejandra Wernicke

CONSEJO ASESOR HONORARIO

Dr. Antonio Lorusso

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Juan Margossian

Dr. Jorge Novelli

Dr. Héctor D. Vuoto

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Jorge R. Gori

Dr. Roberto Castaño

Dr. Roberto Elizalde

Dr. Federico Coló

Dr. Eduardo González

Dr. Juan Luis Uriburu

CONSEJO ASESOR EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. Cicero De Andrade Urban (Brasil)

Dra. Helenice Gobbi, MD, PhD (Brasil)

Dr. Henry Gómez Moreno (Perú)

Dra. Ana Lluch (España)

Dr. Vicente Martínez de Vega (España)

Dr. Juan Palazzo (USA)

Dr. Vicente Valero (USA)

EDICIÓN Y DISEÑO

Adosmouse

Estudio de diseño gráfico

adosmouse@gmail.com

SECRETARÍA GENERAL

Marcelo T. de Alvear 1252, 5º piso, Of. 502

C1058AAT - Buenos Aires, Argentina

Tel: (54 11) 4519-8576 / 4519-8577

www.samas.org.ar | info@samas.org.ar

ISSN 0326-2219

Sumario

CONFERENCIA INAUGURAL

- 5** XVI Congreso Argentino e Internacional de Mastología.
El Rol del Mastólogo en el siglo XXI.
Luciano Fabián Cassab

CONFERENCIAS

- 12** Radioterapia previa a la mastectomía para facilitar la reconstrucción mamaria inmediata.
Henry Kuerer
- 25** Manejo actual de la irradiación de ganglios linfáticos regionales (RNI) después de la quimioterapia neoadyuvante.
Julia White
- 35** Adaptando la cirugía axilar en pacientes con ganglios positivos.
Henry Kuerer
- 45** TAILORx, RxPONDER y direcciones futuras para la prueba Oncotype DX Breast Recurrence Score.
Christy A. Russell
- 56** Reglamento de Publicaciones

Summary

OPENING CONFERENCE

- 5** XVI Argentine and International Congress of Mastology.
The Role of the Mastologist in the 21st Century.
Luciano Fabián Cassab

CONFERENCES

- 12** Premastectomy Radiation Therapy to Facilitate Immediate Breast Reconstruction.
Henry Kuerer
- 25** Current management of Regional Lymph Node Irradiation (RNI) after
Neoadjuvant Chemotherapy.
Julia White
- 35** Adapting axillary surgery in node-positive patients.
Henry Kuerer
- 45** TAILORx, RxPONDER and Future Directions for the Oncotype DX Breast
Recurrence Score Test.
Christy A. Russell
- 56** Publications Regulations

CONFERENCIA INAUGURAL XVI CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA

Dr. Luciano Fabián Cassab
Presidente
Sociedad Argentina de Mastología

EL ROL DEL MASTÓLOGO EN EL SIGLO XXI

Me dieron para charlar sobre el rol del mastólogo en el siglo XXI, uno trata de armar en la cabeza cuál sería el rol que cumple todo especialista en esta era, porque han pasado los años y la medicina avanzó, cambió el mundo prácticamente. Entonces les quiero empezar a mostrar como lo traté de armar e ir tocando todos los ítems que debe conocer un mastólogo en esta época.

Después de varias décadas, aprendimos que los detalles en la remoción del tumor primario no afectan los resultados en términos de cura y sobrevida.

Las recurrencias son indicadores, no reguladores de la supervivencia. Antes se creía que cuanto más sacábamos, más curábamos y después nos dimos cuenta, cuando empezó el tratamiento conservador, que no era así. Pasamos entonces de las grandes mastectomías al tratamiento conservador. Luego a intervenciones mínimamente invasivas, ya sea desde el punto de vista de los intervencionistas, de los imagenólogos, hasta los mismos mastólogos que hacemos cada vez más cirugías en menos, es decir que hubo un descalamiento permanente.

Por suerte esto no me tocó vivir, sí vi consecuencias de la cirugía de Halsted. Esa era de la cirugía de Prudente. Hasta que pasamos por un montón de procedimientos hasta llegar a los microarreglos de ADN que nos marcan hoy el pronóstico y el futuro de la enfermedad.

Cuando uno busca, lo primero que hace para armar una clase, es tratar de armar una introducción y entonces hoy tenemos que acostumbrarnos a que la tecnología nos ayuda muchísimo en todo y no tenemos que ser reacios a utilizarla. Entonces leí esta definición “El mastólogo desempeña un rol crucial en la detección temprana, tratamiento y prevención de enfermedades mamarias contribuyendo a la salud y bienestar de las mujeres en la sociedad actual. Su labor incluye la formación de nuevos profesionales de la salud, asegurando una educación de calidad, fomentando un enfoque integral y actualizado en la atención a las enfermedades mamarias en la sociedad actual.” Esto, si pensaba un poco y me dedicaba todo un día, quizás me salía solito, pero lo único que tuve que hacer es recurrir al chat GPT y me sacó una definición brillante, qué es lo que hacemos todos los días.

Entonces no negarnos a la tecnología, que muchas veces estamos en si queremos tener la placa en la mano o si nos peleamos por verlas en un monitor, como me preguntaban aquí en el público, si la Sociedad tomó algún tipo de postura con respecto a esto. Yo creo que la medicina está cambiando, nos tenemos que aggiornar a todo lo que se viene. Sé que es muy tedioso, es más, hoy ya las computadoras no tienen para colocar CD y cuando vienen con el CD no sabemos qué hacer, empezamos a buscar a nuestro alrededor dónde ponerlo. Pero bueno, de a poco uno va tratando de aggiornarse y poder sacarle un provecho a todo esto y tener un buen diagnóstico.

Es real que muchas veces se trata a las pacientes según el lugar de trabajo y recursos con que uno cuenta, más que por las características biológicas del tumor. Los cirujanos generales, mastólogos y ginecólogos operan cáncer de mama, pero hoy hay que entender que es algo más que un tratamiento estándar. Antes sabíamos que con la cirugía y el bisturí corríamos todo; hoy ya no es así, es más, ya casi son las menos las veces en que uno comienza con la cirugía. Necesitamos del imagenólogo que nos haga un buen diagnóstico y luego de un oncólogo, de un patólogo principalmente, como para que certifique ese diagnóstico que vimos en las imágenes y luego del oncólogo, que por ahí resuelva esos casos en que necesitamos ver cómo actúa la quimioterapia en un tumor puesto y no una vez extraído. Entonces estamos quedando los mastólogos en última instancia como para terminar de resolver el problema.

Los mastólogos necesitamos estar certificados y por esto al hablar del mastólogo del siglo XXI no cabe otra posibilidad de que no tenga una certificación. Una de las certificaciones que conocemos todos, que es la certificación de EUSOMA, que requiere la intervención de ciento cincuenta cirugías por año y tener un 60% de cirugías reconstructivas.

Es necesaria la cirugía reconstructiva y que los mastólogos deban y quieran aprender, salvo que no tengan interés, pero es muy importante quizás acompañar a nuestras pacientes desde el momento del diagnóstico hasta el momento de la cirugía final. Es necesaria entonces la certificación en cáncer de mama, estándares de tratamiento, entrenamiento en oncoplastia y adecuar la terapia ideal para cada paciente.

Este es un trabajo que es conocido, que apareció en el *European Journal of Surgical Oncology*: Conocimientos teóricos y prácticos que se esperan para los cirujanos mamarios capacitados y son, para que haya un óptimo cuidado debemos tener exámenes y certificación, una alta calidad en el tratamiento, trabajo multidisciplinario, es importantísimo, guías basadas en la evidencia, auditoría de las prácticas y de los resultados y un continuo desarrollo profesional.

Qué se espera de este cirujano, tomando como base el modelo europeo. Que sirva de base para la acreditación de la cirugía mamaria, actualización cada dos años por el grupo europeo de certificación de oncología quirúrgica de mama de la BRESO. Para cirujanos, ginecólogos cirujanos que requieren la acreditación, se requiere por lo menos seis meses como mínimo, estandarización de la cirugía de cáncer de mama, reducir complicaciones, reducir costos, mejorar la eficiencia, mejorar la seguridad del paciente, el equipo multidisciplinario siempre y debe haber investigación.

La certificación se basará en la adquisición de conocimientos demostrado mediante exámenes, la adquisición de habilidades prácticas demostradas en período de capacitación en una Unidad de Mastología, que es muy importante contar con ella. Una vez aprobado y certificado, los especialistas en Mastología deberán participar de una educación médica continua, recertificando cada cinco años. Esto es lo que ofrecemos a diario en nuestra Sociedad. Los centros europeos especializados para la capacitación deberán contar con la garantía de la calidad de EUSOMA.

Nosotros contamos con muchas, ya cada vez son más las unidades de mastología que cuentan con la aprobación y los veedores que están capacitados para eso están yendo a las distintas instituciones. Hay una subcomisión que va a las distintas instituciones y hospitales como para certificar. Ya contamos con bastantes unidades de Mastología, algunas ya acreditadas otras en vías de acreditación, que han presentado ya sus papeles y ya estamos por la recertificación.

Entonces ¿hacia dónde vamos en el tratamiento? ¿Más es menos? Esto es lo que estamos tratando ya de convencernos durante todo

este tiempo. El gran paso fue el de las mastectomías a los tratamientos conservadores. Luego apareció el que vamos a tener por suerte al Dr. Giuliano con su trabajo en la aparición de la biopsia del ganglio centinela. Ahora, de uno a tres ganglios ya con la posibilidad de evitar ese vaciamiento. El descalamamiento permanente de la cirugía axilar y del tratamiento quirúrgico en la mama, la neoadyuvancia endócrina para pacientes adultas mayores o en luminales A, que tienen una buena respuesta al tratamiento hormonal y no son tan sensibles a la quimioterapia. También el descalamamiento en radioterapia, el IORT, la radioterapia intraoperatoria, la radioterapia parcial versus la total en irradiación en cáncer de mama. A medida que va pasando el tiempo vamos viendo cómo se va descalando todo tipo de tratamiento.

Ahí en 1970 las grandes linfadenectomías, ya pasaron después en la década del 90 a la biopsia de ganglio centinela para axilas clínicamente negativas. Luego a pacientes ya con ganglios positivos, en los diferentes trabajos que ya conocemos todos, como para tratar de abandonar el vaciamiento axilar que no sea realmente necesario. Después tenemos la biopsia de ganglio centinela, linfadenectomía versus radioterapia, muchísimos trabajos ya han demostrado que la radioterapia también puede suplir al tratamiento quirúrgico. Y ahora, pues ya vamos un paso más a abandonar la linfadenectomía o hasta la biopsia del ganglio centinela en el caso de que los indicadores y los estudios por imágenes puedan determinar que el ganglio no esté comprometido.

El mastólogo y el climaterio, luego entonces el mastólogo debe tener conocimientos, no es necesario que todos sepamos absolutamente todo, porque es imposible abarcar todo lo que hay, pero tratamos de ser super especialistas y por lo menos tener ese conocimiento como para guiar en el caso de que no nos dediquemos. El mastólogo y el climaterio, cómo se lleva con esto. Durante varios años en el tratamiento de menopausia decíamos que la mujer vivía más y por lo tanto tenía que vivir mejor, no podía vivir como en los años en donde se fracturaban al llegar a determinada edad. Hoy la mujer trabaja, la mujer adulta está en constante movimiento así que era necesario la terapia de reemplazo, pero bueno, muchos estudios que ya todos conocen, no voy a hablar obviamente de eso porque quiero hacer un repaso de todo, pero algunos tienen sus detractores en la terapia hormonal y otros en algunos casos, podría estar indicada en personas específicamente certificadas.

Las pacientes que han experimentado un cáncer de mama enfrentan con frecuencia la sintomatología. Pero la gran mayoría de los estudios son detractores a este tipo de tratamiento.

Qué pasa después de la terapia hormonal en pacientes con recurrencia. Lo mismo, es muy difícil que un mastólogo indique una terapia hormonal luego de haber tenido cáncer de mama, pero algunos trabajos dicen que no hay un aumento en la recurrencia y en la mortalidad, así que en casos seleccionados se podría indicarla.

Vamos a ver a lo largo del Congreso, el Mastólogo y la fertilidad. Por eso digo que no es necesario saber absolutamente de todo, pero saber sí a quién derivárselo. El paciente con deseo de planificación familiar debe asesorarse bien sobre la posible toxicidad de la droga, porque después cuando ya pasaron por la quimioterapia quizás sea tarde para poder proteger esos ovarios. Es posible, el POSITIVE nos informa sobre la posibilidad de interrumpir la terapia hormonal en pacientes con cáncer de mama receptores positivos en terapia en estadio temprano. El asesoramiento sobre criopreservación de ovocitos y tejido ovárico, esto es una charla que debe tenerse, debe ser obligatoria cuando nos enfrentamos a pacientes jóvenes que cada vez, desgraciadamente, estamos viendo asiduamente en los consultorios. Entonces esto hay que tenerlo en cuenta y no pensar solo en el tratamiento que le vamos a hacer y en la cirugía que va a venir.

Con respecto al cáncer de mama durante el embarazo también debe asesorarse a la paciente embarazada sobre los métodos complementarios permitidos para el diagnóstico y las posibles consecuencias del tratamiento para la madre y para el feto. Asesoramiento sobre la lactancia.

Con respecto al rol heredofamiliar, tuvimos una charla hoy a la mañana excelente, dada por las doctoras. Nada más saqué de nuestra revista de la Sociedad algunos consejos que están a la vista de todos, lo que uno tiene que hablar principalmente con las pacientes con alguna mutación genética.

Entonces el rol del mastólogo en el equipo multidisciplinario. Todas las pacientes con el mismo diagnóstico, pero pueden ocurrir varias cosas en ellas. Es decir: tener beneficio sin toxicidad, es la situación ideal; beneficio más toxicidad, es lo que suele pasar normalmente; sin beneficio y sin toxicidad, este sería el peor escenario y sin beneficio más toxicidad, eso es lo que no debería ocurrir.

Con respecto al pronóstico que va a tener el cáncer de mama, hoy nos ayudan muchísimo las plataformas genómicas. También debemos tener y recordarlo, quizás hay muchos médicos que no indican o que se las olvidan, pero nos ayudan a evitar quizás un tratamiento de quimioterapia con la toxicidad que eso significa, cuando realmente no le estamos aportando nada a las pacientes. Entonces cada plataforma

genómica que ustedes elijan nos puede ayudar a prescindir o no de la quimioterapia.

Rol de la Inteligencia Artificial. Obviamente que no me voy a meter a hablar en todo esto, porque tenemos super especialistas hoy que nos van a dar clases magistrales. Pero tenemos que dejar ayudarnos y no tener miedo a que un robot o una máquina pueda suplantarnos. No somos cajeros automáticos que vamos a ser reemplazados. Yo creo que esto llegó para, ya está hace bastante, pero llegó como para aunar esfuerzos. Tengo que dar una definición, es la habilidad de programas informáticos para realizar actividades que habitualmente requieren de la inteligencia humana. Aprendizaje Automático o Machine Learning, Aprendizaje Profundo o Deep Learning, son parte de la Inteligencia Artificial que ya vamos a ir acostumbrándonos a todos estos términos, lo vamos a ver. La mamografía es nuestra principal aliada para reducir la mortalidad por cáncer de mama. Actualmente los radiólogos realizan denodados esfuerzos para evaluar gran cantidad de imágenes con alta precisión que deben ser informadas en tiempo y forma. El uso de algoritmos en la Inteligencia Artificial tiene un impacto positivo en el análisis de las imágenes mamarias. La detección temprana es crucial para mejorar las tasas de supervivencia y calidad de vida de las pacientes. La Inteligencia Artificial ha demostrado ser un gran aliado para ayudar a los imagenólogos a identificar posibles anomalías de manera precisa.

La ventaja principal del aprendizaje profundo es evaluar gran cantidad de datos en menos tiempo. Se evalúan las imágenes por mamografía digital o tomosíntesis y el imagenólogo le entrega al mastólogo un informe final. Tienen un 97% de precisión y disminuye falsos positivos, evitando realizar biopsias innecesarias. Esto nos ayuda a detectar, según lo que dicen los trabajos, a detectar el cáncer de mama cuatro o cinco años antes que la mamografía convencional.

También no tenemos que escaparle a esto, quizás en un futuro no muy lejano esté cada vez más cerca el robot Da Vinci en nuestros quirófanos y ya varios trabajos han mencionado la ayuda del robot en las linfadenectomías o en las skin-sparing mastectomy también, como para ser más preciso y para conservar más raíces nerviosas y no perder tanta sensibilidad.

La reasignación de género, va a haber una charla hoy de eso, pero creo que en los consultorios ya les debe haber llegado a ustedes varios pacientes con este dilema. Es decir, tenemos que enfrentarnos a esto y en un futuro creo que lo vamos a ver cada vez más. No necesariamente todo el mundo tiene que hacer la cirugía, pero sí por lo menos orientarlos y derivar al médico que mejor lo haga.

Esta es una foto que la tenemos todos creo, que son tres épocas, tres generaciones diferentes, de la mastectomía de Halsted, la mastectomía subradical o de Madden y el tratamiento conservador.

Un equipo nuevo, una era, acompañados por estos dos amigos que me tuve que hacer a la fuerza. Nos costó entendernos, pero el gran fantasma del médico a veces es pensar que pueden llegar a reemplazarlo, ¡para nada!. El robot y la inteligencia artificial están al servicio del hombre. Es al revés, así debemos entenderlo. Juntos para el beneficio de nuestras pacientes. Esto parece un slogan político, pero no es así. Debemos reunir todas las herramientas que tengamos como para llegar a un diagnóstico preciso, con la menor toxicidad y el tiempo más precoz.

Para el cáncer de mama todas las mamas son iguales y esperemos que esta chica cuando le crezcan las lolas tenga la cura definitiva.

La última diapositiva, elegí esta foto (médicos interactuando con robot), porque quizás en el pase de sala dentro de poco vamos a tener un nuevo compañero.

Muchas gracias.

Radioterapia previa a la mastectomía para facilitar la reconstrucción mamaria inmediata.

Henry Kuerer, MD, PhD.

Les explicaré cómo la radiación complica la reconstrucción mamaria, particularmente en pacientes que necesitan una mastectomía.

Tradicionalmente solemos administrar la radiación después de nuestra cirugía y, a menudo, en los Estados Unidos, Europa y en otros lugares, cuando sabemos que el paciente va a necesitar radioterapia postmastectomía, no recibirá ninguna reconstrucción. De hecho, en nuestro estudio clínico en el MD Anderson, solo alrededor del 50% de las pacientes recibió su reconstrucción cuando la deseaban, debido a las complicaciones de la radiación.

Sabemos que la reconstrucción diferida tiene un gran efecto psicológico inmediato para la paciente que se hace una mastectomía que no está balanceada. Por supuesto que este es un resultado muy lindo, pero hubiera sido muy bueno si hubiéramos podido preservar su simetría y darle una reconstrucción inmediata. Esto lo hizo un colega mío del que verán muchas fotos, Mark Schaverien, que es un cirujano de mama del Reino Unido que vino al MD Anderson para aprender cirugía microvascular, ahora es profesor y participa en todos nuestros estudios clínicos y reconstrucciones.

