

## FACTORES DE PRONÓSTICO

Ramón Baeza

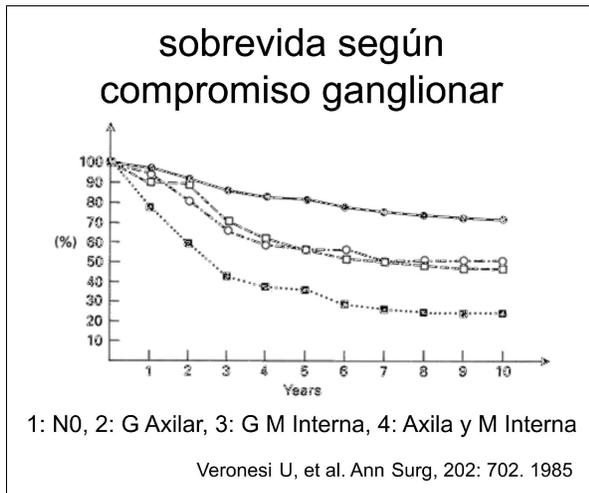
Sobre el problema con los factores de pronóstico, por lo menos en oncología, lo que nos interesa es no sólo conocerlos, sino saber en qué forma podemos modificarlos, de modo tal de poder ayudar a la paciente; porque hace unos 2.500 años se estableció que no se ganaba mucho sabiendo cosas si después no podíamos hacer nada. Así que en el fondo les voy a mostrar un poco de mezcla de cosas.

Pero primero una advertencia. El poder hacer pronósticos acerca del futuro es difícil; es un antiguo proverbio chino que sigue actual. Pronóstico, en general, se ha definido como algo que va a asociarse al futuro del paciente, en ausencia del tratamiento. El factor de predicción predice la respuesta de un tratamiento. Vamos a ver que en cáncer de mama estas cosas tienden a combinarse un poco, porque muchos de los factores de pronóstico son a su vez predicciones.

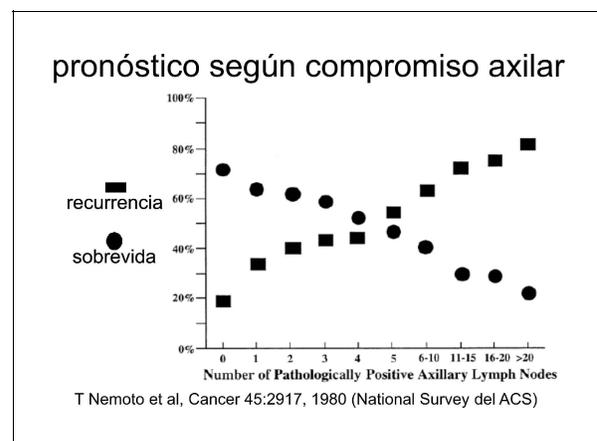
Todo esto se da porque nuestros tratamientos no son muy buenos. James Cox en el M. D. Anderson estableció hace muchos años que el número de factores de pronóstico es inversamente proporcional a la efectividad de los tratamientos. Si tuviéramos un tratamiento realmente efectivo en cualquier cáncer, particularmente en mama, los factores de pronóstico probablemente no existirían.

¿Cuáles son los factores de pronóstico más tradicionales que han sido descritos en los últimos veinte años? Estado de la axila, el tipo histológico, si el tumor es grande o es chico, cómo es el núcleo del tumor; y se han incorporado factores (que tienen que ver si bien con el pronóstico, también con predicción), que son los receptores hormonales, y en algunos casos medidas de proliferación.

Veamos el estado de la axila, más tradicional. Es clásico, no tener ganglios es buena idea,



