

## RADIOTERAPIA POSMASTECTOMÍA INDICACIONES Y CONTROVERSIAS

Lori J. Pierce

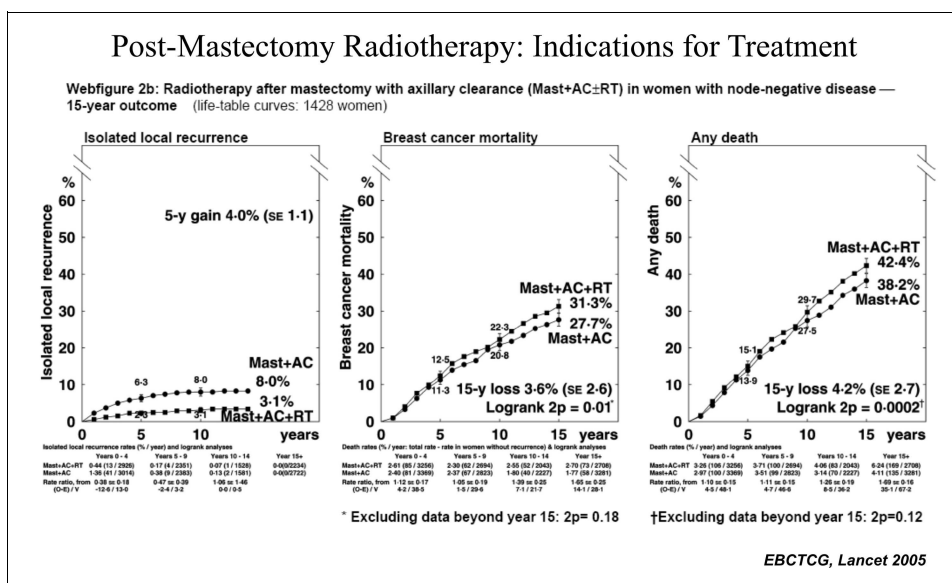
Como saben, la mayoría de las pacientes con cáncer precoz se tratan con cirugía de preservación y radioterapia. Pero hay pacientes que tienen enfermedad difusa y enfermedad multicéntrica, que son mejor atendidas con mastectomía. Entonces, las preguntas son, ¿cuál de estas pacientes debe recibir radioterapia posmastectomía, cuáles son las indicaciones de tratamiento y cuáles son las controversias?

Muchos de los datos que les voy a presentar hoy provienen de los estudios cooperativos.

Como ustedes saben, es una recopilación de todos los estudios *randomizados* que se han realizado con radioterapia posmastectomía, sean publicados o no. Cuando uno analiza en las pa-

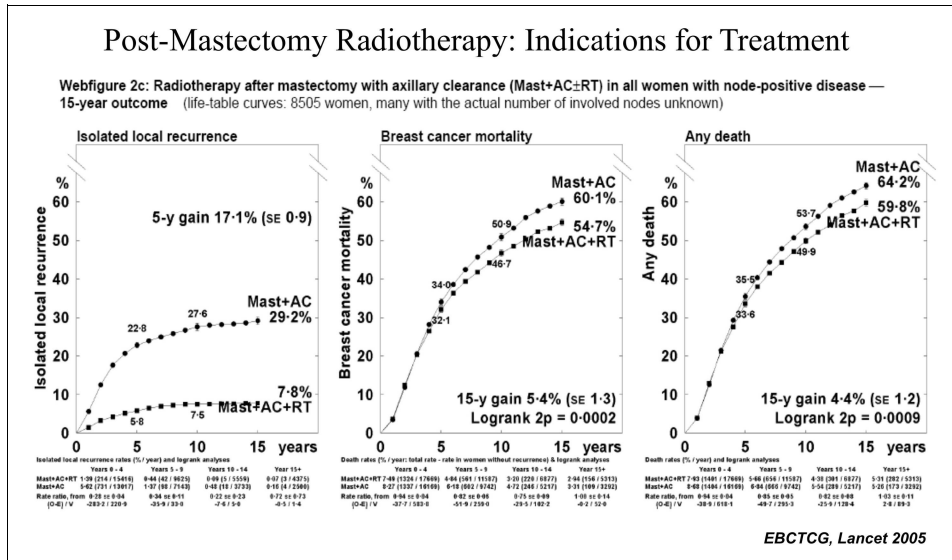
cientes con ganglios negativos y positivos los datos más recientes publicados (Cuadros 1 y 2), se observa en las pacientes con ganglios negativos una reducción significativa de la recidiva local con la adición de radioterapia posmastectomía; y si se fijan claramente en las pacientes con ganglios positivos, se ve una reducción importante en la tasa de recidiva local con la radioterapia.