Aquí hay otro caso de reconstrucción tardía, nuevamente, en mi opinión, la simetría en esta paciente es bastante buena, pero no es óptima. Los problemas con la radioterapia son claros, hay inconvenientes técnicos sobre la administración de radiación para no dañar el corazón y los pulmones, hay fallo del colgajo, necrosis grasa de sus colgajos, retracción, contractura y falla del implante. Les mostraré algunos datos del MD Anderson sobre fallos del implante secundarios a infec-

ción, contractura y dolor, hay una mayor necesidad de múltiples cirugías correctivas y malos resultados estéticos generales a largo plazo. En 2002, trabajando con el Dr. Kronowitz, un cirujano reconstructivo del MD Anderson, nuestro grupo desarrolló esencialmente este procedimiento llamado reconstrucción diferida-inmediata, diferida-diferida, entre pacientes que sabían que iban a necesitar radiación y que esto era un “puente” temporal, así que colocamos el expansor, lo desinflamos para que la radiación pudiera administrarse de manera segura sin lesiones en los ganglios mamarios internos y el pulmón y luego siguió la reconstrucción con colgajo libre. De esta manera, se pasó de que todas las pacientes se retrasaran, a que solo algunas lo hicieran en este escenario, pero esta no es la situación ideal, seguro que ustedes lo saben. Figura 1.

Figura 1.

**2002 BRIDGE from no reconstruction and mastectomy alone
Delayed-Immediate and Delayed-Delayed
MD Anderson Multistage Approach to Combining Reconstruction and
Radiation with a Tissue Expander**

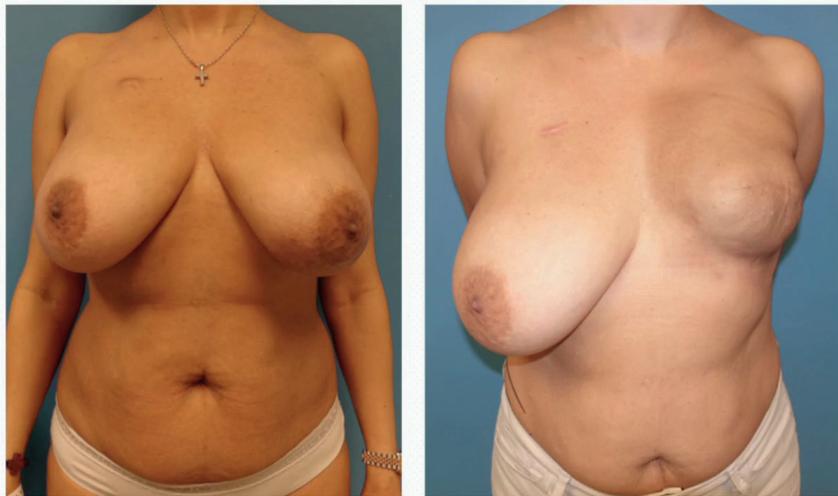


**Complications, time delays to final reconstruction,
sometimes preserved native skin not usable**

Kronowitz et al. Plast Reconstr Surg 2004; Ayoub et al. Ann Surg Oncol 2017

Figura 2.

Delayed-Immediate Breast Reconstruction



Dr. Mark Schaverien

Esta es una paciente real que no le extirparon la piel en su mastectomía. Esto es como un año y medio después. Una contracción severa con un expansor, esto fue prepectoral. Por lo tanto, no siempre funciona con la preservación del colgajo de piel en este escenario. Figura 2.

Creemos que ahora habrá menos contractura con nuestra colocación prepectoral, pero eso está por verse.

Analizamos nuestra experiencia en este escenario entre las pacientes a las que se les administró el expansor tisular seguido de radioterapia y, como se puede ver en el control local en la pared torácica y los ganglios fue excelente, en el 99% no hubo recidivas y se tuvo una tasa acumulada de reconstrucción del 90%. Pero llamaré su atención sobre el hecho de que el 13% de estos expansores tisulares tuvieron que ser retirados por dolor severo de contractura, en realidad necrosis con el expansor tisular que se muestra a través de la infección de la piel y también a solicitud de las pacientes, por lo que puede ser útil, pero no es un escenario perfecto.

Fui a hablar a Europa y escuché en una conferencia en Londres, de hecho, también había algunos oradores de Alemania, donde cuando sabían que iban a administrar la radiación necesaria, la daban primero. Es decir, se irradiaron y luego se sometieron a la cirugía de cáncer de mama y a la reconstrucción inmediata. Así que pensé que esto era potencialmente de interés. Realmente no lo creía, sentía que iba a ser peligroso y no podía imaginar operar a una paciente tres semanas después de la irradiación ganglionar y de pared torácica completa. Pero me intrigó y lo analizamos en el MD Anderson. Entonces, en este escenario, primero se administra la radiación, operamos alrededor de las 3 semanas y se les realiza una reconstrucción mamaria inmediata.

Esto es de la Dra. Fiona MacNeill, que trabajó anteriormente en el Royal Marsden Hospital, y es una diapositiva suya. Ella dijo que es posible que podemos aumentar las tasas de reconstrucción inmediata si administramos la radiación primero, eliminando la necesidad de este expansor de tejido temporal, mejorando los resultados estéticos

a largo plazo, evitando el retraso de la radiación y tal vez esto podría ser costo efectivo. Esto es, acortar el curso hacia la reconstrucción completa, tal vez con menos procedimientos necesarios.

Decidimos analizar esto en el MD Anderson y hay bibliografía, pero no hay estudios randomizados entre la irradiación primero o la irradiación después de la cirugía. Creemos que la biología del tratamiento es una construcción histórica, es decir, simplemente administramos la irradiación después, pensamos que si administramos la irradiación seguirá habiendo el mismo efecto biológico que está disminuyendo la recidiva locoregional y que en realidad permite el aumento de la supervivencia en ciertas pacientes que reciben radioterapia.

Sabemos que la radioterapia neoadyuvante o preoperatoria se ha utilizado durante mucho tiempo en esófago, recto y sarcoma e hicimos un metaanálisis de artículos en la literatura mamaria. Se puede ver que el último fue el de los primeros resultados que vi de la Dra. MacNeill presentando el estudio PRADA. Estos fueron estudios extremadamente heterogéneos, no sé si alguien en esta sala tiene la edad suficiente, pero solíamos administrar radiación a las pacientes, recuerden, esto fue antes de que tuviéramos taxanos, antes de las terapias dirigidas, incluso antes de que descubriéramos el HER2 y estas pacientes progresarían con quimioterapia y solíamos administrar radiación primero, solo para poder operar después. Entonces, algunos de estos primeros estudios que verán, son de ese tipo de pacientes. Pueden imaginar si es un avance muy localizado, los colgajos serían solo una cobertura de esto, realmente un agujero, un defecto, y la paciente muchas veces tendría un seno reconstruido que no es óptimo, pero estamos ahora en 2023 y tenemos las inmunoterapias y usamos todo tipo de medicamentos que han aumentado la supervivencia y disminuido las recidivas.

Este estudio, la radioterapia preoperatoria o el estudio PRADA de radioterapia primaria con reconstrucción con colgajo de perforante epigástrica inferior, se publicó a finales del año pasado, en 2022, en el Lancet Oncology. Este fue un estudio innovador porque fue prospectivo, de nuevo un pequeño número de pacientes, pero creo que potencialmente con la capacidad de cambiar la práctica a pesar de que fue un estudio de fase 2 de un solo brazo.

Fueron solo 33 pacientes, todas requirieron mastectomía, radioterapia postmastectomía también, la mayoría recibió quimioterapia neoadyuvante y tuvieron de 3 a 4 semanas de lo que llaman radioterapia premastectomía y administraron lo que se llama hipofraccionamiento durante 3 semanas a la mama intacta y a los ganglios mamarios internos en aproximadamente el 36% de las pacientes. Para nosotros en los Estados Unidos, esta irradiación de los ganglios mamarios in-

ternos es un gran problema, por lo que no administramos radioterapia postmastectomía sin tratamiento de los ganglios intramamarios. ¿Por qué? Porque no son nada especial, pueden ser infraclaviculares, supraclaviculares. ¿Por qué no drenaría el seno a esos ganglios? Así que se pueden imaginar la toxicidad para una reconstrucción cuando esta área está siendo tratada aquí mismo en la mamaria interna. Solo hay algunos de ellos, pero en el MD Anderson todas las pacientes la reciben cuando tienen cáncer de mama localmente avanzado. Me refiero localmente avanzado, en nuestro estudio como en el de ellos la mayoría eran grandes tumores primarios T2, T3 la mayoría N2 algunos N3. Ahora, volviendo a los resultados del PRADA, una paciente tenía una descamación confluyente de grado 3 de la piel luego de la irradiación premastectomía, lo que causó cierto retraso. El objetivo primario del estudio fue una herida de 1 cm que requirió apósitos a las cuatro semanas después de la cirugía y esto ocurrió en 4 pacientes. Cuatro pacientes también tenían necrosis parcial de colgajo de espesor total (12%) y una necesitó injerto de piel de espesor parcial para corregir ese defecto. Tuvieron resultados tempranos del BREAST-Q que fueron favorables y no hubo recidivas locorregionales, como se puede ver en esta diapositiva. Por lo tanto, concluyeron que esto era seguro y factible.

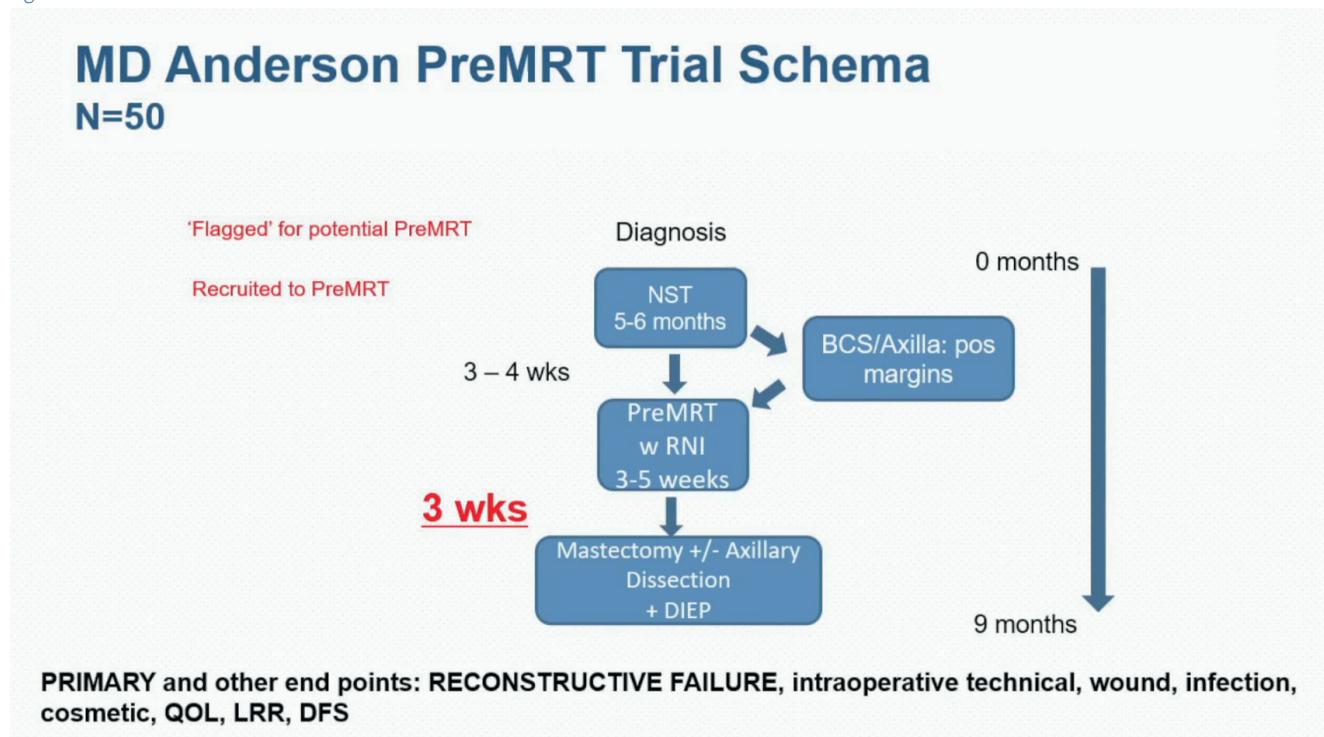
Entonces, ¿qué pasó en el MD Anderson? A mi cirujano plástico y a mí también nos impresionaron estos resultados, porque teníamos una experiencia tan pobre en estas pacientes que necesitaban radioterapia que sentimos que podría ser tan bueno o mejor si administráramos la radiación primero, pero era un estudio clínico, por lo que las pacientes tenían un consentimiento firmado para esto y, francamente, no sabíamos cómo sería en el MD Anderson. Tuvimos un estudio en el que dimos un fraccionamiento de radiación de 15 dosis versus la estándar, que es de 25 fracciones. En este gran estudio de 290 pacientes probamos la hipótesis de que la administración de una fracción más pequeña de radiación tendría un resultado de menos linfedema en esas pacientes, como una cohorte separada dentro de ese estudio más grande, tuvimos el estudio de radioterapia previa a la mastectomía donde la paciente tenía una solicitud específica, es un tratamiento experimental. Entonces, para ser elegible, la paciente necesitaba una mastectomía, quería una reconstrucción y definitivamente teníamos que hacerla, sabíamos antes de la operación que ella necesitaría con seguridad la irradiación. Una vez más, muchas pacientes con múltiples ganglios linfáticos positivos, así como grandes cánceres primarios de mama que no podíamos hacer una tumorectomía con reconstrucción oncoplastica, estas pacientes necesitaban la mastectomía y esta, por supuesto, sería nuestra prime-

ra opción. Así que las pacientes tuvieron que reunirse con nuestro equipo, el cirujano plástico más el médico radioterapeuta y tuvimos que decidir juntos que esto era lo óptimo y que para la paciente no era peligroso. Si ésta estaba de acuerdo, firmaba el consentimiento. Les diré que no sabía, como cirujano que ejerzo en el MD Anderson durante mucho tiempo, que cuando hacíamos la mastectomía y la reconstrucción inmediata le daban un boost a toda la reconstrucción, nunca supe eso. Tal vez así se explica cómo es que tuvimos tan malos resultados con esas contracturas. Pero estuvieron de acuerdo porque estábamos extirpando todo el seno, que dejarían de hacer este boost; trataron los ganglios linfáticos, trataron la piel por supuesto, pero recuerden que íbamos a extirpar el tejido mamario después de que administraran la radiación. Tampoco querían tratar los ganglios linfáticos con radiación si íbamos a hacer una disección axilar. Algunas pacientes, no sé si han oído hablar de ello aquí, se sometieron a esta cirugía, que describimos en el MD Anderson, llamada disección axilar dirigida, en la que extirpamos el centinela y el ganglio linfático que tenía el cáncer. En esos casos se trató esa zona de la axila, es decir, se trató una respuesta patológica completa, así que estas fueron solo algunas de las cosas que tuvimos que decidir antes de que las pacientes participaran en el estudio.

Este estudio involucró a 50 pacientes y ya se envió para su publicación hace dos semanas. Está todavía en revisión, pero ahora puedo compartir con ustedes parte de esta información. Las pacientes fueron atendidas por nuestro equipo, necesitaban tratamiento sistémico neoadyuvante que tarda de 5 a 6 meses con las terapias que administramos. Alrededor de 3 a 4 semanas después, recibieron radioterapia premastectomía. Teníamos la certeza de que íbamos a operar a estas pacientes a las 3 semanas de la irradiación. ¿Por qué? Porque así estaba claro para la gente en el Reino Unido con la que hablamos y visitamos y que también visitaron el MD Anderson en Houston, para que todos pudiéramos dialogar y hacer preguntas. Esencialmente copiamos su estudio, dijeron que si esperaban más tiempo había mucho tejido cicatricial que dificultaba los flaps de la piel, así como la cirugía axilar. Entonces decidimos que había que operar a las 3 semanas. Hubo algunas pacientes con retrasos, pero sin embargo recibieron mastectomía después de la radiación con reconstrucciones inmediatas con colgajo libre. Algunas recibieron disecciones axilares, otras no, basadas en otras cosas. Un resultado primario de este estudio fue el fracaso reconstructivo. Realmente no sabíamos que había tantos datos puntuales en un estudio, incluso con 50 pacientes. Por ejemplo, cómo se verían los vasos mamarios internos, si la reconstrucción sería difícil para los cirujanos microvasculares, había muchas incóg-

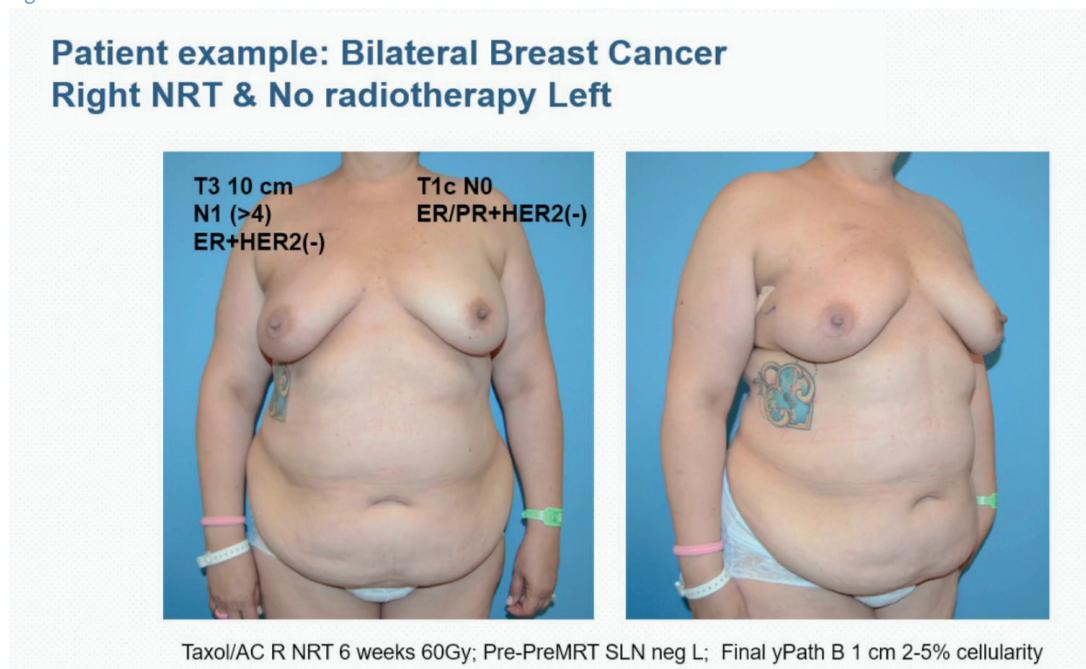
nitias y puedo decirles que estaba asustado y muy nervioso por esto, porque las cosas podrían ser diferentes, entre el Reino Unido y el MD Anderson Cancer Center. Figura 3.

Figura 3.