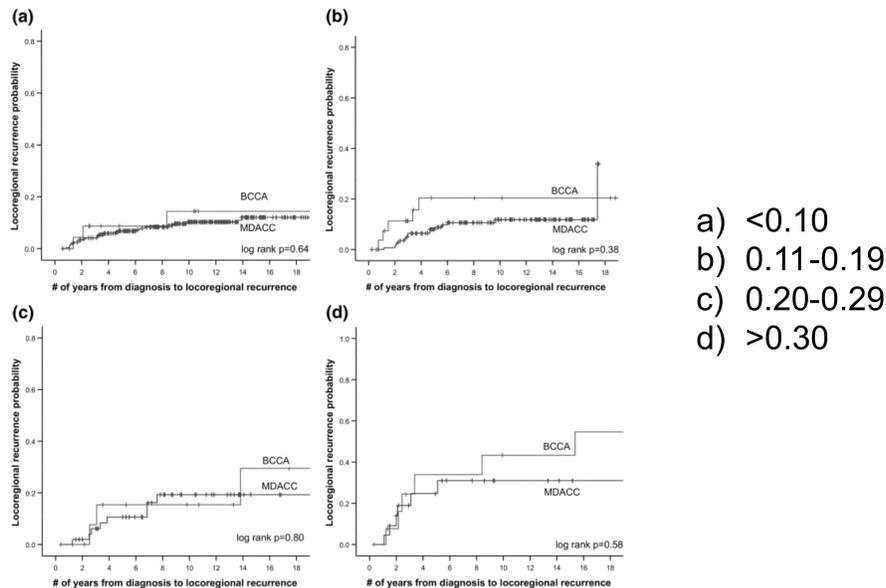
Cuadro 1



Cuadro 2

Director Médico, Instituto de Radiomedicina, IRAM, Santiago, Chile.  
 Profesor Agregado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

## Pronósticos en cáncer de mama: Adenopatías Impacto del número total resecado si 1-3 (+)



PT Truong et al, IJROBP 68:59, 2007

**Cuadro 3**

tener muchos ganglios es mala idea, y tener ganglios en la mamaria interna y en la axila es igualmente malo (Cuadro 1). Esto es interesante porque actualmente hacemos en todos lados el ganglio centinela, pero el ganglio centinela solamente se dirige hacia la axila, que es fácil de encontrar. El que está en la mamaria interna, cuando el drenaje es hacia mamaria interna, tiende a ser ignorado. Lo que es curioso porque es tan malo como el otro.

El pronóstico según el compromiso axilar es claro, mientras mayor es el número de ganglios peor es la sobrevida, y mayor es la recurrencia. Eso es claro, categórico, no hay discusión (Cuadro 2).

¿Podemos predecir el compromiso axilar, antes de operar a la paciente, con una axila clínicamente negativa? En general no. Se han hecho una serie de estudios (tenemos una base de

cerca de 12.000 pacientes), en que se compararon distintas cosas como tamaño, fracción S, ploidía, lo que ustedes quieran, se metieron todos a la máquina de análisis y no hubo ninguno que fuera capaz de predecir el compromiso ganglionar. Así que el ganglio hay que ir a sacarlo.

Inicialmente no había mucha discusión. No ha habido mucha discusión acerca de qué hacemos después del compromiso ganglionar, porque igual lo vamos a tratar. Lo vamos a tratar con el mismo tratamiento; en general, van a recibir terapia adyuvante. Han aparecido algunas cosas que nos han modificado un poco el tipo de terapia adyuvante, pero en resumen estas pacientes van a ser tratados de todas maneras.

La magnitud del compromiso es importante. Es interesante observar que hace unos pocos años ha aparecido una discusión sobre el porcentaje de compromiso axilar. Esto es algo inte-

Tratamiento conservador: histología Marsella 1989	
Histología	sobrevida a 5 años
• Ductal infiltrante	88%
• Lobulillar infiltrante	92%
• Ca in situ	98%
• Cáncer medular	90%
• Cáncer coloideo	100%

Cancer 63: 1630, 1989

Cuadro 4

sobrevida a 5 años según tamaño tumoral. San Antonio data base		
tamaño	n	sobrevida
1-2 cm	2014	79%
2-3 cm	1162	77%
3-4 cm	536	72%
4-5 cm	276	74%
5-6 cm	134	72%
> 6 cm	144	57%

todos N (-)

Cuadro 5

resante, sobre todo para alguien del M. D. Anderson, porque hace más de cincuenta años que se usaba en el M. D. Anderson; aparentemente, como se usaba en el departamento de radioterapia, nadie le daba mucha importancia. Pero esto fue analizado después y se demostró que era cierto. La proporción de ganglios comprometidos con relación a los que se sacaron, es tan importante como el número total.