Pero a partir de los datos más recientes publicados y fijándonos en las pacientes con ganglios negativos, aunque hay un beneficio en el control local no se ve un beneficio en la supervivencia específica global por cáncer. De hecho la supervivencia es peor en las pacientes que han recibido radioterapia, y claramente estamos viendo



Cuadro 1

Professor, Department of Radiation Oncology.  
University of Michigan Comprehensive Cancer Center.



**Cuadro 2**

### Post-Mastectomy Radiotherapy: Indications for Treatment

EBCTCG

#### Breast Cancer Mortality Risks by Category of Absolute Reduction in 5-Year Local Recurrence Risk

Local Recurrence Risk	15-year risk (active vs. control)	15-year absolute reduction
< 10%	41.3 vs. 42.3	1.0
10-20%	44.0 vs. 48.5	4.5
> 20%	47.4 vs. 53.4	6.0

*EBCTCG, Lancet 2005*

**Cuadro 3**

el efecto de la toxicidad cardíaca de la radioterapia utilizada en los estudios antiguos.

Esto compara de manera muy notable cómo en los resultados en las pacientes con ganglios positivos, se ve una reducción muy significativa de la recidiva local con la adición de radioterapia, pero también vemos en el estudio EBCTCG de Lancet de 2005, un beneficio significativo en la sobrevida específica del cáncer, y

en la sobrevida global con la radioterapia.

Aunque los números no parecen demasiado impactantes (4%), hay que ponerlo dentro del contexto de que esto incluye estudios antiguos, en los cuales las técnicas eran arcaicas comparadas con las que utilizamos ahora; y por lo tanto, había mucha toxicidad cardíaca. Pero a pesar de ello igual vemos un beneficio significativo de la sobrevida, por eso son sumamente impor-

Post-Mastectomy Radiotherapy: Indications for Treatment		
IBCSG I – VII: 5352 women (1275 node neg) enrolled in 7 trials		
Risk Group Definitions (With Respect to Loco-regional Failure ± Distant Failure)		
Pre-menopausal, Node-Negative Patients (n = 692)		
	<u>Tumor Size &lt; 2cm</u>	<u>Tumor Size &gt; 2cm</u>
VI, no	Low	Medium/high
VI, yes	Medium/high	Very high
Post-menopausal, Node-Negative Patients (n = 583)		
VI, no	Low/medium	
VI, yes	High/very high	

*Wallgren et al, JCO 2003*

**Cuadro 4**

tantes estos datos.

Los colegas de Oxford llegaron a la conclusión de que en ausencia hipotética de cualquier otra causa de muerte (es decir, toxicidad cardíaca), si uno puede evitar cuatro recidivas locales, ello se traduce en una muerte menos a 15 años. Entonces, la idea es identificar a las pacientes de alto riesgo de recidiva local, usar radioterapia para evitar esa recidiva y así minimizar la mortalidad por cáncer de mama.

Luego fueron a calcular el algoritmo que se observa en el Cuadro 3, estos son los datos que muestran que si tiene bajo riesgo de recidiva local, el beneficio sistémico es bastante bajo, pero a medida que el riesgo de recidiva local es mayor y se lo reduce con radioterapia, se puede ver un beneficio bastante significativo de lo que es la sobrevida específica por cáncer. Yo diría que los datos no son tan directos, y les voy a presentar luego datos que les muestran que esta relación está siendo cuestionada cada vez más. De acuerdo con los datos del Cuadro 2, ni deberíamos considerar radioterapia posmastectomía en pacientes con ganglios negativos.

Pero quiero mostrar los datos del profesor Wallgren, que hizo un estudio retrospectivo de

muchos estudios prospectivos, para terapia sistémica, y este análisis era en pacientes con ganglios negativos (Cuadro 4). Muestra que claramente hay algunas pacientes con ganglios negativos que, de acuerdo con el cuadro, no necesitarían radioterapia; pero si nos fijamos en el riesgo de recidiva local, llega al nivel de algunas pacientes que tienen ganglios positivos.

Mirando los datos, casi 1.300 mujeres con ganglios negativos, se separó por estado pre- o posmenopáusico, tamaño del tumor e invasión vascular (Cuadro 5). Entonces, surge del algoritmo que hay pacientes que tienen altísimas tasas de recidiva local y cuando nos fijamos en los números, pueden ver que las mujeres premenopáusicas tienen hasta un 20% de riesgo de recidiva local, en ausencia de radioterapia, y 15% a 16% en las posmenopáusicas. Entonces, si categóricamente han dicho que las pacientes con ganglios negativos no deben considerarse para radioterapia, están ignorando pacientes que pueden tener factores de pronóstico adversos que las ponen en riesgo importante de recidivar.