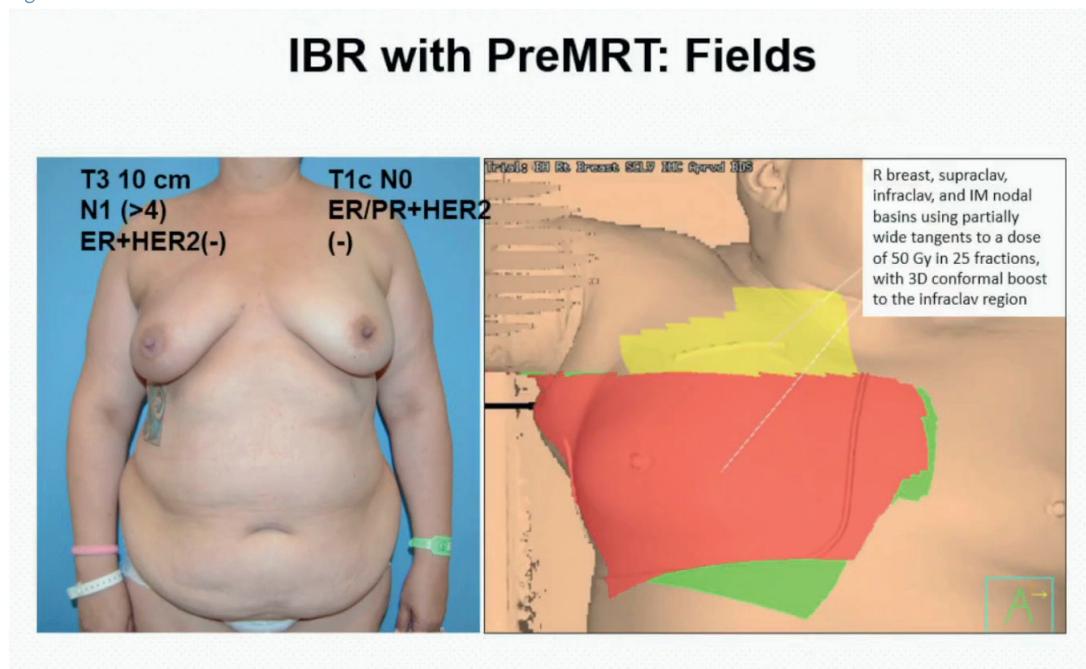
Esta fue nuestra primera paciente operada, la operé yo, tenía un cáncer de mama derecha muy avanzado localmente. Esto es importante y un gran control porque ella tenía cáncer bilateral, por lo que el otro seno era un cáncer de mama T1 primario pequeño, pero debido a que tenía un cáncer de mama tan localmente avanzado, como pueden ver, era RE positivo HER2 negativo, pero aún así le dimos quimioterapia. Lo necesitaba e involucraba todo el seno, por lo que realmente necesitaba una mastectomía. Este tipo de paciente no es una reconstrucción fácil para nuestros cirujanos plásticos, pero ella sirvió como un buen modelo para esta técnica. Figura 4.

Figura 4.



Este campo muestra la extensa radiación que se le administró a la paciente en su lado derecho, se pueden ver que los ganglios infraclaviculares, supraclaviculares e internos son tratados junto con la mama. Figura 5.

Figura 5.



Estas fueron anastomosis macrovasculares. El Dr. Schaverien fue el primer cirujano reconstructivo que hizo esto en nuestro hospital y no tuvo ningún problema, pero les diré que yo estaba muy nervioso y pensaba ¿cómo va a estar esta mama?, y realmente estaba bastante roja a las 3 semanas. Estaba muy preocupado por hacer, en este caso, una skin-sparing porque se involucraba el complejo areola-pezones. Finalmente la hicimos dos semanas después. Nuevamente tengan en cuenta que el seno izquierdo no tuvo radiación, el seno derecho y todos esos ganglios fueron tratados extensamente. A las 3 semanas es como hacer una hidrodisección, fue muy fácil encontrar los planos, la axila estaba perfecta, de hecho, la cirugía se sintió más fácil de lo que hubiese sido sin la radioterapia. Pero tuve que convencer a mis colegas, ¡inténtenlo!, ya saben, ahí la gente estaba nerviosa, y hubo también algunos nipple-sparing en este estudio. Figura 6.

Figura 6.



Esta imagen es a un año postoperatorio. La paciente estaba muy contenta con su reconstrucción, aunque no lo crean, aún con esos grandes parches de piel. No hay radioterapia a la izquierda, sé que es solo a un año, tengo fotos mucho más tardías, creo a casi cuatro años, pero no se puede ver mucha diferencia. Espero que les esté quedando claro por qué creemos que esto funcionará, porque cuando irradiamos implica lastimar los colgajos microvasculares de la piel. Por lo tanto, creemos que traer este colgajo saludable con bue-

na vascularización ayudará a la curación de la piel. Esto aún está por determinarse porque solo tenemos un seguimiento muy corto, pero en principio parece estar funcionando. Figura 7.

Figura 7.



Estos son los resultados generales y puedo hablar más de ello si tenemos tiempo para las preguntas, pero hubo 50 pacientes, mediana de edad 48 años, el 100% recibió reconstrucción mamaria inmediata, estaban localmente avanzadas. Este fue un estudio randomizado, la mitad recibió hipofraccionamiento, la otra mitad recibió fraccionamiento estándar. Como pueden ver, tuvimos 4 cirugías conservadoras del pezón y las cirugías se realizaron a los 23 días después de la radiación, no tuvimos pérdida completa del colgajo, 2 pacientes recibieron expansores de tejidos porque en el último minuto por alguna razón, problemas técnicos, etc., ambos requirieron una reoperación no planificada, esto fue al principio del estudio, por lo que eliminamos a cualquiera que tuviera expansores de tejidos porque tenían que ser explantados y había infección. No queremos hacer eso, pero, por supuesto, lo informaremos en nuestro artículo. Hubo una paciente que requirió desbridamiento quirúrgico por necrosis cutánea de espesor total. No ha habido recidivas en un seguimiento de 32 meses y los resultados de los informes de las pacientes son bastante positivos en este momento, también se han enviado para su publicación, es decir, cómo está la paciente, si se arrepintió de la decisión de participar en el estudio, cuál cree que es el resultado cosmético, etc. Figura 8.

Figura 8.

Results: MD Anderson PreMRT Trial Cohort

- 50 pts enrolled; median age 48 years; 100% received IBR
- 24 randomized to hypofractionated and 26 standard fractionation
- Mastectomy (SSM; 4 NSM) performed at a median of 23 days (IQR 8.5) after PreMRT
- No complete autologous flap losses
- Two patients received tissue expanders and both required unplanned operation (one with explantation)
- One patient required operative debridement for full thickness skin necrosis
- No recurrences at a median f/u of 32.5 months (range 5-119)

Schaverien, Hoffman, Singh *et al*; submitted 2023

Creo que dejé en claro que hubo 290 pacientes que recibieron su radioterapia postoperatoria normal en este estudio. Solo la mitad de las pacientes se sometieron a reconstrucción -todas recibieron expansores-, por lo que creemos que este nuevo método, si resulta ser seguro, permitirá que más pacientes se sometan a una reconstrucción mamaria inmediata. Figura 9.

Figura 9.

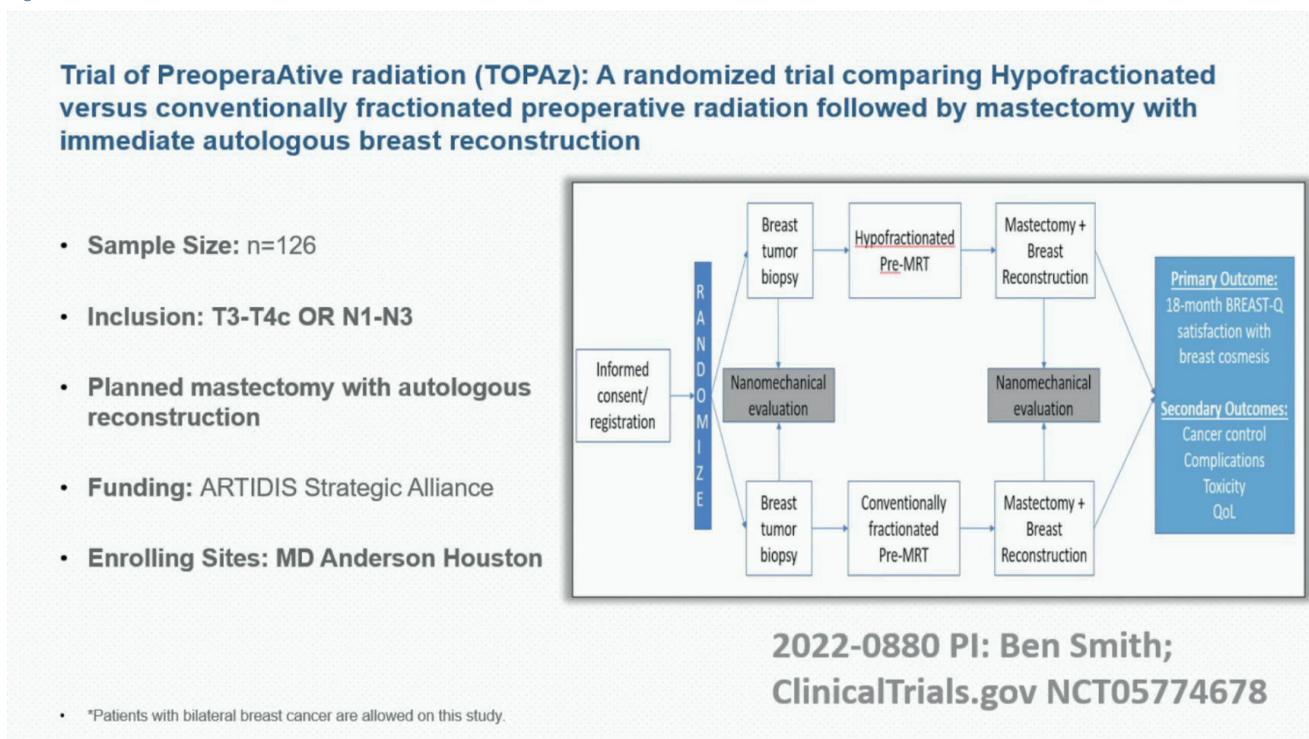
Results: MD Anderson standard PMRT concurrent Trial Cohort

- 290 patients concurrent trial enrolment with radiation dose/fractionation randomization
- Only 49% (142, received IBR; all TE and 1 direct to implant, and none autologous)
 - 27 (19%) required TE explanation (infection/exposure/pain)

También estamos muy satisfechos con los resultados y las pacientes están interesadas, por lo que tenemos un nuevo estudio que está reclutando ahora. Una vez más, no nos queda claro qué fraccionamiento podríamos, por cierto, no detectar ninguna diferencia en las complicaciones relacionadas con la cantidad de radiación que admi-

nistraron, pero vamos a volver a randomizar a estas pacientes, creo que 126. También hay algunos criterios de valoración biológicos secundarios interesantes que vamos a analizar y es posible que escuchen esto en el futuro, pero hay alguna evidencia al observar las fibras de colágeno de que podríamos predecir la toxicidad y los efectos de la radiación, y hay una compañía que nos está ayudando con este estudio en el que están analizando, quiero decirlo bien porque no es en absoluto mi campo, están estudiando la microscopía atómica, no pregunten, no lo sé, pero estas pacientes tienen eso en su tejido antes y después y también obtendremos más resultados sobre eso. Por supuesto, ese no es el resultado principal, se puede ver, nuestro objetivo principal es cómo percibe la paciente su reconstrucción y, por supuesto, la supervivencia del control local secundario. Figura 10.

Figura 10.



Para concluir, creo que está muy claro que la radioterapia complica la reconstrucción cuando la mastectomía con reconstrucción está indicada y deseada. En nuestro país muchas pacientes no tendrán una reconstrucción inmediata debido a este problema, particularmente cuando se irradian los implantes o expansores tisulares. Creemos que la secuenciación de radioterapia antes de la cirugía es factible y nuestros pequeños estudios prospectivos iniciales demuestran la seguridad para facilitar la reconstrucción definitiva e inmediata y, como todo en el cáncer de mama, lo que necesitamos principalmente es

tener equipos multidisciplinarios que trabajen juntos en el interés de las pacientes y por supuesto, estudios clínicos para demostrar si esto es o no es seguro.

Muchas gracias por su atención.

Manejo actual de la irradiación de ganglios linfáticos regionales (RNI) después de la quimioterapia neoadyuvante.

*Dra. Julia White. MD, FACR,
FASTRO.*

Buenos días, muchísimas gracias a la organización por invitarme a este maravilloso Congreso.

Como escuchamos antes sobre la cirugía posquimioterapia neoadyuvante para manejar la axila, yo no voy a hablar del manejo de los ganglios después de la quimioterapia. Más bien en esta charla quiero hablar de estos temas: definición de RNI, indicaciones en adyuvancia, evidencia actual de RNI post neoadyuvancia, y estudios clínicos.

¿En qué consiste la irradiación de los ganglios regionales? Para que estemos hablando de lo mismo; cuando hablo de irradiación total de ganglios regionales quiere decir: la axila “no disecada” (donde se ha hecho linfadenectomía axilar o biopsia de ganglio centinela), los supraclaviculares que están en continuidad y los de la mamaria interna, que son los primeros tres espacios intercostales. Me refiero a radiación de ganglios regionales como algo que puede darse después de la mastectomía o post tumorectomía.

Entonces, todo lo que entendemos en cuanto a cuándo dar radioterapia axilar, desde mi perspectiva se ha aprendido en el contexto en que primero se hace cirugía y la quimioterapia es adyuvante.

Primero quiero decir cuáles son las indicaciones actuales de la irradiación ganglionar porque es lo que hacemos en el contexto post neoadyuvancia. Quizás todos ustedes conozcan estos tres estudios importantes que establecen las indicaciones de irradiación ganglionar: British Columbia, DBCG 82B y DBCG 82C. Estos tres estudios que se hicieron hace más de veinte años, demostraron una gran mejoría axilar y sobrevida específica y lo más interesante, que la mayoría

de las pacientes N1 a N3, las indicaciones de este estudio, de ASCO, etc., o sea la irradiación de los ganglios regionales debe hacerse solamente en las mujeres que tienen 4 o más ganglios positivos. Estos estudios modernos han establecido que la radiación en el contexto adyuvante debe ofrecerse cuando hay más de 3 ganglios positivos. En los primeros estudios, el NCIC MA.20 consideró irradiación de los niveles II y III supraclavicular y 2 a 3 espacios intercostales. En el EORTC 22922 se incluyó pN+ y pN- con tumor central o medial, se irradió o no espacios intercostales y supraclavicular en forma randomizada. Estos estudios demuestran mejor control regional a 10 años, reducción y además una mejoría absoluta en la sobrevida libre de enfermedad a distancia y la sobrevida libre de enfermedad de 3% a 4%. Cuando nos fijamos en el estudio EORTC 22922 a 15 años, sigue demostrando una mejoría absoluta en la mortalidad por cáncer de mama y esto es interesante, no hubo diferencia en sobrevida global a 15 años. Pero también hubo una pérdida de seguimiento importante. Estos dos estudios combinados son reforzados por este nuevo estudio DBCG IMN. Es un estudio muy inteligente donde no querían randomizar a las pacientes. Más bien tomaron 3.000 pacientes con ganglios positivos axilares, la mayoría con enfermedad N1, 1 a 3 ganglios positivos. Todas las pacientes iban a recibir irradiación en la mama, en la axila y en la cadena supraclavicular. Si el tumor estaba del lado derecho recibían y si estaba del lado izquierdo no recibían irradiación de la cadena mamaria interna. Todas las variables estaban bastante equilibradas. El seguimiento medio fue de 9 años. Nuevamente en este estudio se hizo irradiación total con mejoría absoluta en la sobrevida global del 3%. Reducción en mortalidad de aproximadamente 3% y metástasis a distancia reducida de manera similar 3%. Lo que aprendimos de todos estos estudios en la adyuvancia es que la mejoría en control local era proporcional al efecto sistémico y que hay 2% a 4% de efecto sistémico uniforme, reducción de metástasis a distancia, mejoría en sobrevida libre de enfermedad y reducción en mortalidad por cáncer de mama. Entonces uno dice, bueno eso no es mucho, es solo 2% a 3% de mejoría absoluta. Pero les diría que esto es parecido a las mejorías que observamos con los tratamientos sistémicos. En el ATAC, se observa una diferencia en DFS 2,6%. Sin embargo, ampliamente damos un inhibidor de aromatasa. En el APHINITY, la diferencia es solamente de 1,6% global y para los que tienen más ganglios 3,2%, o sea, parecido a lo que pasa con la radioterapia en tratamiento adyuvante. Las guías actuales, entonces, están incluyendo las dos opciones. Pasamos a neoadyuvancia, porque acá se pone más borrosa la evidencia para la toma de decisiones clínicas para irradiación regional, son todos datos retrospectivos. No tenemos ensayos clínicos pros-

pectivos randomizados en este marco, para saber qué paciente debe recibir irradiación ganglionar. ¿La presentación de la enfermedad clínica es lo que usamos?, ¿o usamos la enfermedad patológica después de neoadyuvancia con quimioterapia? Muy importante, porque los datos de Cortázar, tienen más de diez años, pero sabemos que la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante es pronóstico para mejora de sobrevida. Sobre todo, en los casos de HER2 positivo y triple negativo.

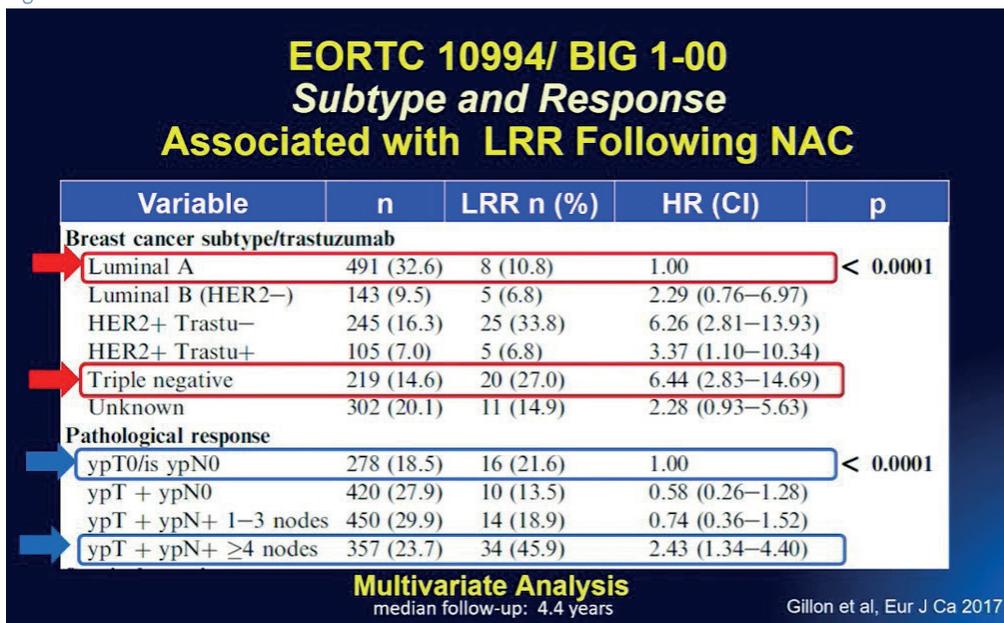
Entonces uno debe preguntarse ¿hay que tomar decisiones para irradiar los ganglios locales basado en respuesta?