Y esta relación muestra de forma bastante clara, que el porcentaje alto de compromiso axilar sea 1 de 10, 2 de 20 ó 1 de 4, es importante (Cuadro 3). Es decir, la proporción tiene alguna relación con lo que estamos viendo. Esto es importante cuando analizamos algunos estudios que son considerados de peor o de mejor calidad, de acuerdo a la cantidad de disección axi-

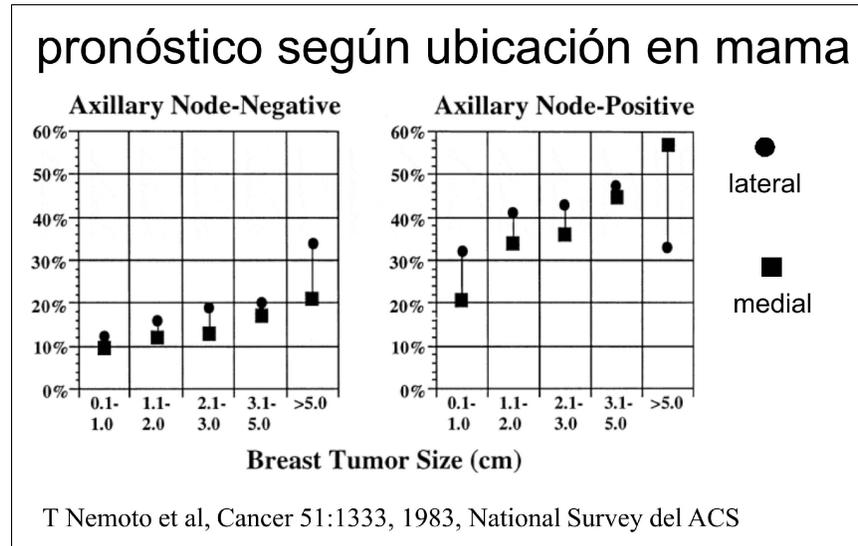
lar que se ha hecho. Me refiero particularmente a los estudios de Nese, en que se discutió mucho la disección axilar que era de calidad mala; sin embargo, los resultados, cuando uno los compara con los de cirugía considerada de calidad buena, son iguales.

En este momento, no podemos identificar qué paciente con ganglios negativos no tenga recurrencia de enfermedad; por lo tanto, tenemos que saber algunas cosas más además de ganglios negativos.

**TIPO HISTOLÓGICO.** Hemos visto en estudios retrospectivos (particularmente estos son datos de Marsella), en cáncer de mama tratado en forma conservadora; que la histología dio esencialmente lo mismo (Cuadro 4). Es interesante mostrar que el carcinoma ductal in situ tenía un control de supervivencia cercano al 100% a 5 años, en esta publicación de hace 20 años atrás. Sin embargo, el carcinoma ductal in situ fue el último en ser incorporado como modalidad que era accesible a ser tratada en forma conservadora. Pero en carcinomas infiltrantes se ve esencialmente lo mismo.

¿Qué otras cosas nos pueden ayudar? Algunas cosas que se agregan al tipo histológico básico, que es el componente intraductal extenso. Aparentemente, esto se asocia no tanto a pronóstico en cuanto a supervivencia, sí en cuanto a falla. Pero esto se corrige si es que uno hace una cirugía mayor. Pero el tenerlo presente, produce o induce a un mayor riesgo de falla local, si no se toman conductas. En general uno puede simplemente aumentar la cantidad de cirugía, y lo corrige. Cómo puede uno predecir este componente; en realidad no tiene cómo predecirlo, sino que tiene que ir mirando, buscando y sacando.

**TAMAÑO TUMORAL.** Se sabe que los tumores chicos son mejores que los tumores grandes. En la actualidad estamos viendo en el rango de menos de 1 cm a 2 cm. Si vamos a bases de datos grandes, donde vemos tumores con enormes dimensiones, observamos que progre-



Cuadro 6

grado histológico: reproductibilidad

- 166 carcinomas, analizados por tres patólogos, criterio de Bloom y Richardson

correlación satisfactoria: **72,3%** de los casos

"...el grado histopatológico es mas bien de poco valor para predicción de pronóstico en pacientes individuales..."

F Theissig et al, Pathol Res Pract 186:732, 1990

Cuadro 7

sivamente, en pacientes todas con ganglios negativos, a medida que el tamaño tumoral aumenta la sobrevida disminuye, y eso no ha sido cambiado (Cuadro 5).

Dónde está el tumor da esencialmente lo mismo; si el tumor es medial o lateral no hay grandes cambios. En el Cuadro 6 tenemos tumores mediales y laterales. Están comparados para axila negativa, para axila positiva, y están relacionados con el tamaño del tumor. En general, da aproximadamente lo mismo dónde está el tumor.