Hay un estudio más pequeño, del Massachusetts General Hospital, publicado por el doctor Jagsi, et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys*,

Post-Mastectomy Radiotherapy: Indications for Treatment		
<u>IBCSG I – VII</u> : 5352 women (1275 node neg) enrolled in 7 trials		
Risk Group Definitions (With Respect to Loco-regional Failure ± Distant Failure)		
Pre-menopausal, Node-Negative Patients (n = 692)		
	<u>Tumor Size &lt; 2cm</u>	<u>Tumor Size &gt; 2cm</u>
VI, no	Low	Medium/high
VI, yes	Medium/high	Very high
Post-menopausal, Node-Negative Patients (n = 583)		
VI, no	Low/medium	
VI, yes	High/very high	

*Wallgren et al, JCO 2003*

**Cuadro 5**

Post-Mastectomy Radiotherapy	
SUPREMO TRIAL	
(Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy)	
under auspices of Scottish Cancer Trials Breast Group	
Phase III trial of PMRT in intermediate risk breast cancer	
•	pT <sub>1</sub> N <sub>1</sub> or pT <sub>2</sub> N <sub>0-1</sub>
•	negative mastectomy margins
•	1-3 positive nodes or N <sub>0</sub> with grade 3 histology or ALI

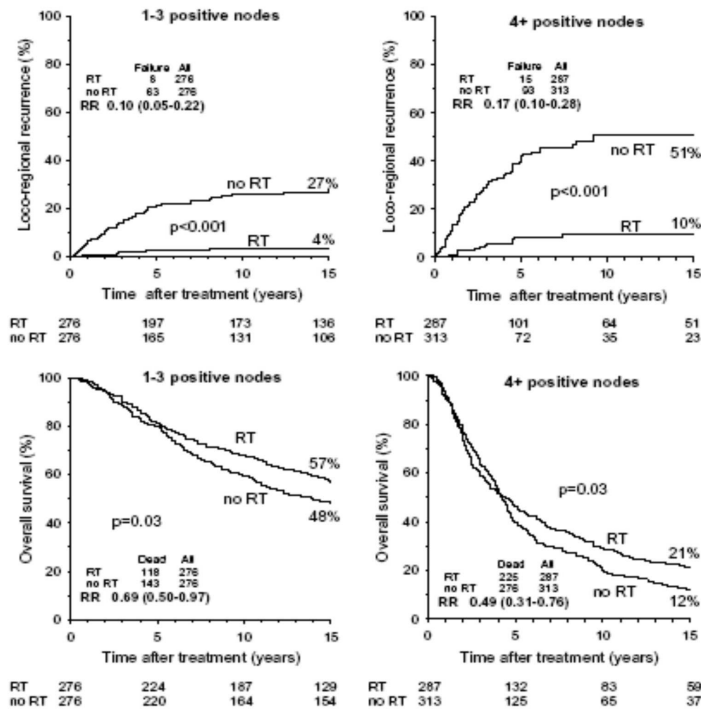
**Cuadro 6**

2005), que analiza su serie de pacientes T1 y T2, ganglios negativos, considerando factores que ponen a las pacientes en mayor riesgo de recidiva local. Éstas eran pacientes con márgenes cerrados, premenopáusicas, con un tamaño de T2 de más de 2 cm, e invasión linfovascular. Lo que hizo luego fue estudiar pacientes con uno, dos o tres de estos factores de riesgo. Con tres factores de riesgo, la tasa de recidiva clara-

mente aumenta. Esto no significa que todas las pacientes que tengan cada uno de estos factores tengan que ir a radioterapia, sino que de momento debemos ponernos a pensar que algunas de esas pacientes con múltiples factores de riesgo tienen mayor riesgo y, por lo menos, hay que hablar de los pro y de los contra de la radioterapia posmastectomía. Además, resalta la importancia de estudiar estas pacientes en un contexto de estudio *randomizado*.

El Cuadro 6 muestra el estudio SUPREMO, que quizás conozcan y que está en curso. El Dr. Cunkler es el investigador principal en Escocia y hay muchos países del mundo que están participando de este estudio. Creo que una de las mejores partes de este estudio es que incluye pacientes que tienen ganglios negativos, pero con factores de riesgo que las pone en un mayor peligro de recidiva local, como una lesión de alto grado, más alto grado o invasión gangliolinfática. Este estudio no estaba reclutando bien, y teníamos la inquietud de que iba a cerrar, pero ahora se abrió en China, y se han puesto en contacto conmigo hace tres semanas. Ya inclu-

## Post-Mastectomy Radiotherapy: Indications for Treatment DBCG 82b and c



Fifteen-year actuarial values and frequencies of LLR and survival as a function of a number of positive lymph nodes  
*Overgaard et al, Radio and Oncol 2007*

**Cuadro 7**

yeron la primera paciente y hay mucho entusiasmo con este estudio en China. Quizá logremos con su ayuda la cantidad de pacientes que necesitamos.

Si pasamos a las pacientes con ganglios positivos, las que son controversiales, uno a tres ganglios positivos; y si vamos a los datos publicados más recientemente, vemos que claramente hay un beneficio del control local para las que reciben radioterapia posmastectomía, y es altamente significativo el beneficio.