Nuevamente, no hay datos randomizados prospectivos, pero sí hay datos prospectivos que se han recopilado en estudios de quimioterapia neoadyuvante y algunos miraron recidiva locorregional de manera retrospectiva.

Miremos este estudio de Mamounas de 10 años atrás. Análisis combinado del NSABP B-18 y B-27. El B-18 randomizaba entre toda una serie diferente de quimioterapias y doxorubicina+ciclofosfamida+docetaxel para el segundo estudio antes o después de la cirugía. La cohorte completa de 3.088 pacientes a 10 años, miden 11% el grupo total, 12,5% mastectomía y 10,3% en tratamiento conservador. Pero ninguno recibió radioterapia ganglionar, eso es importante. En el análisis multivariado cinco factores se asociaron con recidiva locorregional. El factor más fuerte es presentar un ganglio positivo clínicamente, que después baja a ypN0/ypT0. En estos datos de B-18 y B-27, se observa que la reducción en la recidiva locorregional con respuesta completa, bajó de 17% a 0% en las cohortes diferentes con respuesta patológica completa.

En este estudio, el EORTC 10994/BIG 1-100, se analizó la quimioterapia neoadyuvante con FEC o un taxano. Es muy interesante, la mayoría de las pacientes sí recibieron radioterapia. Analizaron no solamente la respuesta sino subtipos de cáncer de mama y el seguimiento medio fue de 4 años. A 5 años tenían 4% a 5% de recidiva locorregional y la misma fue el primer sitio de recidiva en el 1%, muy bajo. El análisis multivariado mostró que los factores asociados a recidiva locorregional eran el subtipo y el tipo de respuesta patológica, como los factores más importantes. En la parte inferior del cuadro pueden ver en azul, las pacientes con respuesta patológica completa que tuvieron la menor recidiva locorregional y las que tenían 4 o más ganglios positivos después de la quimioterapia tenían muy alta recidiva locorregional. En el luminal A baja recidiva comparado con los triple negativos después de la quimioterapia neoadyuvante. Figura 1.

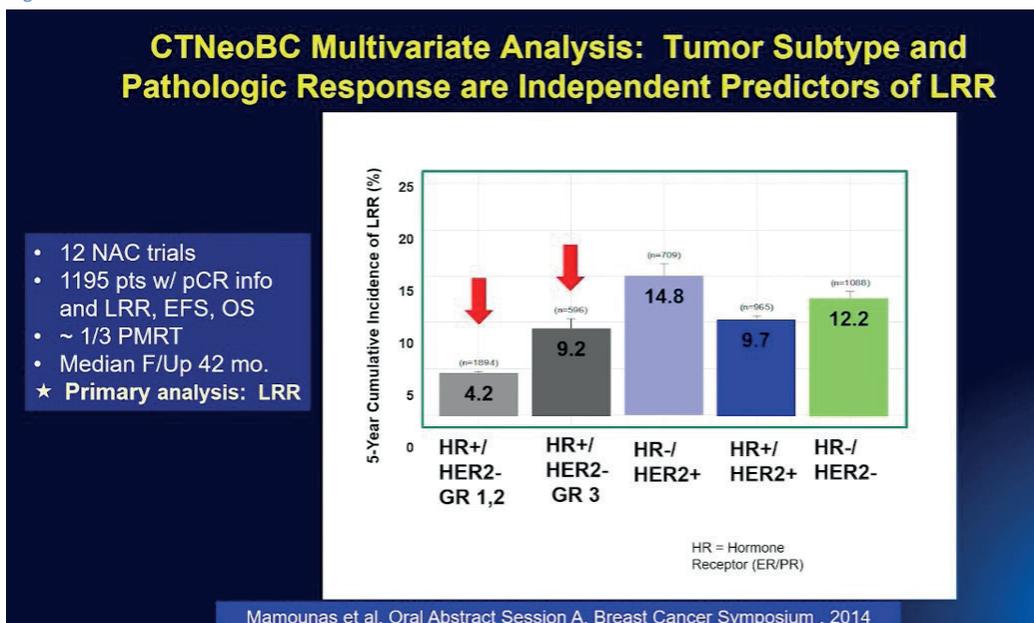
Figura 1.



Analizando más la relación entre subtipo y recidiva loco-regional, se muestran estos datos que nunca fueron publicados. Los presentó el Dr. Mamounas en el ASCO Breast 2014. Los mismos grupos del metaanálisis anterior que mostré y miraron recidiva loco-regional según subtipo y respuesta. Un tercio de las pacientes tuvo radioterapia post mastectomía y la mediana de seguimiento fue de 4,2 años. Pero me quiero

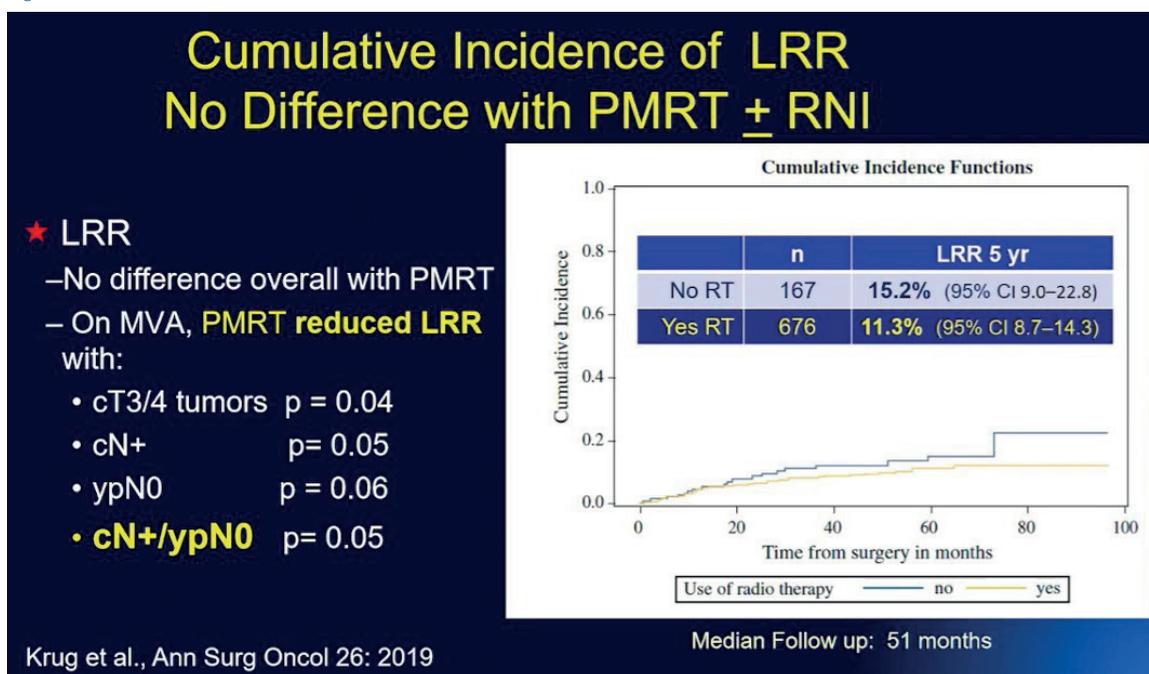
concentrar en las pacientes hormonosensibles, esto es interesante. Las hormonosensibles tienen menor recidiva loco-regional después de la quimioterapia neoadyuvante. Pero lo interesante es cuando miramos según la respuesta, en las pacientes grado 1-2, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante no parecía tener impacto importante sobre la recidiva loco-regional. En el grado 3 tenían un comportamiento parecido a las triple negativas y HER2+. Figura 2.

Figura 2.



En el grupo alemán con 3 estudios, el GeparTrio, el GeparQuattro y el GeparQuinto, el 60% de las pacientes fueron irradiadas y el 40% no. Compararon la tasa de recidiva locorregional con y sin radioterapia. La radioterapia fue a la pared torácica, a los supraclaviculares y a las axilas, pero el 15% solo recibió en la mamaria interna. No fue irradiación ganglionar total. Acá ven el estudio del punto primario. En general, cuando compararon radioterapia versus no radioterapia no hubo diferencia en la recidiva locorregional. Pero en el análisis multivariado lo que vieron es que la radioterapia posmastectomía, aunque no fue total ganglionar, redujo la recidiva locorregional, sobre todo en las pacientes que tenían ganglios clínicamente positivos, pero con respuesta patológica completa. Acá está la comparación de los tres grupos. Estos estudios retrospectivos sí demuestran beneficio de la radioterapia. Figura 3.

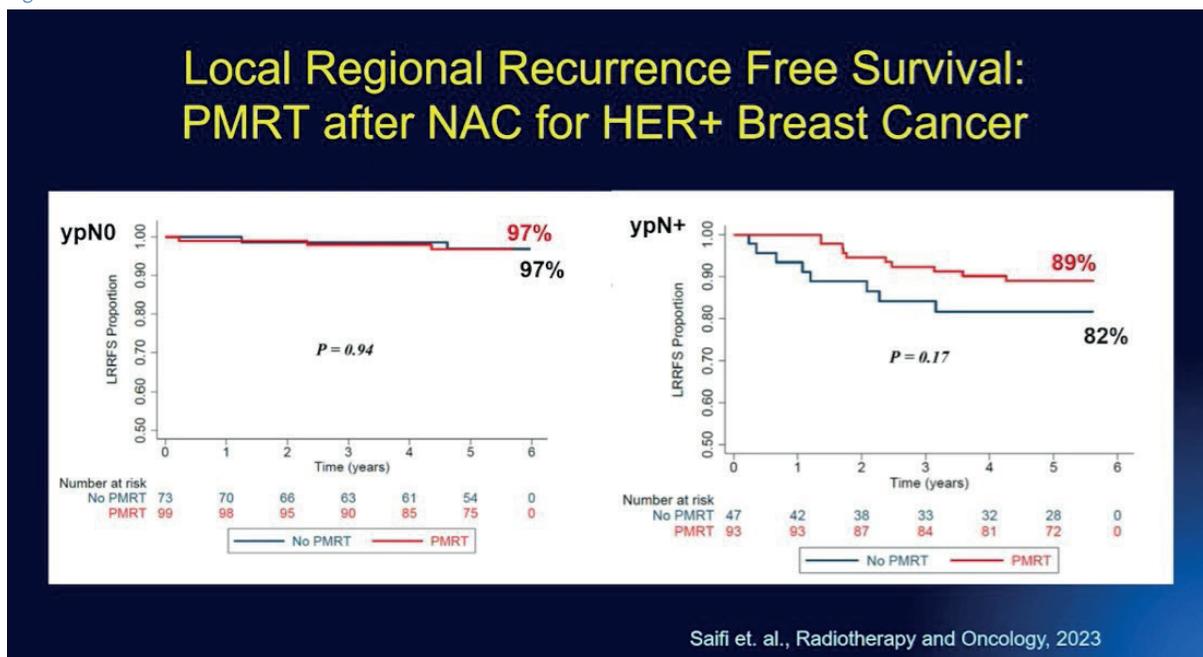
Figura 3.



Finalmente, esto se acaba de publicar este año, los ensayos TRYPHAE-NA y NeoSphere, sobre todo para el HER2+, donde la respuesta patológica completa sabemos que es muy alta. La población del estudio incluyó pacientes tratadas con mastectomía, 60% recibieron radioterapia posmastectomía y la respuesta patológica completa fue de 55% en estos análisis combinados de los dos estudios. Con una mediana de seguimiento de 5 años, la tasa de recidiva locorregional fue de 7,4%. Lo que no sorprende, porque la enfermedad HER2+ tiene más recidiva. Pero en el análisis multivariado, cuando compararon con radioterapia o sin radioterapia el estado ganglionar y la falta de

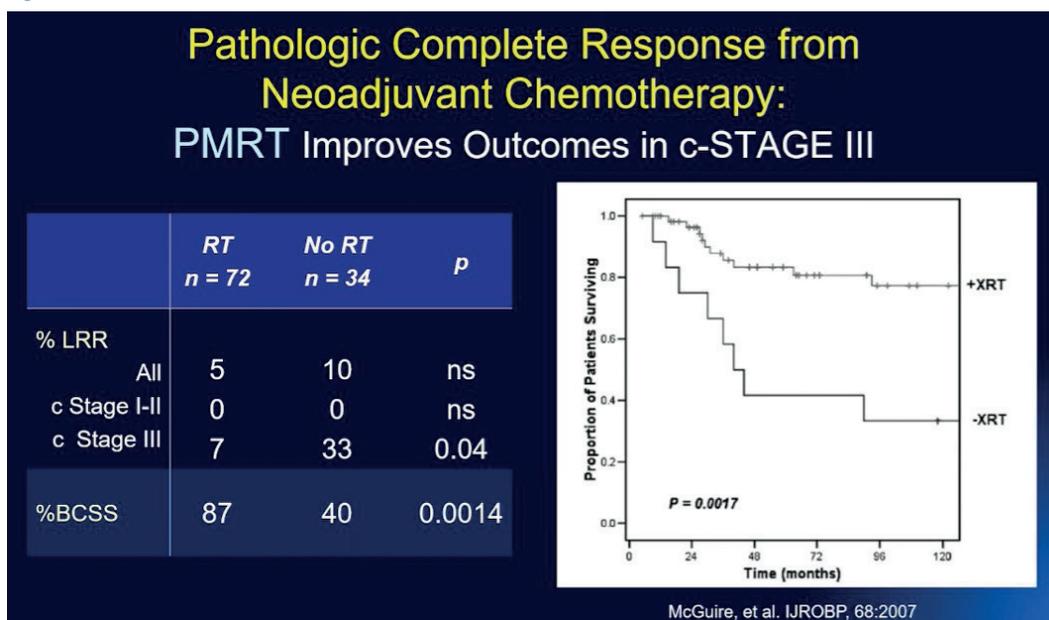
respuesta ganglionar se asociaron más con la recidiva locorregional. Pero en las que tuvieron ypN0 no hubo beneficio de la radioterapia en estas pacientes HER2, y las que eran ganglio positivo después de la neoadyuvancia, había sí una tendencia, pero no era de valor estadísticamente significativo. La cohorte era pequeña. Pero sí se ve el beneficio cuando hay más de 4 ganglios después de la quimioterapia neoadyuvante. O sea que la respuesta a la neoadyuvancia y el subtipo, son los motores de la recidiva locorregional. Figura 4.

Figura 4.



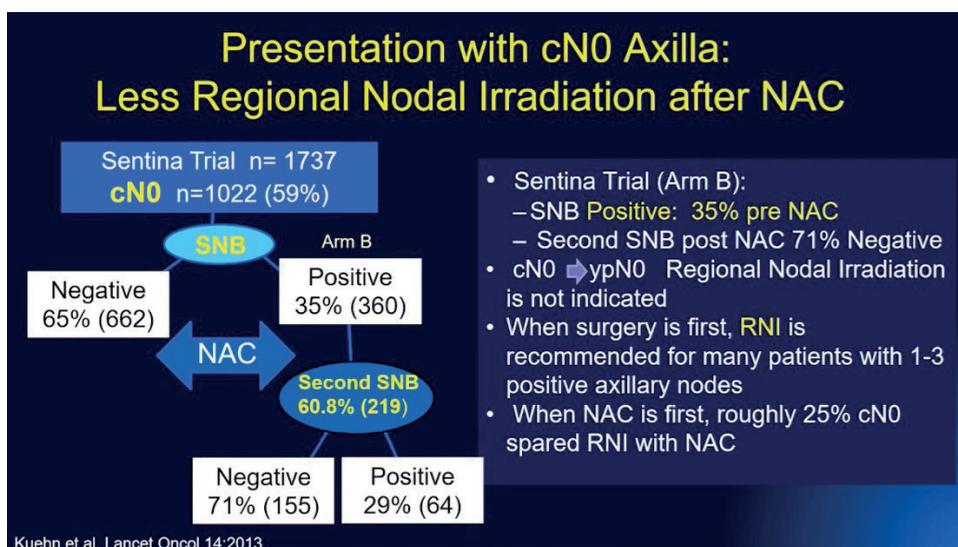
Estas son todas candidatas que muestro ahora, que eran operables, o sea que tenían enfermedad N1 antes de la quimioterapia. En el MD Anderson hay datos sobre N2-3 localmente avanzado antes de la neoadyuvancia. En esta población la pregunta es distinta. Acá tuvieron seis estudios clínicos prospectivos de quimioterapia neoadyuvante y las pacientes con enfermedad localmente avanzada, o sea, estadio clínico IIIb o más y con mucha enfermedad patológica residual, la radioterapia no solamente disminuye la recidiva locorregional sino que mejora la sobrevida. Entonces, hay que seguir la radioterapia, aunque tengan respuesta en estos casos avanzados. En un subgrupo de esta población, esto se presentó hace muchos años, también del MD Anderson, cuando analizaron las pacientes que tuvieron respuesta patológica completa y analizaron el outcome con o sin radioterapia. Incluso con respuesta patológica completa, las pacientes que tenían estadio IIIb N2 o más, la radioterapia disminuye la recidiva locorregional y mejora la sobrevida específica. Figura 5.

Figura 5.



Finalmente, ¿qué hacemos entonces? Enfermedad N1 operable, la respuesta disminuye la recidiva locorregional. Subtipo tumoral, grado 1-2, no cambia la respuesta, pero hay baja recidiva locorregional. Entonces, qué pasa con las pacientes que se presentan con enfermedad N0 clínicamente y que siguen así después, ¿hay rol para la radioterapia?, no. Esto es una de las cosas que es un logro de la quimioterapia neoadyuvante. Sabemos por el estudio Sentina que, si no tiene ganglios, si hacen de entrada biopsia de ganglio centinela, 35% van a tener ganglios positivos, y después de quimioterapia neoadyuvante, una segunda biopsia de ganglio centinela, igual hay algunas que siguen positivas.

Però también sabemos que con radioterapia en las que tienen ganglios ausentes o N0, en general no reciben radioterapia, ya se está desescalando la radioterapia con la quimioterapia neoadyuvante en las pacientes que siguen ypN0, 25% de los N0, entonces no tienen que recibir quimioterapia neoadyuvante de entrada. Figura 6.



Todas estas preguntas sobre el manejo llevaron al diseño de este estudio que ven acá, el NSABP B-51/RTOG 1304. Eran T1-3 N1, o sea operables, que debían tener una biopsia positiva de ganglio axilar y recibieron tratamiento neoadyuvante con respuesta a ypN0 después de 4 ciclos de quimioterapia combinada con un taxano. Luego se randomizaron RT solo del volumen mamario u observación, versus irradiación ganglionar después de mastectomía o tumorectomía. Se reclutaron 1.600 pacientes. En 2020 completamos el número de pacientes y me parece que en el ASCO del año próximo vamos a poder presentar los resultados. Figura 7.

Figura 7.