**GRADO NUCLEAR O HISTOLÓGICO.** Esto es un factor que ha sido demostrado y usado para la toma de decisiones. Se mide de acuerdo a una escala bastante clara y establecida. En general, en 3 de cada 4 es comparable. Esto se considera una correlación satisfactoria (Cuadro 7). No me gustaría estar en el 1 de cada 4 en el cual no hubo correlación, pero esto es lo que hay. Se considera bueno, pero no estoy tan convencido de que sea bueno; pero esto es lo que existe.

Cuando uno compara a patólogos expertos y se les hace ver los mismos casos a distintos patólogos, el criterio de Bloom y Richardson no es tan claramente reproducible. Solamente en 2 de los 10 casos hubo un 100% de acuerdo, y en otros hubo un 50%. Es decir, yo podría haber tenido en vez de un patólogo una moneda, y haber tenido el mismo 50% de correlación (Cuadro 8). No está claro que sea tan fácilmente reproducible. Yo creo que cada uno debe conocer a su patólogo.

En Santiago he sostenido que un radioterapeuta tiene el cirujano que se merece y viceversa. Creo que es lo mismo en cuanto a patólogo,

grado histológico: reproductibilidad	
• 10 casos, 25 patólogos, criterio Bloom-Richardson	
2 de 10 casos	100% de acuerdo
2 de 10 casos	96% de acuerdo
2 de 10 casos	92% de acuerdo
2 de 10 casos	88% de acuerdo
1 de 10 casos	60% de acuerdo
1 de 10 casos	52% de acuerdo
"...el estudio indica que se puede obtener reproductibilidad en el grado histológico..."	
LW Dalton et al, Cancer 73:2765, 1994	

Cuadro 8

uno tiene que conocer con quién trabaja. El grado histológico en un grupo grande de cerca de 30.000 casos agregó información, así que aparentemente uno podría confiar; pero insisto, es importante conocer a su propio patólogo.

Otros factores histológicos que han aparecido, componente intraductal extenso, invasión de vasos, necrosis tumoral, reacción mononuclear inflamatoria, ninguno de estos factores ha sido asociado, ni para pronóstico ni para predicción.

¿Qué pasa con algunos datos más nuevos en compromiso linfovascular? Según St. Gallen 2007, dice que es un factor importante. Es in-

teressante la referencia que da St. Gallen 2007, es St. Gallen 2005; o sea, se autorrefiere. ¿Será cierto esto?

En el Cuadro 9 aparece un estudio del Journal of the National Cancer Institute, hace un mes atrás, con 15.000 pacientes (otro típico estudio gigante danés) en el que se estudió el compromiso linfovascular peritumoral, el pronóstico y el resultado final de la paciente. No hubo ninguna relación. En cambio, se asociaba compromiso linfovascular mayor cuando había más ganglios, cuando había tumores grandes; pero independiente, solo, aislado, no fue factor. Esto es interesante, porque hasta ese momento todos jurábamos que en efecto era importante en la toma de decisiones. Aislado, afortunadamente 15.000 pacientes dicen que no.

RECEPTORES HORMONALES. Sabemos que eso nos ayuda a tomar decisiones. Receptores positivos se asocian a un mejor pronóstico a 5 años; sin embargo, si uno asocia y ve las curvas de sobrevida esas curvas se juntan. Predicen mejor sobrevida libre de enfermedad. Aparentemente, lo que hacen es predecir mejor respuesta al tratamiento hormonal, que es lo más seguro.

MEDIDAS DE PROLIFERACIÓN. Índice mitótico, timidina, fracción en fase S, Ki67, el antígeno de proliferación nuclear (PCNA). El índice

ARTICLE
JNCI 101:729, 2009
<b>Population-Based Study of Peritumoral Lymphovascular Invasion and Outcome Among Patients With Operable Breast Cancer</b>
Bent Ejertsen, Maj-Britt Jensen, Fritz Rank, Birgitte B. Rasmussen, Paer Christiansen, Niels Kroman, Marianne E. Kvistgaard, Marie Overgaard, Dorte B. Toftdahl, Henning T. Mouridsen, on behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group
<b>15.000 pacientes portadores de cáncer de mama: invasión linfovascular carece de valor pronóstico independiente</b>

Cuadro 9

**medidas de invasión**

- catepsina D: "...es un factor de pronóstico importante cuya utilidad clínica espera ser definida..."
- activadores o inhibidores de plasminógeno: asociado a SSEE y OS
- receptores de laminina: "...probablemente tienen un rol en el proceso metastásico, pero son de escasa utilidad clínica..."