Pero si vemos la sobrevida específica sobre el cáncer y la global, en realidad allí no se ve beneficio significativo de la radioterapia. No está claro que toda la historia quede esclarecida a partir de estos datos publicados.

Uno de los análisis más interesantes que proviene de los colegas de Dinamarca, está ilustrado en el Cuadro 7. Dinamarca es la fuente de los dos estudios *randomizados* de mujeres pre- y posmenopáusicas que mostraron beneficios significativos de control local y sobrevida, agregan-

Post-Mastectomy Radiotherapy: Indications for Treatment DBCG 82 b & c		
The Bottom line estimate		
Parameter	1-3 pos. nodes	4+ pos. nodes
Endpoint: Loco-regional recurrence		
Relative risk reduction	87%	82%
Absolute risk reduction	20%	24%
Endpoint: Death		
Relative risk reduction	17%	11%
Absolute risk reduction	9%	10%
Relative and absolute risk reduction and number of patients needed to treat to achieve benefit of post-mastectomy radiotherapy as a function of number of positive lymph nodes <i>Overgaard et al, Radio and Oncol 2007</i>		

Cuadro 8

do la radioterapia posmastectomía. Pero estos estudios fueron muy criticados por linfadenectomías axilares inadecuadas de acuerdo con los estándares; siete ganglios eran los que se extraían de esas pacientes. Hizo que la gente cuestionara, en las que decían 1, 2, 3 ganglios positivos, si eran de 1 a 3 ganglios o si en realidad había 4 ganglios o más, pero no estaba bien hecha la linfadenectomía. Entonces el Prof. Overgaard propuso estudiar las pacientes que tienen 8 ganglios o más, que se hayan sacado; es decir, una disección más aceptable de los ganglios. Cuando lo hizo y combinó todos los datos para las mujeres pre- y posmenopáusicas, no nos sorprende que el control local fue mejorado significativamente con la adición de radioterapia, en el grupo de 1 a 3 ganglios *versus* 4 ganglios o más. La magnitud absoluta de la reducción fue mayor en las que tenían 4 ganglios o más, como era de esperar, porque tenían mayor riesgo de recidiva local, como es lógico. Pero si nos fijamos en la magnitud del beneficio en la supervivencia, es casi igual en las que tenían 1 a 3 ganglios y 4 ganglios o más; es decir, que no hubo una relación directa entre la magnitud de la reducción en cuanto a la recidiva local y el beneficio

en cuanto a supervivencia.

Mirando las cifras absolutas en el grupo de 1 a 3 ganglios y 4 ganglios o más, vemos la reducción de riesgo relativo (Cuadro 8). Hubo mayor reducción de riesgo relativo en las que tenían 1 a 3 ganglios, y casi idéntico el riesgo y la supervivencia absoluta. Lo cual vuelve a plantear la cuestión de la relación identificada por los primeros estudios cooperativos, de que debe haber una relación proporcional entre la magnitud del beneficio del control local y el beneficio sistémico, y no sé si necesariamente esto se pueda sostener.

La pregunta es, ¿las pacientes con 1 a 3 ganglios deben recibir entonces radioterapia posmastectomía? Esta es una pregunta que está en evolución, todavía no tenemos respuestas contundentes ni absolutas. Cuando analizamos todas estas experiencias empezamos a observar que había pacientes con menor riesgo de recidiva local, con las cuales hay que hablar de la radioterapia. Pero es distinto el caso de las que tienen el fenotipo más maligno.

En el caso de estudios múltiples pueden ver que nuevamente han dividido a las pacientes en premenopáusicas y posmenopáusicas, por ta-

Post-Mastectomy Radiotherapy: Indications for Treatment			
<u>IBCSG I–VII</u>			
Ten-Year Cumulative Incidence Estimates & Overall Survival Estimates			
Risk Group	LRF	LRF+DF	OS
Pre-menopausal, node-positive patients			
Low	0.10	0.14	0.77
Medium	0.15	0.19	0.68
High	0.20	0.27	0.48
Very High	0.25	0.35	0.34
Post-menopausal, node-positive patients			
Low	0.13	0.14	0.67
Medium	0.14	0.18	0.56
High	0.17	0.24	0.46
Very High	0.23	0.34	0.30