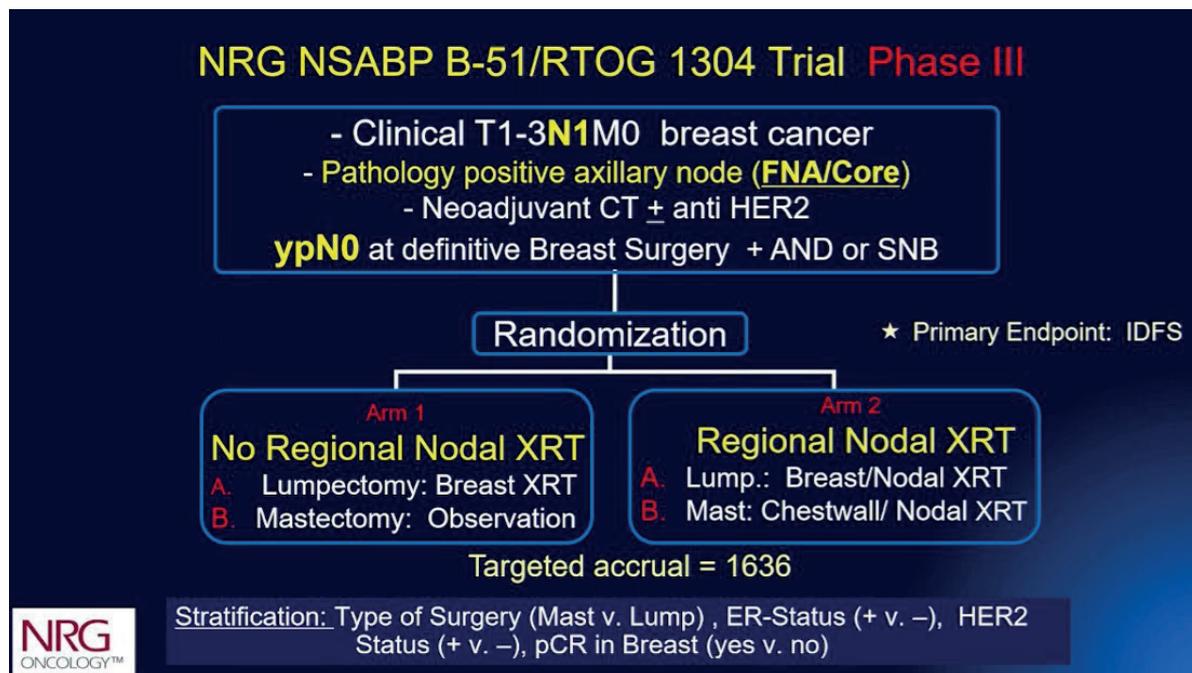


Figura 8.

NRG NSABP B51/ RTOG 1304 Patient Characteristics (12/28/2020)

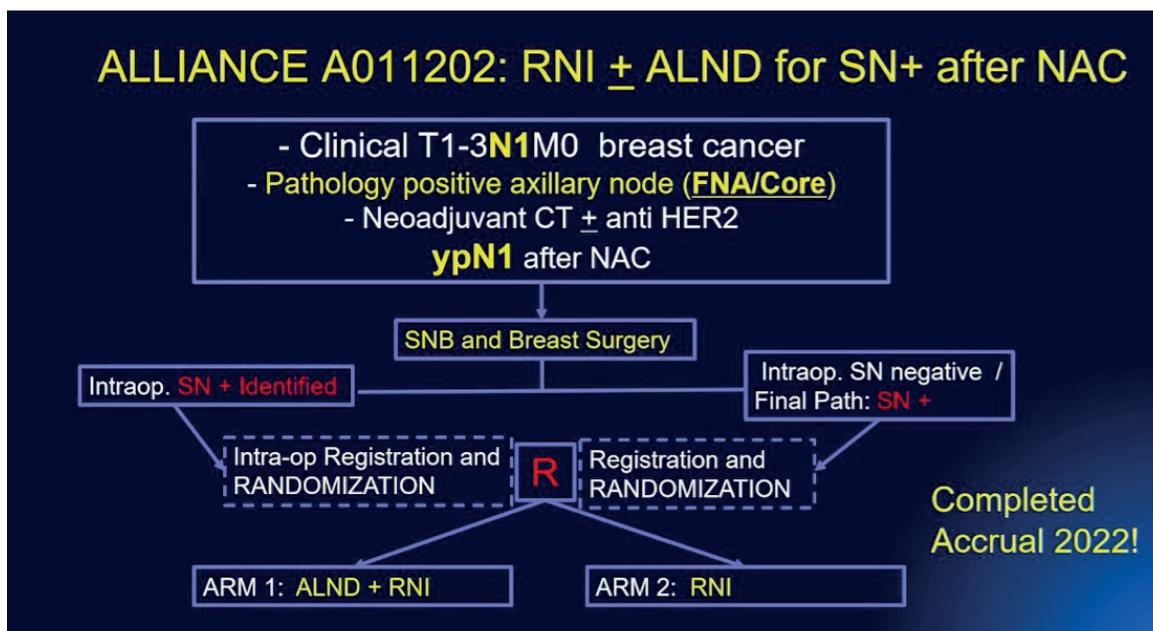
Characteristic		%
Receptor Status	TN	22.7
	HR+,HER2-	21.1
	HER2+	56.2
pCR Breast	yes	78.2
	No	21.8
Surgery	Mastectomy	42.3
	Lumpectomy	57.7

Accrual met 12/28/2020!!

Acá podemos ver la población. No sorprende que más de la mitad de nuestra población es HER2+. La pCR se logró en el 80%. Pudimos incluir pacientes de mastectomía y tumorectomía casi igual, un poquito más de tumorectomía. Así que el año que viene o este les contaremos los resultados. Figura 8.

Esto parecido, ALLIANCE A011202, T1-3 N1 operable, con biopsia positiva patológicamente confirmada, neoadyuvancia por lo menos 4 ciclos con taxano de base, ypN1 después de la quimioterapia. Ganglio centinela positivo durante la cirugía o después de patología final. Son randomizadas a recibir RNI con o sin vaciamiento axilar. Se acaba de completar a finales de 2022 el ingreso de pacientes y estamos esperando los resultados. Figura 9.

Figura 9.



En conjunto, ¿cuáles son mis recomendaciones? Esta es mi editorial personal, lo que yo pienso. Si es clínicamente N0 y patológicamente también N0, observo, no irradio a estas pacientes y evito así 25% de las que hubieran tenido ganglio centinela positivo de entrada. Si son clínicamente N+ y patológicamente positivo, irradiación ganglionar regional y el ALLIANCE nos dice si van a necesitar o no la disección axilar. Si son cN2-3 ypN0 esto es enfermedad de la mama localmente avanzada y siempre va a requerir irradiación de ganglios regionales y va a necesitar siempre la quimioterapia sistémica independiente de la respuesta. Clínicamente N1 ypN0, estamos esperando el resultado del NSABP B-51/RTOG1304, pero la mayoría de estas pacientes igual las trato con RNI. ¿A quién no se lo doy? Si tiene grado 1-2 y receptor de estrógeno positivo y clínicamente es N0, o con un solo ganglio positivo o con una micrometástasis, no estoy dando radioterapia en casos selectivos que son estadios muy tempranos de entrada, porque sé por otros lados que en grado 1-2, receptores estrogénicos positivos, N1 previo, no tiene una respuesta tan significativa. Figura 10.

Figura 10.

Recommendations: RNI Post Neoadjuvant Chemotherapy

- Clinical cN0/ yp N0: observation (*Will avoid RNI in cN0 → ~ 25% SN+ with surgery 1st*)
- Clinical cN+ / ypN+: regional nodal irradiation
- Clinical cN2-3/ ypN0: regional nodal irradiation (*Locally advanced disease!*)
- Clinical cN1/ ypN0: (*Await findings from NRG B51-RTOG1304*)
 - Regional nodal irradiation in most
 - Observation – selective cases of ER+/PR+/HER2-, Clinical T1-2, cN1 pre-NAC → ypT0-1, N0

Estas son mis recomendaciones personales y con esto les agradezco su atención.

Adaptando la cirugía axilar en pacientes con ganglios positivos.

Henry Kuerer, MD, PhD.

Buenos días a todos y muchas gracias por el honor de venir a hablar con ustedes esta mañana sobre cómo manejamos la axila en el cáncer de mama con ganglios positivos.

Creo que todos en esta sala saben que, en la cirugía del cáncer de mama, la disección axilar proporciona el impacto más negativo en nuestras pacientes con respecto a la morbilidad y calidad de vida, por lo que a lo largo de los años estamos tratando de reducir el tipo de cirugía que realizamos en la axila.

En los próximos 20 minutos me gustaría repasar el manejo axilar del cáncer de mama con ganglios patológicos positivos:

- luego de la terapia sistémica neoadyuvante, es decir, sabemos que tienen metástasis que hemos comprobado mediante biopsia; cómo nos estamos manejando ahora y los nuevos procedimientos como la disección axilar dirigida que nos ayudan a minimizar esa cirugía,
- vamos a hablar de las pacientes con ganglios clínicos negativos que requieren una mastectomía y luego se descubre que tienen uno o dos ganglios positivos, algunos datos nuevos al respecto,
- por último, también me gustaría hablar brevemente de las formas en que podemos preservar la anatomía linfática o corregirla, como el bypass linfovenoso, que en los Estados Unidos se está convirtiendo en un procedimiento que se realiza cada vez más cuando hacemos disecciones de ganglios linfáticos axilares.

Ahora, volviendo a la axila en el cáncer de mama con ganglios positivos, durante los últimos 35 años en el MD Anderson estamos haciendo ecografías de las áreas linfáticas incluida la axila y biopsias

de ganglios linfáticos anormales, para saber qué pacientes tienen cáncer de mama con ganglios positivos.

Ha pasado mucho tiempo y sabemos que las quimioterapias cada vez son mejores. Hace más de 20 años, solo podíamos convertir un ganglio positivo en negativo en el momento de la cirugía, en aproximadamente un 25%. Más adelante, considerando por ejemplo el cáncer de mama HER2+, podemos convertir metástasis ganglionares en aproximadamente el 75% de los casos. Por lo tanto, pasamos algunas décadas tratando de averiguar cómo identificar a estas pacientes de manera segura para poder dejar de hacerles la disección axilar.

El problema, en este escenario, con la biopsia de ganglio centinela es que hay una tasa más alta de falsos negativos, es decir, no estamos detectando el ganglio positivo en esas pacientes en las que estamos dejando enfermedad, probablemente en alrededor del 15% de las veces, por lo que en el MD Anderson no nos sentimos cómodos haciendo después solamente un centinela.

Desde 2011 estamos colocando un clip en el ganglio linfático después de que la biopsia nos muestra cáncer. Nuestra hipótesis era que no tendría sentido analizar el ganglio linfático con cáncer después de la quimioterapia para reflejar si el tratamiento funcionó o no.

Los ganglios linfáticos se pueden ver fácilmente con estos clips usando ultrasonido y otra tecnología que mencionaré.

En el MD Anderson diseñamos un procedimiento llamado Disección Axilar Dirigida (TAD). La probamos y obtuvimos los resultados que mostraron una tasa de falsos negativos muy baja e implementamos este procedimiento en 2016. Todas las pacientes que tenían cáncer de mama con ganglios positivos antes se habrían sometido a una disección de ganglios axilares. Así que ahora podemos omitir eso en aproximadamente el 40% de nuestras pacientes para permitir una menor morbilidad.

¿En qué consiste este procedimiento? Como pueden ver hacemos un mapeo linfático con colorante azul y con radioisótopo, podemos ver el clip en el ganglio, colocamos una semilla para poder identificar el ganglio y luego lo extraemos en el momento de la cirugía y hacemos una radiografía. También extirpamos cualquier otro ganglio centinela y esto nos permite realizar una cirugía en menos.

En nuestra experiencia de estas pruebas, la razón por la que tenemos una tasa de falsos negativos más alta es porque en alrededor del 23% de las pacientes no podemos encontrar el ganglio centinela, debido probablemente a fibrosis u obstrucción linfática relacionada con el cáncer.

Asimismo, la tasa de falsos negativos de este procedimiento llamado TAD, que en inglés significa un poquito, una cirugía pequeña, está en el rango de solo 2%. Esto ha cambiado nuestra práctica y otras perso-

nas han mirado el metaanálisis. Si solo hacemos el ganglio centinela, la tasa de falsos negativos es de aproximadamente el 17% en comparación con el 2% de este nuevo procedimiento.

¿Realmente importa que tengamos una tasa de falsos negativos del 10% o 15%, esto va a impactar en el paciente? Bueno, esto fue examinado y presentado en el San Antonio Breast Cancer Meeting del año pasado, en un esfuerzo por ver cómo les va a estas pacientes con el centinela solo en comparación con esta nueva técnica. Es un procedimiento extra para que las pacientes tengan una biopsia, se les tiene que colocar un clip, tenemos que extraer ese ganglio linfático y tomar una radiografía durante la cirugía.

¿Qué dicen los grupos de consenso? Publicamos nuestra disección axilar dirigida en 2015 en nuestra American Society of Breast Surgeons y aún no sabíamos si la reducción de los falsos negativos al 2% realmente iba a ayudar a las pacientes, pero sí sabíamos que iba a reducir la morbilidad con respecto a las disecciones de ganglios linfáticos. En 2017 nuestra National Comprehensive Cancer Network dijo, si tiene un ganglio linfático con cáncer, coloque un clip y reséquelo, y en St. Gallen también en 2021 se dijo que ese es el mejor método para obtener precisión. Pero la cuestión es que realmente no sabemos si esto ayuda al paciente. ¿Podríamos hacer un ganglio centinela en estos casos y evitar todas estas cirugías adicionales?

Así fue como mis colegas del Memorial Sloan Kettering recopilaron datos de todo el mundo, analizando la disección axilar dirigida y de ganglio centinela. Porque fuimos el primer grupo en realizar la disección axilar dirigida, muchos de nuestras pacientes estaban en el estudio. El objetivo de este estudio era muy simple, ¿dónde está el resultado?, ¿cuál es la recidiva locorregional de la disección axilar dirigida versus ganglio centinela solamente?

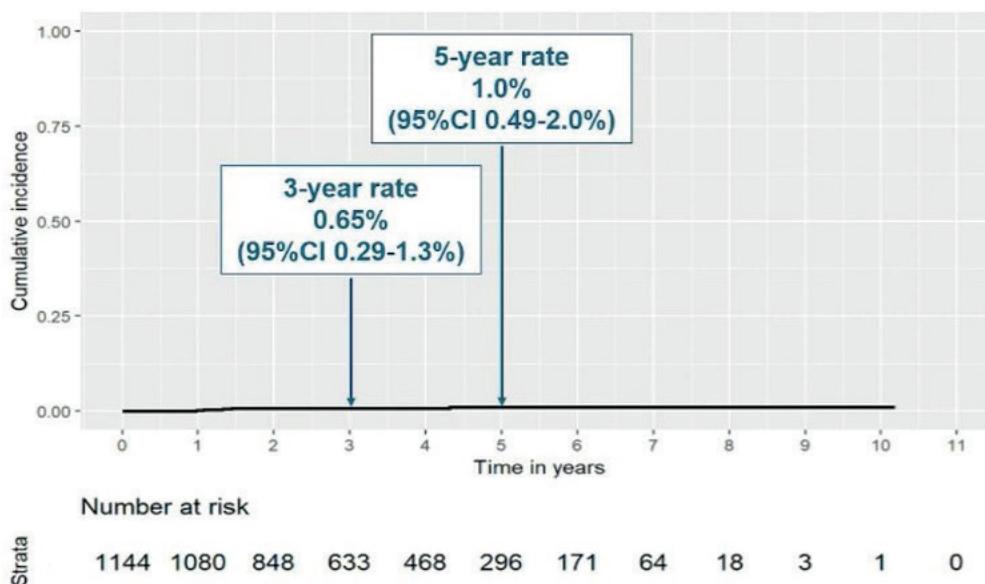
Una vez más, para recordarles, a todas estas pacientes se les hizo una biopsia del ganglio, por lo que sabíamos que tenían un ganglio positivo. Para ser elegibles para este estudio de análisis retrospectivo, debían tener una respuesta patológica completa, ya sea por ganglio centinela o disección axilar dirigida. Este es un estudio muy grande, con pacientes de todo el mundo en muchos entornos diferentes. Hubo alrededor de 1.100 pacientes, 666 con ganglios centinelas, 478 con disección axilar dirigida.

Si nos fijamos en los diferentes grupos quirúrgicos, se puede ver que utilizando la técnica que consiste en colocar el clip, pudieron encontrar ese ganglio linfático que tenía el cáncer un 99%. Por lo tanto, este procedimiento parece estar funcionando mediante varios métodos para la localización. No estaban exactamente equilibrados en muchos sentidos porque es una técnica nueva: la mediana de seguimiento del TAD fue de solo 2,7 años y la del centinela fue de 4,2 años.

¿Qué más podemos decir? Hubo algunas diferencias, principalmente debidas a la diversidad de países que enrolaron pacientes. La diferenciación en algunos de los regímenes neoadyuvantes fue significativamente diferente dependiendo del lugar de residencia del paciente. Así que aquí está realmente el meollo de la situación. Con el ganglio centinela solo, extirpamos significativamente más ganglios linfáticos en comparación con la disección axilar dirigida. Hubo algunas diferencias con respecto a la radiación ganglionar en distintas regiones. Ahora bien, la radiación es muy eficaz en las metástasis y, en particular, en las metástasis ganglionares. Eso es lo que tenemos que pensar en este escenario, y es que las pacientes también, además de la radiación, pueden tener más terapia sistémica adyuvante, como se administró con más frecuencia en los Estados Unidos. Ya saben, el TDM-1 y pembrolizumab; para esas pacientes BRCA, olaparib. Para poder enfocarnos, esto es comparar el centinela estándar en el cáncer de mama con ganglios positivos frente a la disección axilar dirigida, como se puede ver, durante todo el período de tiempo, la tasa de recidiva axilar fue extremadamente baja. Si nos fijamos en la tasa a 3 años, que tiene unos intervalos de confianza muy buenos, de nuevo fue muy baja, inferior al 2%, sin diferencia con este procedimiento. Figura 1.

Figura 1.

Any Axillary Recurrence



Solo hubo dos recidivas aisladas en cada grupo. Se trata de cuatro pacientes que presentaron recidivas y, curiosamente, ninguna de ellas recibió la radioterapia adecuada. Por lo tanto, las recidivas locorreccionales no fueron diferentes, así como cualquier recidiva invasiva.

Hubo fortalezas en este estudio, participaron muchísimos centros de todo el mundo, así como limitaciones también, es retrospectivo, hay diferencias en la mediana de seguimiento, y también es posible que noten que, aunque en el grupo centinela no se hizo una cirugía en particular para extirpar el ganglio clipado, en realidad le hicieron una radiografía al centinela y demostraron que se extirpó. Por lo tanto, no son exactamente equilibrados de esa manera.

Entonces ¿Qué hacemos como médicos ante este escenario? Creo que, si las pacientes van a recibir radioterapia después del tratamiento sistémico podemos estar bastante seguros de que la recidiva ganglionar será bastante baja, incluso si solo hacemos el procedimiento centinela.