GM Clark, En Dis of the Breast JR Harris et al Eds, 1996

**Cuadro 10**

**Factores de pronóstico**

- Marcadores de proliferación: Fracción en fase S, % de marcación de expresión celular mitótico
- Medidores de plasminógeno
- Medidores de
- Detección de

**Aún no  
aceptados  
en práctica  
clínica diaria**

HJ Burstein, JR Harris, M Morrow,  
En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S:  
Cancer PPO, 8th Ed, 2008

**Cuadro 11**

mitótico solo, no sirve. Timidina sola, tampoco. Fracción en fase S y Ki67, tampoco. Ninguno de éstos ha sido capaz de ser útil en forma independiente. Siempre se ven asociados a otras cosas, pero solos ninguno. El PCNA, tampoco. Se asocia a pacientes que tienen otros factores, pero per se, solo, aislado, no da ninguna ventaja. Hay un conjunto de otros factores que han sido estudiados con más o menos entusiasmo, pero el entusiasmo en realidad ha sido complejo.

El gen pS2, teóricamente reflejaría el estado funcional del receptor de estrógeno, no tendría relación con T o N. Podría servir como predicción de respuesta al tratamiento hormonal, pero no hay datos.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico no se conoce exactamente, no hay datos. Esto fue hace diez años; en la actualidad, tampoco.

La catepsina D, tampoco; los inhibidores de plasminógeno, tampoco y los receptores de laminina, tampoco. Esto es de hace diez años (Cuadro 10).

Ahora siguen estando esos mismos factores, que he mostrado, sin utilidad real (Cuadro 11). Independientes no funcionan. No sirve ninguno de ellos en forma aislada como para tomar conductas o para saber pronósticos. Están todos asociados a otras cosas, son simplemente manifestados como parte del grupo total y aún no están aceptados en la práctica clínica diaria.

Han aparecido una serie de otros factores no tradicionales. Muchos factores que son muy interesantes y que se han investigado; por ejemplo, la fase lunar. Se estudió en 3.700 pacientes, y está publicado en revistas, no hubo ningún impacto en la fase lunar (Peters C, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2001; pp.1-5).

Otro estudio tiene un impacto muy poderoso (*Medical Hypotheses* 2006; 67: 21-26). Si la mujer tiene perro, tiene 3,5 veces más riesgo de tener cáncer de mama que si tuviera gato. Este factor es mucho más poderoso que cualquiera de los factores moleculares que ya vimos; sin embargo, no sé por qué fue descartado, cuando es tan simple, tan sencillo y tan barato. No sé si el estudio habrá sido reproducido, pero es un factor que deberíamos considerar.

La otra cosa que también es económica es preguntarle a la mujer si es zurda. Aparentemente si es zurda (y esto está publicado en el *British Medical Journal*), podría ser un indicador de exposición a estrógeno intrauterino. Aparentemente tendría un mayor riesgo de tener cáncer de mama y un *hazard ratio* de 2,59; una cosa bastante poderosa. Sin embargo, no está incorporado a la toma de decisiones actual (Fritschi L, et al. *BMJ*, 2007).

Pronósticos en cáncer de mama:  
¿sobrevida es distinta entre  
portadores y no portadores de  
mutaciones BRCA 1-2?

**no**

**Cuadro 12**

Factores moleculares y genéticos

- Luminal A (en simple RE + y/o RP -, c erb B2 -)
- Luminal B (en simple RE + y/o RP -, c erb B2 +)
- HER 2/ neu (en simple C erb B 2 +, RH -)
- basaloide (en simple triple -)

**Cuadro 13**

Hay un factor bastante interesante que fue publicado en el *New England Journal of Medicine*. Se trata de un gato llamado Oscar, que se ponía debajo de la cama de los ancianos en un sanatorio, y si se ponía debajo, al día siguiente el anciano estaba muerto. Esto está publicado (*N Engl J Med* 2007; 357: 328-329); es decir, un factor de predicción maravilloso. Podríamos clonar a Oscar y sería tal vez más fácil que todas las otras cosas, pero no es muy claro.