*Wallgren et al, JCO 2003*

Cuadro 9

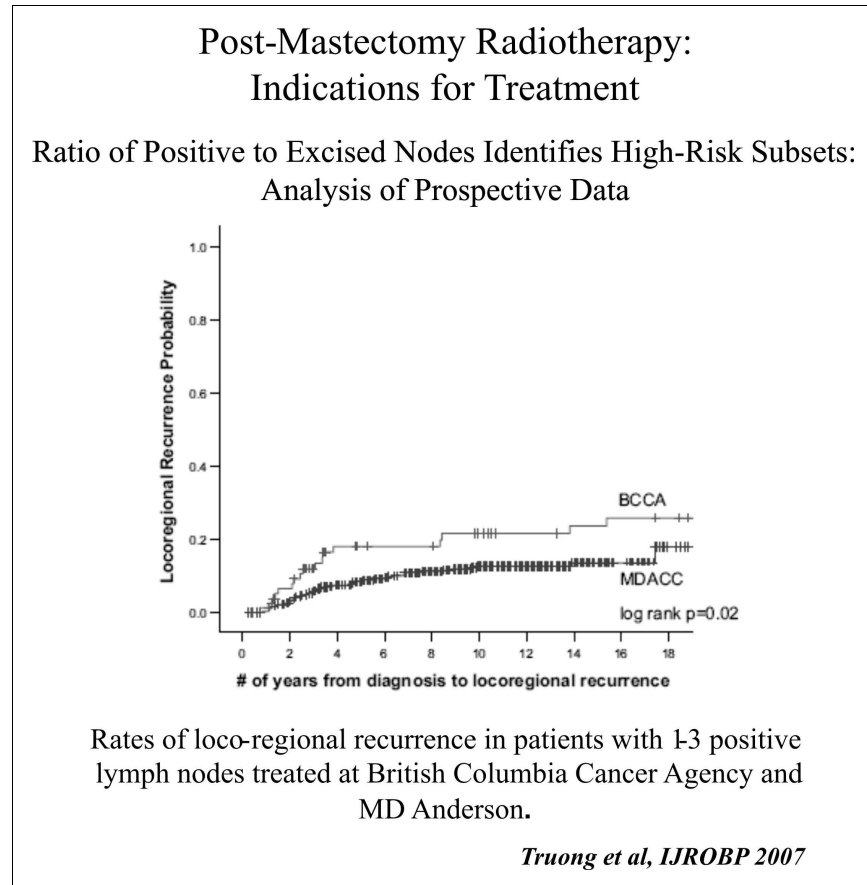
maño de tumor y por invasión vascular y grado (Cuadro 9). Nuevamente se les ha asignado riesgo bajo medio y alto, ¿y esto con qué se correlaciona? Hay un rango con el riesgo de recidiva local, aun en las de bajo riesgo hay un 10% a un 14%, y después tenemos las pacientes de mayor riesgo de 25% al 35%. Todo esto lo que nos muestra es que, como es de esperarse, el cáncer de mama es un continuo, no es una sola enfermedad, y vamos a ver un rango de recidiva local en las pacientes que tienen 1 a 3 ganglios positivos.

Truong analizó los datos del estudio de cáncer de British Columbia en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, analizando diferentes factores que sugerirían cuáles son las que tienen el tumor más agresivo, e identificó a las mujeres jóvenes menores de 45 años en esta serie, las que tienen más de 20% de ganglios positivos, una localización medial *versus* lateral y que no recibirían el beneficio de la hormonoterapia adyuvante; pero son todos factores importantes del fracaso regional y eran pacientes con mayor riesgo de recidiva. O sea, que todos estamos luchando, tratando de ir separando quizás las pacientes

que no tendrían tanto riesgo como otras en el grupo de 1 a 3 ganglios positivos, cuando tenemos que enfrentar a estas pacientes de cara a cara.

Esto nos vuelve al estudio SUPREMO. En este grupo de pacientes que está en el estudio SUPREMO, aparte de las pacientes con ganglios negativos, son las que tienen 1 a 3 ganglios positivos. En este estudio creo que vamos a obtener más información sobre las predicciones. Aunque debo decirles que creo que en este grupo la radioterapia posmastectomía va a ser importante de ofrecer.

El Cuadro 10 es un recordatorio para decirles que aunque los ganglios positivos han sido el indicador clásico para pacientes de mayor riesgo de recidiva local después de la mastectomía, cada vez más advertimos que quizá sea la relación de ganglios, que es más precisa que el número absoluto de ganglios positivos. Tiene sentido la proporción; por ejemplo, una persona que tiene 3 ganglios positivos, pero sólo se sacaron 5 ganglios, quizá esa paciente tenga un riesgo mayor de recidiva local que una que tuvo 3 ganglios positivos y resulta que la resección fue 20 gan-