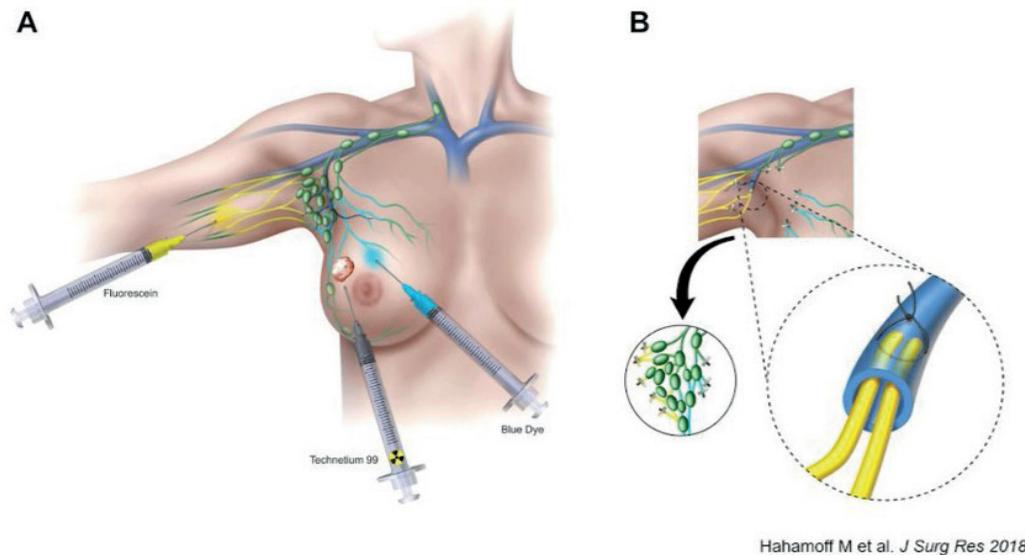
Estos resultados apoyan la omisión de la disección de los ganglios axilares en pacientes que logran una respuesta patológica completa. Entonces ¿Qué hacemos en el MD Anderson Cancer Center de Houston, Texas? Nos hacemos esta pregunta ¿si tenemos un paciente con quimioterapia neoadyuvante, tomamos un centinela y es positivo; con qué frecuencia cuando hacemos la disección vamos a encontrar metástasis ganglionares? En el 50% de las pacientes no hay nada de todos modos. Pero también están las pacientes en las que encontramos enfermedad N2 o más de tres ganglios linfáticos en el 25% de los casos. Por lo tanto, en el MD Anderson seguimos prefiriendo hacer la disección axilar dirigida para asegurarnos de que no se nos pierdan estas pacientes, porque si es positivo después, el estándar es la disección de ganglios linfáticos axilares. Aún si esta técnica es el futuro o no, no estamos seguros de que haya estudios que evalúen que tal vez podríamos hacer una radiación ganglionar en este escenario. Entonces, ¿qué se hace? Se tiene que trabajar multidisciplinariamente con su radioterapeuta, oncólogo clínico, cirujano y radiólogo, para determinar qué es lo mejor para el interés de sus pacientes, pero pueden estar seguros de que probablemente habrá bajas tasas de recidiva locorreccionales en la mayoría de los escenarios.

¿Cuándo vamos a hacer la disección axilar? Definitivamente con cáncer de mama inflamatorio, con recidivas axilares, ya les dije que si hay metástasis ganglionares después de neoadyuvancia nuestro estándar actual es hacer una disección axilar.

Sabemos muy claramente que eso causa linfedema en una gran proporción de pacientes, alrededor del 19%, cuando hacemos el seguimiento de estas pacientes para el tratamiento del linfedema.

Figura 2.

Immediate Lymphovenous Bypass

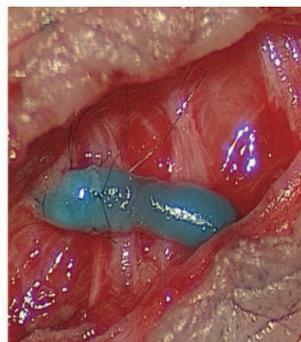
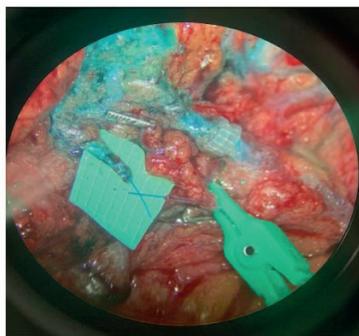


Hemos estado usando un nuevo procedimiento, no realmente nuevo, pero descrito por Suzanne Klimberg, en el que inyectamos el brazo para ver a los linfáticos yendo a la axila.

Con este procedimiento, el cirujano de mama preserva el linfático y podemos verlo, lo marcamos para el cirujano microvascular y éste luego realiza un bypass linfovenoso. Figura 2.

Figura 3.

Lymphovenous Bypass Procedure

Carrie Chu, MD 2021 MDACC; Chang DW et al *Plast Reconstr Surg* 2013

Estos son pequeños, son linfáticos de 6 mm. Pueden ver a su derecha ese círculo, que es un microscopio, el brazo viene de la derecha y se ve que hay dos linfáticos, uno ha sido anastomosado, con ese pequeño conector plástico que se puede usar para unirlos y es de aproximadamente 1.5 mm. Pero el otro linfático que se ve en la parte inferior de una paciente mía mide menos de 1 mm y como se puede ver, esos cuadraditos pequeños en el blanco son de 1 mm. Figura 3.

Por lo tanto, para hacer la anastomosis necesitan un microscopio y usar Prolene 6.0. Así que, de nuevo, esto es añadir una hora, una hora y media al procedimiento. ¿Funciona esto?

¿Cuál es la evidencia? Hasta este mes solo teníamos metaanálisis retrospectivos, pero estaba muy claro que las pacientes que se sometieron a este procedimiento estaban recibiendo menos tratamientos para el linfedema.

Esto fue publicado en nuestra revista *Annals of Surgery* hace una semana y media. Los colegas del Memorial Sloan Kettering realizaron el primer estudio randomizado e incluso en este seguimiento temprano se puede ver que el linfedema disminuyó significativamente del 32% en el grupo de control al 9,5% y hubo una disminución del dolor y aumento de la calidad de vida de las pacientes que se sometieron al procedimiento. Realmente creo que esto es algo que va a crecer a partir del interés de las pacientes que no se someterían a la cirugía a menos que pudieran tener esto para prevenir esa situación. El problema es que los cirujanos microvasculares son muy difíciles de encontrar, no hay tantos.

Tenemos un estudio en ALLIANCE en el que decimos que, usando este mapeo reverso axilar, tal vez los cirujanos de mama puedan tratar de preservar ese linfático y no necesariamente hacer la anastomosis y a lo mejor eso también reduzca la tasa de linfedema. Este estudio está reclutando y aún no tenemos los resultados. Pero esta es un área candente en la cirugía del cáncer de mama.

En otro orden, tomemos a una paciente estándar, que elige la mastectomía por cualquier motivo cuando tiene un cáncer de mama pequeño. No necesita quimioterapia neoadyuvante, su tumor mide menos de 5 cm, no sabemos si tiene metástasis, el examen es normal, la llevamos a cirugía y encontramos un ganglio centinela positivo. Esto no es para quimioterapia, esta paciente fue directamente a cirugía. ¿Realmente necesitamos hacer disección axilar también en estos casos?

Hay mucha controversia en esto porque hay algunos estudios, como el IBCSG 23-01, el AMAROS y una publicación reciente del año pasado llamada SINODAR-ONE, que tuvieron algunas pacientes, un número bajo del 9%, 18% y 20%, respectivamente, que tenían micro o macrometástasis mínimas que no se sometieron a la terapia conservadora de mama, el tipo de paciente Z0011.

Queríamos estudiar estos casos en el MD Anderson y repito, se trata de una revisión retrospectiva. Formamos parte de un equipo multidisciplinario, trabajamos juntos y tomamos decisiones para las pacientes en base a sus deseos, pero también, lo que es seguro desde el punto de vista de todas nuestras disciplinas, cirugía, oncología, ra-

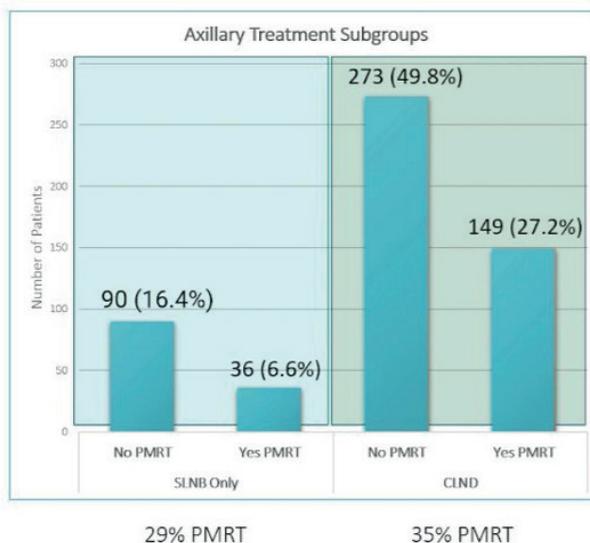
dioterapia, etc. Queríamos comparar las pacientes con mastectomía, que sí y que no se les había hecho la disección axilar por tener 1 o 2 ganglios positivos.

Tuvimos más de 500 pacientes que eran como se muestra. Para poner las cosas en perspectiva, a alrededor de un cuarto de las pacientes no se les hizo la disección axilar. Nos preguntamos ¿Cómo es que nosotros como médicos decidimos quiénes son las pacientes a quienes se les hace el vaciamiento axilar completo? ¿Cómo anduvieron? Como pueden ver, en el grupo que se le hizo ganglio centinela, alrededor del 30% recibió radioterapia postmastectomía y en el grupo de disección axilar un poquito más 35%. Figura 4.

Figura 4.

Results: T1/T2 1 or 2 positive SLN

- **Total of 548 patients eligible for analysis**
 - 126 (23%) underwent SLN alone (CLND omitted)
 - 422 (77%) underwent CLND
- 440 (80.3%) had 1 positive SLN
- 108 (19.7%) had 2 positive SLNs
- Median age at diagnosis: 52 years
- Median follow-up: 84 months



Aquí tenemos las pacientes que fueron seleccionadas, donde se evitó el vaciamiento, aquellas con mayor número de ganglios, con tumores de mayor tamaño, el tamaño de las metástasis y el uso planificado de quimioterapia adyuvante. Estas son las pacientes que tenían más probabilidad que se les hiciera el vaciamiento o la linfadenectomía axilar.

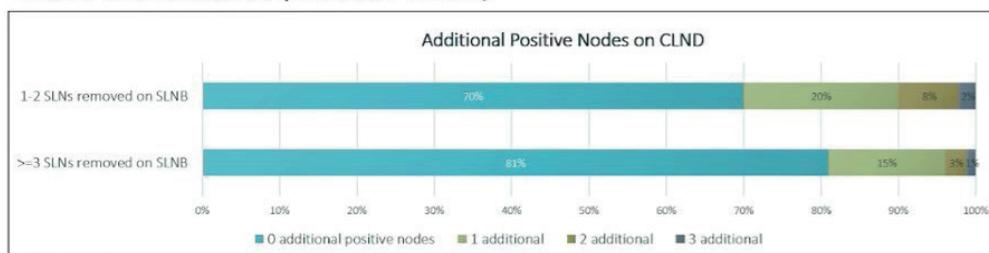
¿Para las pacientes que se les hizo la linfadenectomía, con qué frecuencia se encuentran más metástasis?: 24%. Se podría haber predicho esto, sabíamos que la posibilidad de encontrar más ganglios era menor en las pacientes cuando se removían más de 3 ganglios centinela. En ese escenario solamente 4% tenía más de 1 ganglio positivo adicional. Figura 5.

Figura 5.

Results

■ Additional Positive Nodes on CLND:

- 24.6% had additional positive nodes on CLND
- Presence of additional pos nodes varied based on number of SLNs removed
 - 1-2 SLNs removed: 30% had additional positive nodes
 - >3 SLNs removed: 19% had additional positive nodes (only 4% had more than 1 additional positive node)



Son pocas pacientes, pero de cualquier manera queríamos ver el resultado final con respecto a recidiva axilar a los 5 años, recidivas a nivel de la pared torácica y locorregional. No hubo diferencias significativas en estas pacientes, observen los valores. Esto no es un estudio prospectivo, esto fue trabajando juntos para decidir qué tipo de terapia recibirían estas pacientes. Figura 6.

Figura 6.

Results: Local regional recurrence

■ Outcomes

- Only 2 local-regional recurrences were identified in the SLNB alone group (1 axillary)
- The 5-year cumulative incidence rate of axillary recurrence was not significantly different for those with and without CLND (0.2 vs. 0.0%, $p=0.3$)

	SLNB Only	CLND	<i>p</i> -value
5-year Axillary Recurrence	0.8%	0.0%	0.2635
5-year Local Chest wall Recurrence	0.9%	1.3%	0.6346
5-year Local-regional Recurrence	1.8%	1.3%	0.9319

Aún en este momento y en base a este estudio, pensamos que deberíamos esperar y no apresurarnos a hacer el corte por congelación en el momento de la mastectomía si la paciente llega con un tumor de menos de 5 cm y clínicamente normal, porque queremos tomar la decisión en grupo después de la cirugía. Si requiere más cirugía

o no, si va a recibir radioterapia planificada si o no y si tomamos la decisión de hacer un vaciamiento ganglionar axilar tengo que programar la cirugía con el cirujano microvascular, que puede hacer la anastomosis para prevenir linfedema. Teníamos muy bajas tasas en pacientes bien seleccionadas, por supuesto, por un equipo multidisciplinario.

En conclusión, hay muchas cosas que han estado pasando, actualmente hay muchos estudios en curso, sabemos que estos procedimientos nuevos como la disección axilar dirigida limita la necesidad de cirugía. El ganglio centinela podría ser suficiente, claro que necesitamos muchos más datos.

El mensaje que quiero dar es que tenemos que seguir trabajando en un grupo multidisciplinario, un equipo centrado en las pacientes, con otras disciplinas, radiólogos, patólogos, cirujanos, oncólogos. ¿Por qué? Para tomar la mejor decisión posible. Estoy convencido de que menos morbilidad es importante y que se va a lograr con menos cirugía axilar.

Muchas gracias.

TAILORx, RxPONDER y direcciones futuras para la prueba Oncotype DX Breast Recurrence Score

Christy A. Russell, MD.

Soy oncóloga clínica y como ustedes escucharon, estuve en la Universidad del Sur de California durante 30 años, como directora del Programa de Cáncer de Mama. Pero ahora soy empleada de una empresa que se llama Exact Sciences, que produce Oncotype DX, por eso tengo un conflicto de intereses.

Dentro de los múltiples temas que trataré en estos treinta minutos, primero voy a revisar las nuevas actualizaciones sobre el estudio TAILORx, hablaré del estudio RxPONDER y los datos nuevos que provienen de allí y, debido a que el porcentaje de la población judía en Argentina es alto, quisiera hablar de datos que quizás no conozcan con respecto a tener la mutación BRCA1 o BRCA2 germinal y el Oncotype. Quiero hablar de las Guías NCCN y de ASCO para estos clasificadores y también de brechas de la evidencia y hacia dónde vamos con el Oncotype para ayudar a las pacientes con cáncer de mama.

Como muchos de ustedes saben y como ya se habló en la última presentación, todos los estudios genómicos disponibles, el Oncotype, el Mammaprint, EndoPredict, son todos para pronóstico. Si uno le da al paciente una terapia endócrina, nos va a ayudar a entender cuál es el riesgo remanente. El único estudio predictivo es el Oncotype DX, en base a múltiples datos.

En base al estudio NSABP B-20, en las mujeres que recibieron tamoxifeno solo o quimioterapia más tamoxifeno, todas con ganglios negativos, si el puntaje era bajo, no había beneficios de la quimioterapia. Con el puntaje intermedio tampoco y todos los beneficios provenían cuando las pacientes tenían un puntaje alto, de 31 a 100. ¿Qué quiere

Vice President US Medical Affairs, Exact Sciences.

decir esto? Este beneficio relativo de la quimioterapia es el 75% cuando están en el alto rango. Ese es el tipo de beneficio que tenemos si tienen HER2+ y le dan trastuzumab por ejemplo, o si son RE+ y les dan hormonoterapia, o sea, si tienen un puntaje muy alto tienen una gran sensibilidad a la quimioterapia.

En el estudio TAILORx, ¿qué pasa con las pacientes que no cumplen ese puntaje tan alto? ¿Hay algún beneficio de la quimioterapia si tienen un puntaje intermedio o bajo? ¿Dónde comienza el beneficio de la quimioterapia? Como ustedes saben, estos datos fueron presentados y publicados varias veces. Este es el estudio más grande de adyuvancia para mujeres con cáncer precoz, incluye 10,000 mujeres. Pero el estudio principal es para las que tienen un puntaje de 11 a 25, 6700 mujeres randomizadas a terapia endócrina, con o sin quimioterapia y en 9 años, con un puntaje de 11 a 25, no hay beneficio de la quimioterapia, ya fuera sobrevivida libre de enfermedad o recidiva a distancia.

¿Qué representa esto? ¿Qué porcentaje de mujeres con ganglios negativos tienen un puntaje de recidiva entre 0 y 25?, 85% lo tienen; 85% de las mujeres ganglios negativos, RE+ van a tener un rango de puntaje que no requiere quimioterapia. Entonces si no hacen el estudio y simplemente dan de rutina quimioterapia a todas, es probable que estén sobretratando pacientes.

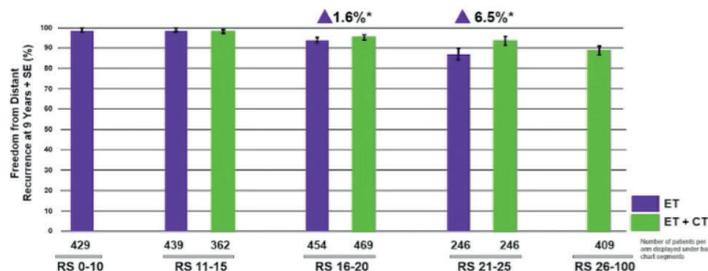
Cuando hicieron análisis de subgrupo apareció algo muy interesante. No importaba cuán grande fuera el tumor ni cuál era su grado histológico, lo único que importaba era la edad. Las mujeres de 50 años o mayores con un puntaje hasta 25 no se beneficiaban. Pero las más jóvenes, menores de 50 años, sí se benefician de la quimioterapia entre 11 y 25 puntos. Cuanto más sube ese puntaje, tienen más beneficios. De 11 a 15 no hay beneficio, pero de 15 en adelante, en cuanto al valor, sí se ve beneficio. Este estudio no puede responder por qué es así. ¿Las mujeres jóvenes requieren quimioterapia porque su cáncer es peor, en cierta manera, o es porque la quimioterapia produce supresión ovárica y simplemente es una terapia endócrina adicional que están recibiendo?

Entonces lo estudiaron de manera más específica. Estas son las presentaciones originales. De 11 a 15 puntos del Oncotype no hay diferencia. Ya comenté que el puntaje de 0 a 25, son 85% de las mujeres que están en riesgo bajo o intermedio y puntaje 15 en adelante van a ser 15%, y ahí, las que están por debajo de ese nivel de RS no se benefician, el resto sí. Entonces pueden ver de 16 a 20, algo de beneficio, de 21 a 25 puntos, más beneficio clínico y porcentaje absoluto de 6.5%. Figura 1.

Figura 1.

Chemotherapy Benefit is Seen in Women ≤50 Years With Recurrence Score® Results 16-20 and 21-25

9-Year Freedom From Distant Recurrence



*These differences in distant recurrence, while not statistically significant, may be clinically significant.