Vamos a factores genéticos. Sabemos y hemos aprendido que hay un grupo de mujeres que tiene un altísimo riesgo de desarrollar, entre otras cosas, cáncer de mama y cáncer de ovario. Eso se asocia a una expresión alterada de un par de genes, BRCA 1 y BRCA 2. Estas personas van a tener un mayor riesgo de tener cáncer de mama.

¿Este cáncer de mama va a ser peor o va a ser igual a los otros? Aparentemente la supervivencia en gente que tiene este cáncer, no es distinta a la supervivencia de la gente que no tiene este cáncer. El control local es igual a las que no tienen este marcador y se benefician exactamente igual

que las otras usando tamoxifeno.

Las curvas de supervivencia, analizadas por subgrupo genético y por tamaño, son iguales, con o sin expresión del gen (Cuadro 12). Por lo tanto, mujeres que tienen sobreexpresión de BRCA 1 y BRCA 2 no tienen un riesgo distinto, una vez que ya tienen el cáncer de mama, respecto de las que no tienen la sobreexpresión, cuando uno analiza tamaño por tamaño, ganglio por ganglio.

**FACTORES DE PRONÓSTICO.** Se ha dicho que las pacientes menores de 35 años tienen un pronóstico distinto, pero no está claro si esto se debe a la edad o a factores asociados. La literatura es bien clara al respecto: las pacientes jóvenes tienen peor pronóstico; o tienen igual pronóstico; o no tienen ninguna influencia en el pronóstico.

Vamos a ver qué pasa con los tratamientos. ¿A las mujeres jóvenes les hacían más mastectomía o conservación? Un estudio de 2.400 pacientes (con pacientes relativamente jóvenes), lograron juntar una cantidad bastante importante de mujeres menores de 40 años. Es exactamente lo mismo, cirugía conservadora o mastectomía, en cuanto a control local y supervivencia en mujeres jóvenes o mayores (un grupo de 20 a 39 años y otro grupo de 40 a 49 años). Así que la edad no es un factor per se.

**Impacto de los tratamientos:** aquí estoy mezclando un poco con factores de predicción. Sabemos que podemos analizar las cosas simples que conocemos, como son receptores hormonales, la sobreexpresión del gen c-erb B2, en pacientes que tengan distinto riesgo. Los primeros serían los mejores. Los segundos serían tal vez, en teoría, peores, pero tienen tratamientos adecuados, con lo cual pasan a la segunda línea. Los terceros, teóricamente, serían peores (Cuadro 13).

Hemos quizá establecido cuatro grupos distintos: aquellos que son receptores positivos, c-erb B2 negativo; aquellos que son receptores positivos, c-erb B2 positivo; aquellos que son sólo c-erb B2 positivos; y aquellos que son todo

Pronósticos en cáncer de mama. Márgenes  
¿problema biológico, técnico o geográfico?

- Encuesta entre miembros ESTRO y ASTRO: definición de margen (-)
- “sin células tumorales en el borde entintado”: 46% en USA (miembros de NSABP) y 27,6% en Europa
- Sin células tumorales < 1 mm: 7,4% en USA y 11,2% en Europa
- Sin células tumorales < 2 mm: 21,8% en USA y 8,8% en Europa

A Taghian et al, Ann Surg 241:629, 2005

**Cuadro 14**

negativo.

Por lo menos en control local la influencia no es demasiado dramática. El luminal A tiene un control local bastante bueno. El que es c-erb B2 positivo tiene un control local un poco peor; pero esto no es tan dramáticamente distinto y la sobrevida a 5 años posmastectomía es similar. Es decir, con cirugía conservadora o con mastectomía, si uno los separa por los cuatro grupos en los cuales se está atendiendo a estas pacientes, no hay un gran impacto.

¿Qué pasa con el c-erb B2 solo? Se sobreexpresa en muchos carcinomas in situ, predice respuesta, teóricamente, a incrementos de dosis de adriamicina. Tenemos algunos estudios recientes que están mostrando que está expresado en un porcentaje bajo de pacientes, pero que requiere de un cuidadoso laboratorio para su medición. Hemos visto, particularmente muchos de ustedes que han participado en estudios *randomizados* prospectivos internacionales, que cuando uno manda las muestras de lo que cree que es positivo, para los laboratorios de control no siempre es positivo. Requiere un laboratorio de cuidado. Nos permite usar Herceptin cuando es positivo. Ese Herceptin nos da una ventaja de sobrevida de 2,7%. No se nota mucho, pero es real.