Cuadro 10

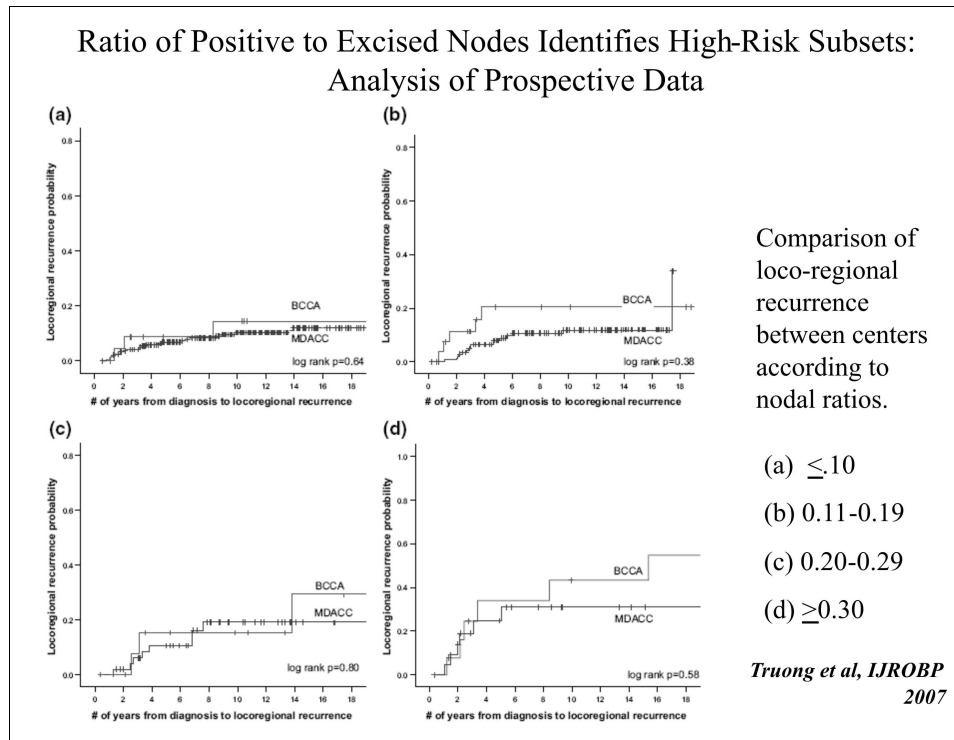
glios. O sea, nos da más información y de alguna manera nos permite más comparar diferentes casuísticas, porque el denominador de la cantidad de ganglios extraídos cambia y en consecuencia la proporción de lo que se resecó y lo que dio positivo es importante.

Truong estudió los datos de British Columbia y se fijó en la tasa de recidiva local, que es la curva superior (Cuadro 10), con una base de datos grande del MD Anderson. Todas estas son pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, pero las tasas de recidiva local son significativamente distintas entre las dos series. Pero luego cuando se puso a estudiar los datos con respecto a las proporciones de ganglios, es decir, 10%, 11% a 19%, 20% a 29% y 30%, en cada categoría, ya

no eran tan distintas (Cuadro 11). Esta es una forma de igualar las series, y es un aspecto muy importante que la casuística de 1 a 3 ganglios puede ser distinta que la mía o de la Dra. Morrow, pero cuando nos fijamos en la proporción de ganglios extraídos, ya hay distinciones.

Otra controversia con respecto a la radioterapia posmastectomía es si debemos ofrecerles radioterapia a las pacientes T3N0. Como ustedes saben, no son muchas, en general son las que tienen tumores grandes, que tienen los ganglios positivos. Pacientes T3N0, o sea tumores grandes sin ganglios positivos, no tiene respuesta. Esa es parte de la dificultad para llegar a un consenso de si la radioterapia posmastectomía corresponde o no.





Cuadro 11

Entonces, el Dr. Alphonse G. Taghian, et al. (*J Clin Oncol*, 2006) realizó un análisis de pacientes en el estudio NSABP, con más de 300 pacientes, todas con tumores de 5 cm o más. Es decir, que no todas tenían T3, algunas tenían T2N0, y algunas T3N0, y la mayoría recibieron terapia sistémica (sólo el 25% no recibió terapia sistémica). Señalo el hecho que este es un grupo seleccionado y que el tamaño medio del tumor era de 5,5 cm, o sea no es necesariamente T3, apenas estaba entrando a la categoría T3 (los cánceres T3 pueden ser de 5,1 cm a 15,0 cm). Claramente las pacientes en este estudio eran T3 más pequeños. Habiendo dicho eso, y mirando las tasas de recidiva local aislada y recidiva remota, en esta categoría encontraron que la tasa de fracaso era de 9% a 10% a diez años. Entonces, no es demasiado alta, inferior a lo que hubiéramos pensado, y los autores concluyeron que los datos sugieren que el tamaño del tumor, en ausencia de ganglios positivos, no debe ser

base para radioterapia posmastectomía.

A mí me parece que es importante que el hecho de tener un cáncer T3 no necesariamente quiere decir que la paciente tiene que recibir radioterapia, pero hay que ponerlo en la balanza. Si vamos a los estudios *randomizados* dinamarqueses (Nielsen et al. *Radiother Oncol*, 2006), donde se incluyeron pacientes T3N0, que si se analiza si se puede predecir la recidiva, que el tamaño del tumor era importante en ausencia de radioterapia, y con radioterapia uno puede mejorar la sobrevida en las que tienen mayor riesgo; yo no descartaría todas las T3N0 decidiendo que no hace falta la radioterapia. A mí me parece que esto hay que hablarlo, es muy importante hablarlo con las pacientes, hablar de los pro y los contra, y recordar que los tamaños de tumor a los que se refiere el Dr. Taghian eran T3N0, pequeños. No sé si en un tumor más grande T3N0 vale esta afirmación o no.