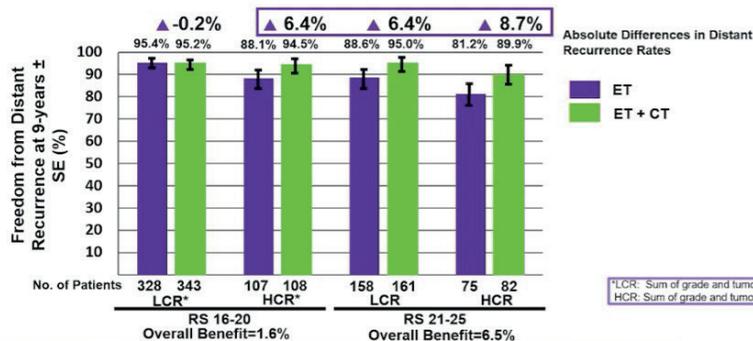
Spirano JA, et al. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-121. EXACT SCIENCES

ET: Endocrine therapy
CT: Chemotherapy
RS: Recurrence Score® results

Se hizo otro análisis con respecto a riesgo clínico, donde se añaden características clínicas aparte del puntaje de estas mujeres jóvenes. ¿Pueden definir quién se va a beneficiar un poquito mejor? Sí claro. El riesgo clínico, si tienen ganglios negativos, le agregan el grado histológico y el tamaño del tumor en centímetros, cualquier número hasta 4 tiene bajo riesgo clínico, cualquier número superior a 4, alto riesgo clínico. Esto es lo mismo si hacen riesgo clínico para MammaPrint, por ejemplo: 1.8 cm grado 2, eso da 3.8, o sea bajo riesgo clínico; 2.3 cm grado 2, llega a 4.3 el puntaje, eso es alto riesgo clínico. Entonces asignaron todas las jóvenes con puntaje RS de 11 a 25 y de bajo riesgo clínico y pueden ver que es de 16 a 20 y bajo riesgo clínico, no se benefician con quimioterapia. Todo el beneficio parece ser en el grupo de alto riesgo clínico, de 16 a 20; y en 21 a 25 no importaba si era alto o bajo el riesgo clínico, todo el mundo se beneficiaba.

Figura 2.

Clinical Risk Adds Insight into Chemotherapy Benefit in Women ≤50 Years With RS Results 16-20 and 21-25



No CT benefit observed in women ≤50 years with RS result 16-20 & low clinical risk

Spirano JA, et al. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2305-2405. EXACT SCIENCES

LCR: Low clinical risk
HCR: High clinical risk
RS: Recurrence Score® results
ET: Endocrine therapy
CT: Chemotherapy
ET + CT: Chemo-endocrine therapy

En el Congreso de San Antonio, el Dr. Sparano actualizó los datos. Por qué, porque hay un seguimiento más largo y han ocurrido muchos más eventos. De hecho 50% más de muertes ocurrieron desde la presentación original al nuevo análisis.

¿Entonces qué demostró esto? Lo mismo en realidad. Si tienen un puntaje RS de menos de 25 y son postmenopáusicas mayores de 50 años, no hay beneficio. Pero si tienen 50 años o menos, sí estamos viendo beneficio de la quimioterapia.

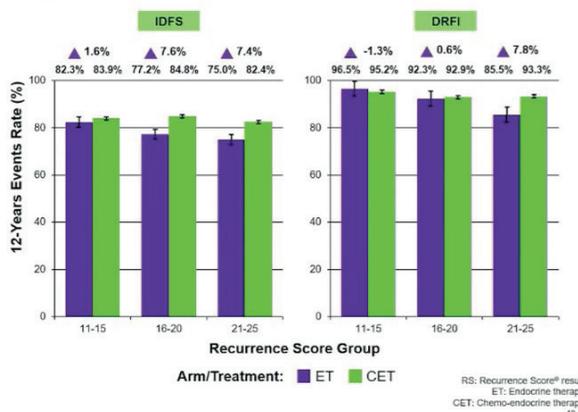
Estos gráficos representan mujeres de 50 años o menos. A la derecha ven: intervalo libre de recidiva a distancia 11 a 15, no hay beneficio de la quimio; de 16 a 20, mínimo beneficio; de 21 a 25, beneficio significativo de quimioterapia. Figura 3.

Figura 3.

Increased Benefit of Chemotherapy with Increased RS Range in Patients ≤ 50 Years

ET vs CET with Stratification by RS Range

- RS 11-15: no CT benefit
- RS 16-20: marginal CT benefit
- RS 21-25: evident CT benefit



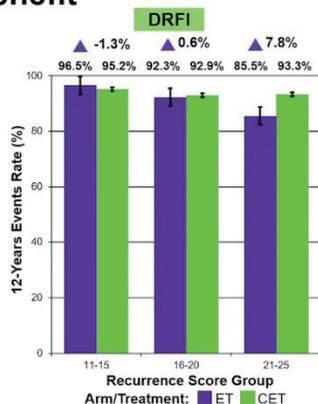
Adapted from: Sparano JA, et al. Tailoring Individualized Options for Treatment (TAILORx): An update including 12-year event rates. Presented at SABCS Dec 2022/Abstract 001-05. EXACT SCIENCES

RS: Recurrence Score® result
ET: Endocrine therapy
CET: Chemo-endocrine therapy
12

A la derecha, cuando se fijan en el riesgo clínico, aparte del RS en mujeres en TAILORx 16 a 20 de puntaje RS, bajo riesgo clínico, nada. Pero con alto riesgo clínico, sí hay un beneficio marginal, 3.1 a 9 años. Pero si el RS es 21 a 25, ahí sí se ve mucho beneficio clínico de la quimioterapia. Figura 4.

Figura 4.

Effect of Age, RS, and Clinical Risk on Chemotherapy Benefit



RS Group	Estimated Absolute Chemo Benefit Not Stratified by Clinical Risk	Clinical Risk	No.	Estimated Absolute Chemo Benefit Stratified by Clinical Risk
RS 16-20 (N=886)	Δ +0.6% (±SE 2.1%)	Low*	671 (76%)	Δ -0.5% (±SE 2.2%)
		High*	215 (24%)	Δ +3.1% (±SE 5.4%)
RS 21-25 (N=476)	Δ +7.8% (±SE 3.4%)	Low	319 (67%)	Δ +5.9% (±SE 3.4%)
		High	157 (33%)	Δ +11.7% (±SE 7.2%)

Adapted from: Sparano JA, et al. Tailoring Individualized Options for Treatment (TAILORx): An update including 12-year event rates. Presented at SABCS Dec 2022/Abstract 001-05. EXACT SCIENCES

*LCR: Sum of grade and tumor size in cm ≤ 4
HCR: Sum of grade and tumor size > 4

RS: Recurrence Score® result
ET: Endocrine therapy
CET: Chemo-endocrine therapy
13

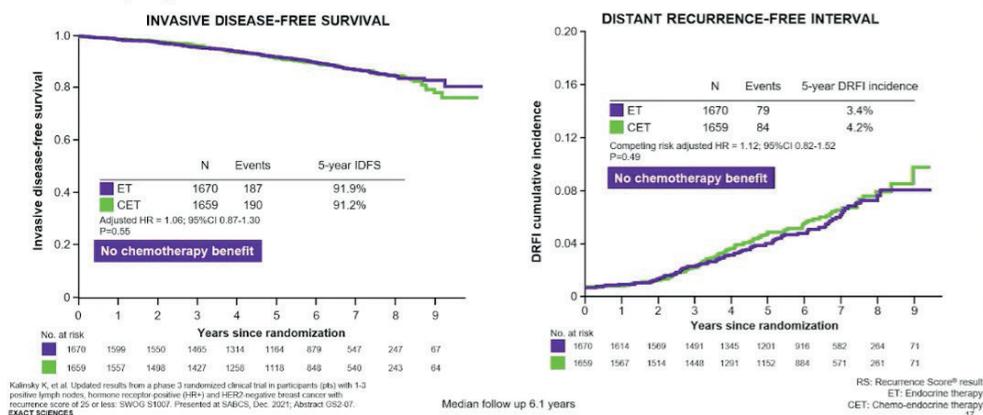
La conclusión es que han ocurrido muchos más eventos. Los hallazgos no han cambiado, simplemente tenemos hallazgos más refinados entre las mujeres jóvenes y mujeres cuando se benefician de la quimioterapia y no sabemos por qué se benefician de la quimioterapia. Quizás sea supresión ovárica, pero eso requiere ser respondido por otro estudio clínico.

En las que tienen cáncer con ganglios positivos, tenemos el estudio RxPONDER, 5000 mujeres, 1 a 3 ganglios positivos. Un tercio eran premenopáusicas, dos tercios postmenopáusicas. Todas tenían un puntaje de 0 a 25, de 26 a 100 ya no son parte del estudio. Aprendimos que, para mujeres postmenopáusicas con 1 a 3 ganglios positivos, con puntaje RS 0 a 25, no se benefician de la quimioterapia; independientemente del tamaño del cáncer, del grado histológico, no importa el riesgo clínico, no se benefician de la quimioterapia. Si tienen ganglios positivos ¿Qué porcentaje de pacientes tienen un puntaje de 0 a 25? 85% si los ganglios son negativos. Y si son positivos los ganglios es 85%, o sea que ahora ya tenemos hasta 3 ganglios positivos, el 85% de las mujeres postmenopáusicas con receptores positivos, no se benefician de la quimioterapia, si les dan quimioterapia es un sobretratamiento absoluto. Figura 5.

Figura 5.

Postmenopausal Patients Did Not Benefit From Chemotherapy

RxPONDER, N1, Recurrence Score® Results 0-25



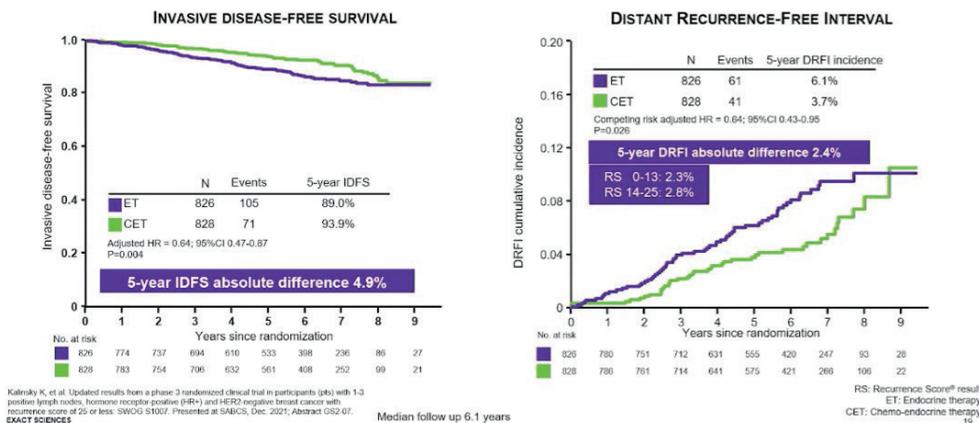
En el forest plot que muestra todas las características clínicas analizadas en el estudio, para las mujeres postmenopáusicas no encontraron un subgrupo que se beneficiara de la quimioterapia. Pero cuando consideraron las premenopáusicas cambia la historia. Muy similar al TAILORx. Sí hay beneficio en las premenopáusicas por

la quimioterapia, 5% absoluto a 5 años para IDFS. Para recidiva a distancia es 2.4% de beneficio, para todo el grupo, las que reciben quimioterapia son 1600 mujeres. Figura 6.

Figura 6.

Premenopausal Patients Showed Modest Chemotherapy Benefit

RxPONDER, N1, Recurrence Score® Results 0-25



En el forest plot la pregunta era ¿todas se beneficiaron de la quimioterapia? Sí. Todas se beneficiaron de la quimioterapia, salvo las postmenopáusicas que tenían 50 años de edad o más. Esas no parecen mostrar beneficio con la quimioterapia.

¿Qué aprendimos entonces del RxPONDER? Estos son datos ya publicados que se informaron: postmenopáusicas, 1 a 3 ganglios positivos, 0 a 25 de puntaje, 85% de las que son RE+ HER2-, no hay beneficio de la quimioterapia; premenopáusicas, todas tienen beneficio de la quimioterapia, pequeño beneficio con la quimio, pero puede ser relevante para este grupo.

Entonces, como tantas pacientes están en los estudios clínicos, el recurso este es muy, muy rico, para hacer otros estudios clínicos.

Quiero hablar ahora de un estudio clínico de resultados que se informaron en San Antonio este año, que es sobre la disfunción cognitiva. ¿Cuán bien piensan las mujeres cuando reciben terapia hormonal o qué pasa con la función cognitiva cuando reciben quimioterapia? Se utilizaron cuestionarios, en 500 pacientes consecutivas, que tuvieron que asignar puntajes vinculados al hilo del pensamiento. Después muestro alguna de las preguntas. Se analizaron mujeres a nivel basal, a los 6, 12 y 36 meses.

Algunas de las preguntas que tenían que responder eran: ¿estoy pensando más lento? O, ¿tengo que concentrarme mucho porque si no cometo errores? O ¿tengo problemas cambiando entre diferentes actividades que requieren mucho pensamiento?

Muchas preguntas que se formularon después analizaron estatus menopáusico y si recibieron terapia hormonal sola o cuál era el efecto de la quimioterapia sobre lo cognitivo. Una variación de tres unidades es clínicamente significativa.

¿Qué aprendimos? Para las premenopáusicas se observó una rápida caída en el puntaje, de 51 a 49. Menor el número, menor es la disfunción cognitiva. Incluso a 3 años igual presentaban caída significativa en función cognitiva. Pero peor si recibían quimioterapia. Si recibían terapia hormonal sola, a los 3 años estaban más o menos a nivel basal. Si seguían con el tratamiento se recuperaban. Las postmenopáusicas también, caída significativa con el uso de quimioterapia. Además, después de los 3 años llegaron a una meseta si recibían hormonoterapia sola. Pero la quimioterapia, aunque hayan terminado varios años antes, igual sostiene la alteración sobre la función cognitiva. Figura 7.

Figura 7.

Comparisons of Mean Cognitive Function Score by Menopausal Status

Menopausal status	Treatment Arm	Timepoint				Longitudinal mean score difference
		Randomization	6 mo	12 mo	36 mo	
Premenopausal	ET	53.53	51.49	51.35	53.50	-3.02 (p=0.01)
	CET	52.84	49.27	47.95	48.80	
Postmenopausal	ET	51.73	51.35	51.30	51.89	-2.36 (p<0.003)
	CET	50.65	48.32	47.30	48.43	

- There was a greater negative effect of CET on cognitive function compared to ET alone
- Limitations: small sample size, drop-off over time, no adherence data for endocrine therapy, unknown menopausal status change during follow-up

Adapted from: King J, et al. Patient-reported cognitive impairment in women participating in the RATIONALE trial (NCT0131097) by menopausal status. Presented at SABCS Dec 2022/Abstract GS1-04 EXACT SCIENCES

RS: Recurrence Score® result
ET: Endocrine therapy
CET: Chemo-endocrine therapy

Se observa a los 36 meses que la quimioterapia causa problemas sostenidos sobre la función cognitiva.

¿Qué significa esto? Que la paciente que dice que tiene el cerebro con quimio no le creemos, pero este problema se mantiene varios años después de terminar la quimioterapia y es uno de los motivos de no dar quimioterapia innecesaria a las pacientes. Hay otro estudio que se hizo también sobre fatiga y mostró resultados muy parecidos.

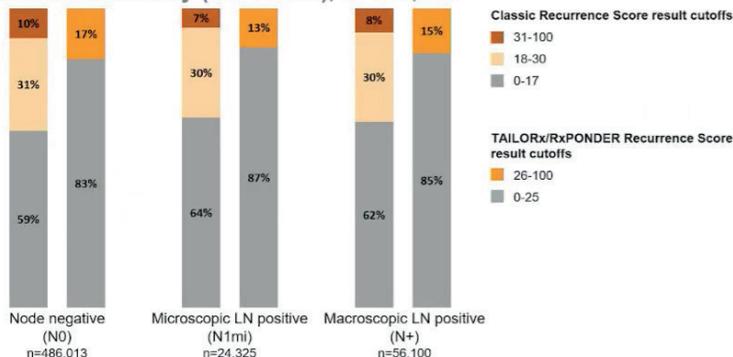
Ahora me voy a referir al estatus BRCA en las pacientes, las pacientes que son BRCA1 y BRCA2 positivas con variante de línea germinal. Primero, sabemos que es más probable que sean BRCA1 positivo y triple negativo, pero puede haber también pacientes BRCA con receptores hormonales positivos y es más probable que sean BRCA2.

¿Entonces qué porcentaje de pacientes con ganglios positivos o negativos tienen un score de recidiva de 26 a 100? Si miran las columnas de la derecha, 17% en ganglio negativo, 13% en ganglio positivo con micrometástasis y 15% en ganglio positivo con macrometástasis, en un millón de Oncotype DX que hemos estudiado en nuestro laboratorio. Figura 8.

Figura 8.

The Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test and Distribution of Scores by Nodal Status

Genomic Health Clinical Laboratory (2004-2017), N=610,350



Despite different prognoses, N0, N1mi, and N1 breast cancer patients have similar Recurrence Score® result distributions

Bello et al. Ann Surg Oncol. 2018; Sparano et al. N Engl J Med. 2018; EXACT SCIENCES

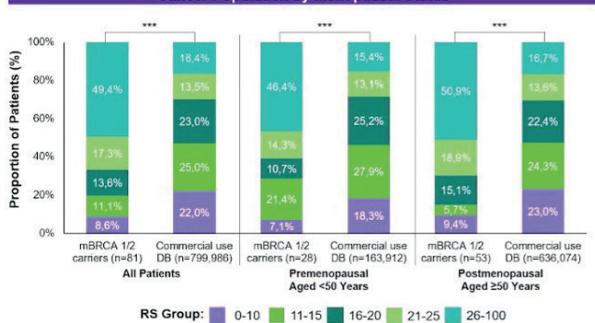
LN: lymph node 30

¿Qué pasa si son BRCA1 o BRCA2 positivos? Hay dos trabajos. Uno que proviene de Israel, donde analizó la población de pacientes que se sabe portadora de línea germinal BRCA1/2. Estas son todas pacientes que ellos analizaron, 81 pacientes (primera columna). La mitad tienen 26 a 100 de puntaje de recidiva; no 15%, la mitad! Lo mismo si eran BRCA1 o BRCA2. Muy interesante este hallazgo, a pesar de que BRCA no es uno de los 21 genes en la prueba Oncotype DX. Figura 9.

Figura 9.

Patients with BRCA1/2 Pathogenic Variants Were More Likely to have RS Results >25

RS Distribution in Patients with Pathogenic BRCA1/2 Variants vs General Breast Cancer Population by Menopausal Status



Adapted from: Yimshahmi R, et al. Molecular characterization by the 21-gene breast cancer (BC) Recurrence Score (RS) test of BRCA1/2 mutation carriers (mBRCA1/2) versus the general BC patient (G) population. Presented at ESMO Sept 2022; Poster 152P EXACT SCIENCES

RS: Recurrence Score® result 31

Patient/Tumor Characteristics (n=81)	%
Age	
< 50 years	29.7
≥ 50 years	70.3
Nodal Status	
N0	80.2
N1mi	4.9
N1	14.8
Tumor Grade	
Grade 1	6.2
Grade 2	44.4
Grade 3	40.7
NA/Unknown	8.6
BRCA Mutation Type	
BRCA1	39.5
BRCA2	59.3
Unknown	1.2

Se vio un segundo estudio analizando las mujeres que estaban en una clínica de tamizado de alto riesgo, con fuerte antecedente familiar de cáncer de mama y analizaron las que eran BRCA1/2 positivas y negativas. El score Oncotype aumentó significativamente, de manera tal que hubo una diferencia del 6% cuando hicieron controles por casos, según número de ganglios, grados, etc.