La otra cosa es el tiempo; qué impacto tiene el tiempo en la sobrevida o en la posibilidad de que uno controle o no a la paciente.

Una de las cosas importantes es la oportunidad del inicio de la quimioterapia. ¿Tiene que ser precoz, debe ser antes de los tratamientos locales, debe ser después? Depende un poco del oncólogo, porque en realidad biológicamente da lo mismo. Así que uno tiene dos opciones, se puede partir con la quimioterapia primero, o dar un ansiolítico y comenzar con la radioterapia primero, pero el resultado final va a ser igual, no hay ninguna diferencia. Un estudio de un grupo danés mostró que no había ninguna diferencia en la sobrevida de los pacientes antes o después.

Cuando uno junta los estudios de NSABP B18 y B27, ve que preoperatorio o posoperatorio da exactamente igual en cuanto a sobrevida. No estoy hablando acerca de reducción de tumor, que eso sí lo hace y permite hacer conservadoras un montón de cirugías. Eso es categórico y claro. Pero la sobrevida no se impacta en absoluto, si uno acelera o no el inicio de la quimioterapia.

Neoadyuvante o adyuvante, el metaanálisis mostró que no hay ninguna ventaja.

MÁRGENES. Se realizó una encuesta con miembros de ESTRO y ASTRO, y lo que es interesante es que el margen fue distinto dependiendo a qué lado del Atlántico uno estuviera, si estamos del lado de acá los márgenes eran más angostos, que si estamos del lado de allá (Cuadro 14). Aparentemente, el factor de pronóstico más importante es en qué lado nació el cirujano, porque para la biología da exactamente lo mismo.

GANGLIO CENTINELA. Actualmente todas los pacientes tienen ganglio centinela. ¿Qué pasa cuando el compromiso es de pocas células, es microscópico o es menos de 2 mm? En teoría, nadie sabe; podemos hacer disección, podemos irradiarlo, podemos esperar y mirar. ¿Qué pasa

<p>El centinela está ocupado: axila histológicamente (+)</p> <p>Metástasis en cadena mamaria interna: 25% a 40%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si tumor lateral, CMI (+) en 23% de los casos</li> <li>• Si tumor central, CMI (+) en 49% de los casos</li> <li>• Si tumor medial, CMI (+) en 54% de los casos</li> </ul> <p>R Sauer, Eur J Cancer 36:1073, 2000.</p>
--

**Cuadro 15**

cuando hay submicrometástasis? En teoría, nadie tiene muy claro qué hacer.

Acaba de salir publicado hace unos pocos días atrás un estudio interesante en el *New England Journal of Medicine* que muestra que aparentemente el tener ese mínimo compromiso del ganglio centinela es importante (Cuadro 15). Pacientes con ese mínimo compromiso de pocas células o menos de 0,2 mm, tienen peor pronóstico en seguimientos a largo plazo, cuando no se les hace nada más. Advierto que es un estudio retrospectivo; es probable que requiera de estudios prospectivos, que ojalá se hicieran (tengo entendido que están en curso), pero hay que tomarlo en serio.

¿Qué pasa si el ganglio centinela está ocupado? Resulta que hay un póster que muestra un 13% de compromiso de mamaria interna (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer). Esto es lo que pasa cuando la axila histológicamente es positiva, hay riesgo de compromiso de la cadena mamaria interna, y en este momento no se está tomando mucha conducta al respecto.

Pero estamos en el siglo XXI, ya pasamos el siglo XX, y tenemos elementos moleculares interesantes. Si uno va al NCCN, ahí le recomiendan que use un sistema de predicción génica para poder tomar decisiones.

Este sistema se basa en un estudio bastante entretenido, publicado hace unos cinco años atrás en el *New England Journal of Medicine*,

que podría predecir qué pacientes no se beneficiaban o se beneficiaban con tamoxifeno, simplemente analizando 21 genes. Se pudo observar bastante bien a las pacientes.

Esto fue llevando a más expresiones, más genes y más cosas. Siguió mostrándose esencialmente lo mismo; todos los estudios daban exactamente lo mismo. Incluso llegaron a una cosa tan espantosa, como fue decir que puede ser que haya pacientes que no requieran quimioterapia. Esto probablemente debe haber sido un error.