Hay otros factores biológicos que nos van a

Post-Mastectomy Radiotherapy: Indications for Treatment

ER, PR, HER-2 and Response to PMRT: The Danish Breast Cancer Cooperative Group

- Paraffin blocks from 1,000 patients randomized on DBCG 82B and 82C stained for ER, PR HER-2
- Median F/U 17 years for 1,000 patients
- Four constructed subgroups –
  - Rec +/HER2 -
  - Rec+/HER2+
  - Rec -/HER2- (Triple negative)
  - Rec-/HER2+

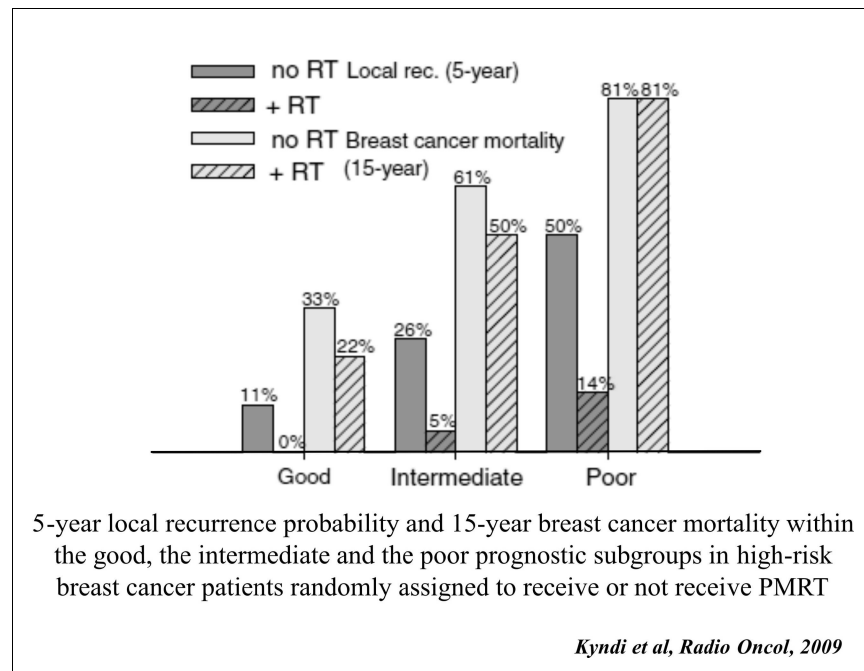
*Kyndi et al, JCO, 2008*

**Cuadro 12**

ayudar a seleccionar las pacientes que deben recibir radioterapia posmastectomía. Este es un análisis de nuestros colegas dinamarqueses sobre la experiencia combinada de los estudios de las pacientes pre- y posmenopáusicas (Cuadro 12). Si podían obtener los tacos de parafina y hacer todas las coloraciones para RE, RP y HER-2; es decir, tenían toda la información de estas mujeres, las HER-2 positivas y negativas, las RE y RP positivas (Rec+) y negativas (Rec-), las triple negativas, y las RE y RP negativas y HER-2 positiva; entonces, ¿qué encontraron? En cuanto al control local con la adición de radioterapia posmastectomía, una reacción muy significativa en las pacientes Rec positivas y HER-2 negativas; muy significativa reducción en las de los tres receptores positivos; un beneficio significativo en las triple negativas, aunque la magnitud era considerablemente inferior a lo observado en Rec positivas y HER-2 positivas; y aunque hubo una tendencia de riesgo de recidiva local en las que eran Rec negativas y HER-2 positivas, tampoco fue significativa. La palabra de cautela es que cuando uno mira estas cate-

gorías, son pacientes que no recibieron Herceptin, lo cual ha cambiado mucho las cosas. Entonces esto hay que tomarlo dentro del contexto de los datos.

Habiendo dicho esto, y mirando la sobrevida global, hubo un beneficio de sobrevida global agregando radioterapia posmastectomía en las Rec positivas y HER-2 negativas. Una reducción no tan significativa donde todos los receptores eran positivos. Y no se vio beneficio significativo en las triple negativas. Tampoco hubo beneficio significativo en las que eran Rec negativas y HER-2 positivas; entonces, las palabras de cautela son para estas categorías, hay que estudiar cuidadosamente los datos porque ahora las que tienen la sobreexpresión de HER-2 reciben Herceptin. Pero hay que fijarse en las pacientes con mastectomía, inclusive en las pacientes con conservación de la mama, que podría ser un grupo que no responde tan bien a la radioterapia como las pacientes Rec positivas y HER-2 negativas. Esto no significa que no haya que tratarlas, pero quizá sean pacientes en las que necesitamos otro tipo de terapia para ayu-



Cuadro 13

darnos a lograr el máximo beneficio en el caso de ser triple negativas. La mayoría de pacientes en el estudio danés estaban en esta categoría, y ciertamente se beneficiaron con la radioterapia posmastectomía.