Para las pacientes con ganglios negativos, la diferencia promedio es 9 puntos en la escala Oncotype, para las premenopáusicas 8 puntos y para las portadoras de BRCA1, 11 puntos de aumento. Es interesante, pero no quiere decir que no hay que hacerle el Oncotype a la paciente BRCA mutada. Yo creo que la pregunta es, si ven una paciente que tiene 26 a 100 en el puntaje RS ¿Hay que hacer la prueba de BRCA en ella, sí o no? Porque es mucho más probable que vaya a tener algo. Yo haría historia familiar y estaría pensando en hacer unas pruebas de BRCA en estas pacientes. Este es un estudio en curso para contestar esa pregunta.

Guías actuales de la NCCN en los Estados Unidos. Para postmenopáusicas la guía dice, ganglio negativo o 1 a 3 ganglio positivos, “debería considerar fuertemente” hacer la prueba Oncotype DX, con exclusión de todas las otras pruebas. Después usar los resultados de TAILORx o RXPONDER para recomendar: 0 a 25 no dar quimioterapia, 26 a 100 considerar quimioterapia junto a la hormonoterapia. En pN2 y pN3 no hay datos en estos estudios, hay que dar quimioterapia aunque no sabemos si todas las pacientes la necesitan.

En premenopáusicas con ganglios negativos: fuerte recomendación de usar la prueba Oncotype y después los criterios TAILORx para hacer las recomendaciones.

Premenopáusicas con ganglios positivos, por los hallazgos del RXPONDER, no son tan fuertes en la recomendación, pero dicen: considerar una prueba de expresión génica para evaluar pronóstico. Por qué, porque no sabemos en este caso quién tiene o no beneficio de la quimioterapia. Pero lo interesante es que pueden dar quimioterapia adyuvante y después terapia hormonal, o hagan solamente supresión ovárica e inhibidor de aromatasa. Ahora, eso en RXPONDER no está, pero sí ingresó a las guías.

Las Guías de ASCO dicen: si la paciente es premenopáusica, hacer una prueba de Oncotype, ninguna otra informa a nivel clínico. Recomiendan hacerlo en la población de ganglios negativos y en los positivos tiene que decidir el médico con respecto al pronóstico.

De ASCO la mayor evidencia es Oncotype en la postmenopáusica, ya sea con ganglios negativos o con 1 a 3 ganglios positivos.

Tres estudios más. OFSET Chemo. Este estudio clínico va a comenzar en los Estados Unidos y también en varios otros países del mundo,

para la pregunta: en las mujeres premenopáusicas en TAILORx que tenían beneficios con la quimio, pN0 con puntaje 16 a 20 (alto riesgo clínico) y 21 a 25, o de las mujeres que vimos en el RxPONDER, pN1 con puntaje 0 a 25, ¿la quimioterapia es la que da el beneficio o es la supresión de la función ovárica?

Este estudio clínico va a empezar al final de esta semana. Cuatro mil mujeres, todas premenopáusicas y van a tener ganglios positivos 1 a 3, con el puntaje RS 0 a 25 o ganglios negativos 16 a 20 pero alto riesgo clínico o 21 a 25 de puntaje, cualquier riesgo clínico y todas serán randomizadas: todas van a recibir supresión de función ovárica e inhibidor de aromatasa y después pueden o no recibir quimioterapia. Este estudio clínico va a tardar. Cuatro mil mujeres, todas premenopáusicas que tienen riesgo. La mitad no va a recibir quimioterapia, pero sí van a tener todas supresión de función ovárica. Podemos llegar a esperar once años antes de tener los resultados, salvo que podamos hacer un estudio mucho más internacional y que todo el mundo envíe pacientes. El que está a cargo del estudio es el NSABP. Toma de decisión en radioterapia y Oncotype. La Dra. White habló de esto un poquito y mañana va a hablar más sobre el tema en su charla de radioterapia. Pero hay un par de estudios donde estamos utilizando Oncotype para desescalar la radioterapia.

El primer estudio analizó los datos del RxPONDER. Por qué, porque no era un requisito que recibieran radiación axilar ganglionar total en RxPONDER aunque tuvieran 1 a 3 ganglios positivos. Entonces analizaron las que recibieron y las que no. Si no hubo radiación ganglionar regional, ¿cuál es el riesgo en ese caso de recidiva?

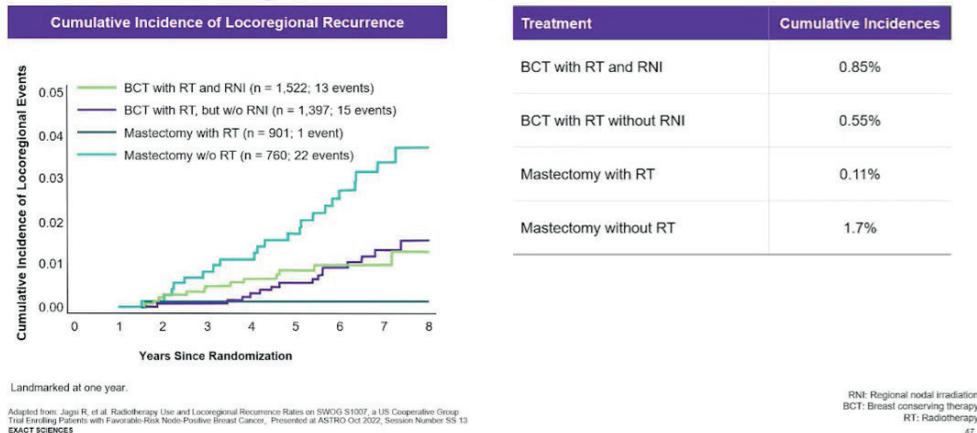
RxPONDER tiene solo 5 años de seguimiento, pero miren a la derecha del cuadro. La cirugía conservadora de mama con radioterapia a la mama y a los ganglios regionales a 5 años, menos de 1% tuvo una recidiva locorregional. Si no recibieron radioterapia, fue menos, 0.5% tuvo recidiva locorregional. Entonces esto no es un argumento fuerte para hacer radioterapia regional en estas pacientes. Si tuvieron mastectomía más radioterapia 0.11% y sin radioterapia 1.7%. El puntaje de todas era 0 a 25. Muy bajos niveles de recidiva cuando se define el Oncotype, incluso en una población con ganglios positivos. Figura 10.

Entonces ¿Qué tenemos que hacer? Tenemos que contestar de manera randomizada esta pregunta.

El TAILOR RT es un estudio que tiene un reclutamiento del 50%, que lo está haciendo un grupo canadiense y todos los grupos cooperativos de los Estados Unidos también. Están ingresando mujeres con 1 a 3 ganglios positivos, RS hasta 25, no importa si reciben quimioterapia o no. Randomizadas a: si tiene cirugía conservadora de mama,

Figura 10.

The Breast Recurrence Score[®] Test and Radiation Decision-Making (RxPONDER)



radioterapia en la mama con o sin terapia en los ganglios regionales; y si recibieron mastectomía no se irradian o RT en la pared torácica y en los ganglios regionales. Para contestar la pregunta, si están en el nivel bajo de puntaje de Oncotype (85% de las pacientes están ahí), ¿hace falta irradiar los ganglios regionales o no?

El segundo estudio, donde la investigadora principal es la Dra. White, se llama DEBRA. Otro grupo, ¿hay que irradiar la mama sí o no? Ganglios negativos, puntaje RS hasta 18, T1 hasta 2 cm y van a ser randomizadas a: radioterapia de la mama o no, después de cirugía conservadora de mama.

Oncotype no es predictivo de beneficio o no de la radioterapia, pero podría identificar un grupo de bajísimo riesgo de recidiva locoregional. Estamos esperando los resultados.

Para resumir, los datos de TAILORx y de RxPONDER demostraron que el score Oncotype puede identificar la mayor parte de los cánceres de mama de RE+ HER2- con hasta 3 ganglios positivos, que pueden omitir la quimioterapia con seguridad. El seguimiento a largo plazo de TAILORx muestra que cuanto más se siguen las pacientes, hay más recidivas. Pero no hay beneficio tardío de la quimioterapia. No hay nada que diga “a esa paciente le tendríamos que haber dado quimioterapia”. Vamos a saber más sobre esto en los próximos años, pero con los resultados piensen en los efectos cognitivos de la quimioterapia que se han visto. Estudios clínicos en curso y futuros están siendo diseñados para contestar más preguntas para optimizar el tratamiento para nuestros casos de tumores tempranos de la mama.

Muchas gracias.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

La *Revista Argentina de Mastología*, órgano oficial de información y difusión de la Sociedad Argentina de Mastología, publica cuatro números digitales por año, uno por trimestre.

CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS

Cualquiera sea el tipo de documento, su inclusión en la Revista *queda sujeta a la aprobación de la Dirección de la Revista*. Se publicarán artículos en las siguientes categorías:

- **Trabajos o comunicaciones presentados en las Sesiones Ordinarias de la Sociedad.**

La sola exposición de los mismos no implica necesariamente su aprobación para su publicación. Asimismo, podrán presentarse trabajos con vistas a ser incluidos en la Revista sin necesidad de que sean leídos en las Sesiones Ordinarias. En todos los casos, deberán contar con la aprobación del conjunto de autores y de las autoridades responsables del lugar donde se hayan realizado esos trabajos. Como en todos los demás tipos de documentos, quedará a criterio del Comité de Redacción y de la Comisión Directiva cuáles de los trabajos presentados en el marco de las Sesiones Ordinarias serán incluidos en la Revista Argentina de Mastología.

- **Editoriales.**

Los asignará la Dirección de la Revista acorde a las necesidades.

El editorial debe ser una reflexión, análisis o juicio sobre alguna novedad relevante o la expresión de la perspectiva del autor sobre determinado tema.

Su extensión no superará las 2.500 palabras.

- **Trabajos originales.**

Incluye trabajos de investigación no publicados previamente.

No deben exceder las 4.500 palabras, excluyendo resumen (en español e inglés) y citas bibliográficas.

- **Artículos de revisión.**

Los artículos de revisión son temáticos y no una recopilación de la bibliografía.

No deben exceder las 6.500 palabras, excluyendo resumen (en español e inglés) y citas bibliográficas.

- **Comunicaciones breves o presentación de casos.**

Deben ser presentaciones de importantes nuevos resultados vinculados a la temática de la Revista. No excederán las 1.000 palabras, excluyendo resumen (en español e inglés) y citas bibliográficas.

Está permitido un máximo de cinco citas. Podrán incluir una sola figura/gráfico o tabla.

- **Monografías.**

Se publicarán dos monografías por año. Las seleccionará el Director de la Escuela Argentina de Mastología entre las mejores de cada año.

No deberán exceder las 8.000 palabras, excluyendo resumen (en español e inglés) y citas bibliográficas.

- **Cartas de lectores.**

Se aceptarán las cartas de lectores vinculadas a publicaciones de la Revista.

Su extensión no será mayor a las 500 palabras, excluyendo, si los hubiere, resumen y citas bibliográficas.

GENERALIDADES

Cualquiera sea el tipo de documento, el envío del material para su publicación en la Revista será vía correo electrónico a la dirección info@samas.org.ar.

El autor precisará en qué categoría de documento desea que se publique su artículo.

En todos los casos, se deberá adjuntar los nombres de dos autores y su correspondiente correo electrónico (e-mail) para la remisión de las consideraciones y/o correcciones del Secretario o Director de Publicaciones.

Todos los artículos deberán ser escritos en español, con el correspondiente resumen y palabras clave en español e inglés.

Los documentos serán remitidos en formato Word, fuente tipográfica Times New Roman 12 puntos, a doble espacio, con un margen de 3 cm izquierdo y derecho. Se adjuntará también la versión PDF.

Para su seguridad, el/los autor/es deberán guardar una copia del documento remitido.

El envío del artículo implica que el mismo no fue publicado previamente (excepto en la forma de un abstracto como parte de una conferencia o tesis académica). Asimismo, no deberá estar en consideración de ser aprobado por otra revista. Deberá contar con la aprobación de todos los autores y, tácita o explícitamente, de las autoridades responsables del lugar donde se realizó el artículo.

De ser aceptado por la Dirección de la Revista, no será publicado en otro lado con el mismo formato en español o en ningún otro idioma sin el consentimiento escrito de esta Revista.

Las opiniones y conclusiones vertidas en los trabajos publicados, así como las expresadas en los debates, son responsabilidad exclusiva de quienes las hayan formulado. Es facultad de las autoridades de la Revista la corrección gramatical o de estilo, según necesidad.

Los trabajos aceptados pueden ser objeto de un comentario editorial. Se deberá incluir carta adjunta al documento enviado con enunciado de "Responsabilidad científica y de publicación exclusiva".

ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

Estas instrucciones están en concordancia con el International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA* 1993; 269: 2282-2286.

Generalidades

Título: Conciso e informativo, indicará el punto más importante del trabajo. Se remitirá también el título en inglés. Debe recordarse que el título es usado habitualmente en la búsqueda de trabajos vinculados. De ser posible, habrá de evitarse la inclusión de abreviaturas y fórmulas.

Nombres y filiaciones de los autores: Se indicará correctamente: nombre y apellido de cada uno de los autores; lugar de trabajo y cargo; cuándo se realizó el trabajo; y dirección postal, país de pertenencia y e-mail.

Responsable de la correspondencia: Se debe precisar claramente quién recibirá la correspondencia vinculada a la publicación y pospublicación, detallando los siguientes datos: dirección postal, código postal, teléfono fijo, teléfono celular, fax (incluir país y código de área) y correo electrónico de contacto (e-mail).

Dirección permanente: Si algún autor era visitante al momento de la realización del trabajo, o modificó luego su filiación, deberá incluir en los datos una dirección permanente como nota al pie.

Abreviaturas: Las abreviaciones que no son estándar deben desarrollarse en forma completa en la primera ocurrencia del artículo, sea en el resumen o a lo largo del texto, asegurando su consistencia a lo largo del trabajo.

Agradecimientos: Deberán incluirse solo en una sección separada al final del artículo y no en la página del título como nota al pie o de otra manera.

SECUENCIA DE ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Resumen

Se requiere un resumen conciso y basado en hechos. Deberá ser escrito en español (Resumen) e inglés (Summary) (máximo, en cada idioma, de 200 palabras en artículos originales y de 100 para comunicaciones breves).

El resumen tiene que incluir el propósito del trabajo, los principales resultados y destacar las conclusiones. Procede pues, desarrollarlo según la estructura o secuencia de organización del documento: Introducción, Objetivo, Material y método, Resultados, Discusión, Conclusiones.

Deberán excluirse las citas bibliográficas.

Palabras clave

Inmediatamente después del resumen en español y del Summary, deberá incluirse un máximo de seis palabras clave (key words), eliminando términos generales y plurales y conceptos múltiples (eliminar, por ejemplo, "y", "de"). Se sugiere ser económico con las palabras clave. Estas serán usadas para realizar el Índice.

Introducción

Incluye la razón o el motivo de la realización del trabajo. Dado que se trata de una Revista especializada, no es necesario incluir una revisión detallada de la bibliografía.

Objetivo

Debe establecerse de manera concreta y clara el propósito u objetivo de la investigación.

Material y método

Solo si se tratare de un método nuevo, deberá hacerse una completa descripción técnica. En el método se debe incluir solamente la información disponible en el momento en que fue escrito el protocolo.

Toda información obtenida durante la realización del estudio presentado pertenece a la sección resultados.

Resultados

Se presentarán los resultados representativos ilustrados en las tablas/ cuadros y figuras o gráficos.

Deben usarse preferentemente tests estadísticos reconocidos. Se sugiere consultar a un estadígrafo o especialista en textos estadísticos para un adecuado asesoramiento.

Discusión

En esta sección se resaltarán el objetivo y resultados del trabajo y se los comparará con las distintas publicaciones nacionales e internacionales que figuren en la literatura buscada. Luego de cada estudio o reporte analizado, se identificará la cita bibliográfica consultada con un número entre paréntesis, el cual remitirá a la respectiva referencia bibliográfica al final del trabajo.

Conclusiones

En esta sección no deben recapitularse los resultados; lo que se debe relatar son los hallazgos de los autores.

Citas bibliográficas (Referencias)

La certeza de las citas bibliográficas es responsabilidad del autor. Las mismas deberán ser ingresadas en el texto consecutivamente en números arábigos entre paréntesis.

Al final del trabajo, bajo el título Referencias, se incluirá la lista de citas en orden numérico separadas por doble espacio, ateniéndose a las siguientes pautas:

Artículos de Revistas

Las citas de una revista deben incluir: apellido del autor y sus iniciales (inscribir todos los autores cuando son seis o menos; si son siete o más, incluir solo los tres primeros y agregar "et al."), título completo del trabajo, nombre de la revista (en cursivas) usando el Index Medicus Abbreviations, año de publicación, volumen, número, número de la primera y última página. Por ejemplo:

1. Cochrane R, Gee A, Ellis H. Microscopic topography of the male breast. *The Breast* 1992; 1: 25-27.
2. Kleinberg DL, Noll GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 1977; 296: 589-600.

Capítulo en un libro

3. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Kaven Press, 1995, pp. 465-78.

Libro

4. Haagenson CD. *Disease of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986, pp.173.

Internet

5. 1996 NRC Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Available at <<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/contents.html>>. Accessed: October 20, 2003.

Tablas/Cuadros, Gráficos, Figuras, Ilustraciones

Todos los elementos paratextuales (tablas/cuadros, fotos, gráficos, figuras, ilustraciones) deben estar incorporados en el texto en Word con su debida numeración, título y referencia intratextual. Además, deben también remitirse en archivos separados según se indica a continuación.

Tablas/Cuadros

Serán remitidas, como el texto, en formato Word, fuente tipográfica Times New Roman 12 puntos a doble espacio, sin usar líneas verticales.

Si fueron editadas en otra aplicación (por ejemplo, Excel), se debe remitir el documento original (por ejemplo, xlsx) por separado.

Cada tabla debe ser numerada y subtitulada y con indicación clara de su ubicación en el texto. Las leyendas y notas explicativas deben ir al pie de la tabla.

Las tablas deben ser parte del texto y por sí explicativas; sus datos no deben ser duplicados en el texto o ilustraciones.

Gráficos

Cada gráfico debe ser numerado y subtulado. Además de su incorporación en el cuerpo del artículo y con indicación clara de su ubicación dentro del texto, deben ser remitidos por separado en el formato original en que fueron editados (por ejemplo, Excel). No se admitirán gráficos en formato JPEG o similar.

Ilustraciones

Como los demás elementos paratextuales, deben tener número y título. Se indicará claramente su ubicación en el texto.

Se remitirán en archivos separados. Deben ser de 1.280 x 960 píxeles y 150 píxeles por pulgada de definición, como mínimo, y se presentarán en formato TIFF (aunque se aceptan, además, los formatos JPEG y EPS). No se aceptarán ilustraciones cuya clara visualización resulte imposible.