Apareció después otro estudio con 70 genes que muestra exactamente lo mismo, que uno puede separar de acuerdo a factores de predicción y uno puede hacer las curvas y ver los distintos riesgos. ¿Pero cuál es el mensaje de todo esto? Todos estos son estudios retrospectivos. No sabemos si esto es real en estudios prospectivos. Hay dos estudios en curso a distintos lados del Atlántico, en que probablemente en unos años más nos van a dar la respuesta. Pero esto es retrospectivo, no sabemos si es cierto. Y a mí me parece un tanto audaz usar esto como para tomar decisiones, cuando es complejo, es caro y no sabemos si sirve. Esto cuesta una gran cantidad de dólares.

En Europa, por ejemplo en Amsterdam, definieron un panel con cierto número de genes, y a algunos kilómetros de ahí, en otra ciudad, definieron otro panel también de cáncer de mama, pero con otros genes. Es curioso que en el mismo país, que es pequeño, tengan genes distintos para predecir respuestas, dependiendo de la ciudad donde nace o vive la paciente con cáncer de mama, lo que a uno le hace pensar que no es tan exacto. Esto es caro.

Han aparecido otras cosas. Esto es relativamente nuevo, la topoisomerasa II $\alpha$ , que tal vez uno podría llegar a predecir pacientes que se van a beneficiar con tal o cual tratamiento. Esto fue publicado recientemente. Desafortunadamente, no muestra ninguna ventaja. Hay estudios retrospectivos que lo sugieren, pero no hu-

Factores de pronóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tamaño tumoral</u>: auto explicativo, requiere de medición con instrumento comparable</li> <li>• <u>Grado histológico</u>: buena relación grado / pronóstico, mala relación grado / patólogo, requiere clara definición y adiestramiento</li> <li>• <u>Receptores hormonales</u>: excelente como factor de predicción, requiere de técnica reproducible y comparable, particularmente si la magnitud se considera importante</li> </ul>

Cuadro 16

Factores de pronóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tradicionalmente se aceptan factores como: Tamaño tumoral, Número de ganglios, presencia de Metástasis, Grado de diferenciación, factores moleculares etc...</li> <li>• ¿...y el cirujano?</li> </ul>

Cuadro 17

bo ninguna ventaja real. En este momento no puede ser usado; por lo tanto, hay que esperar más estudios. Hay estudios negativos que aún no han sido publicados.

Últimamente apareció el SNP, que es el polimorfismo de nucleótido único. El estudio más reciente (93 autores), hay más autores que polimorfismos, no mostró ventaja real, la diferencia fue mínima. La diferencia no fue suficiente como para poder tomarla en serio; es decir, fue muy modesto el beneficio, hay que seguir investigando.

Lo que tenemos en este momento es un riesgo real. Los perfiles genómicos para el riesgo de enfermedad son de predicción o prematuros. Mi prejuicio es que son prematuros. En Internet van a encontrar un montón de estos sistemas, que están ya a la venta. Uno los puede comprar y usar, pero a la fecha el único que ha funcionado bien es el SNP y Scottish National Party.

Lo claro es que no hay que perder de vista el objetivo de lo que queremos hacer. Qué es lo concreto de lo que tenemos hoy en día: tamaño tumoral, grado histológico, receptores hormonales, número de ganglios. Eso es real, eso es concreto, eso funciona (Cuadro 16). Todo lo otro es interesante, pero no sabemos si es real o confiable.

Una cosa que se nos olvida, alguien habló mal de los radioterapeutas; pero, ¿y el cirujano? Tal vez el genoma que más importa en este momento, es el genoma del cirujano (Cuadro 17).

Hay un cirujano que es amigo mío, que probablemente es el mejor cirujano en mama que hay en Santiago. Él no confía en muchos factores de pronóstico y antes de entrar al pabellón está con una gitana que le está viendo la suerte y el cirujano plástico que está listo a intervenir, si en este caso hay que hacer una mastectomía. No confían mucho.

Lo concreto es que el número de ganglios, tamaño tumoral, grado histológico funcionan. Uno puede tomar todos los otros datos y estrujarlos. Hacer múltiples análisis para encontrar respuestas, pero probablemente no van a ser muy convincentes. Sigue siendo más válido lo otro.