Pero yo creo que es más interesante el trabajo publicado recientemente por el grupo danés (Kyndi, et al. *Radiother Oncol*, 2009), es un trabajo en el que tomaron las mismas pacientes con las que tenían los tacos de parafina, y pudieron hacer las coloraciones, son 1.000 pacientes. Estudiaron las pacientes que tuvieron el mejor resultado desde el punto de vista del pronóstico, y el peor resultado también. Y las que tuvieron el mejor resultado, el grupo bueno, eran pacientes que tenían cuatro criterios favorables de los cinco; o sea, menos de 4 ganglios positivos (es decir, 0 negativos o hasta 3 positivos), tenían un tumor pequeño, de bajo grado (grado 1), eran RE o RP positivo y el HER-2 no estaba expresado. Después estudiaron lo opuesto, las que anduvieron peor, que tuvieron dos de los tres criterios desfavorables; más de 4 ganglios

positivos, un tamaño tumoral mayor de 5 cm y un alto grado. Las intermedias eran todas las que caían en el medio. Lo que encontraron es que mirando el beneficio en cuanto al control local en estos tres grupos de pronóstico (Cuadro 13), en las que tuvieron un buen pronóstico, la recidiva local pasó de 11% a 0% con radioterapia; el grupo intermedio de 26% bajó a 5%; y en el caso del grupo peor de 50% bajó a 14%. En todos los grupos se vio una reducción significativa del fracaso local; más significativa en las que estaban en el peor grupo. Pero si nos fijamos en la mortalidad específica por cáncer de mama, se vio un beneficio en el grupo bueno e intermedio, pero no hubo diferencia en el grupo malo.

Cuando uno analiza el control local, se ve un beneficio muy notable en las que estaban en el mejor grupo. Pero no se vio tanto beneficio en la supervivencia global o específica al cáncer en las pacientes que tenían los tumores más desfavorables. Lo cual refuerza los datos de los primeros estudios, del estudio cooperativo, con que se

Post-Mastectomy Radiotherapy: Indications for Treatment

EBCTCG

Breast Cancer Mortality Risks by Category of Absolute Reduction in 5-Year Local Recurrence Risk

Local Recurrence Risk	15-year risk (active vs. control)	15-year absolute reduction
< 10%	41.3 vs. 42.3	1.0
10-20%	44.0 vs. 48.5	4.5
> 20%	47.4 vs. 53.4	6.0

*EBCTCG, Lancet 2005*

**Cuadro 14**

Comparison of the Impact of Close or Positive Surgical Margins on Post-Mastectomy Loco-Regional Recurrence Risk

Series	No. patients	Margin status	Pathologic stage	Median F/U (yr)	LRR rate (%)
Columbia-Presbyterian Medical Center (1975-1980)	88	Close	T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub>	3.6	5.7% w/o PMRT
Dana Farber (1974-1982)	100	Close	Stage II	3	11% w/o PMRT 13% with PMRT
MD Anderson (1975-1994)	29	Close/ Positive (12)	Stage II and IIIA	9.6	45% w/o PMRT
Fox Chase (1985-1994)	34	Close	T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub> , 0-3 + ve nodes	5	15% w/o PMRT
BC Cancer Agency (1989-1998)	94	Positive	T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub>	7.7	11.3% w/o PMRT 4.9% with PMRT

*Truong et al, IJROBP 2004*

**Cuadro 15**

ha hecho esta correlación. Creo que estos datos son poderosos para decir que aunque uno ve un beneficio local importante, no se tradujo en absoluto en diferencia en la sobrevida.

Lo que nos dicen estos datos y que tiene sentido (Cuadro 14), es que si uno tiene pacien-

tes que tienen fenotipo muy agresivo y muy alto riesgo de tener enfermedad micrometastásica, en ese grupo de pacientes, malo en realidad, no se va a poder controlar la enfermedad, y si hay alguno que erradica la enfermedad local no va a marcar la diferencia en cuanto a la sobrevida de

### The Future: Genomic Prediction of LRR After Mastectomy

- **Cheng et al. explored gene expression profiles associated with LRR in BC after mastectomy without XRT (node -/+)**
- **94 patients were split in training (62 pts) and validation sets (32 pts)**
- **Minimum follow up was 3 years**
- **Two sets of gene expression profiles were predictive of LRR (one with 258 genes and the other with 34 genes)**

*Cheng et al: J Clin Oncol 2006*

#### Cuadro 16

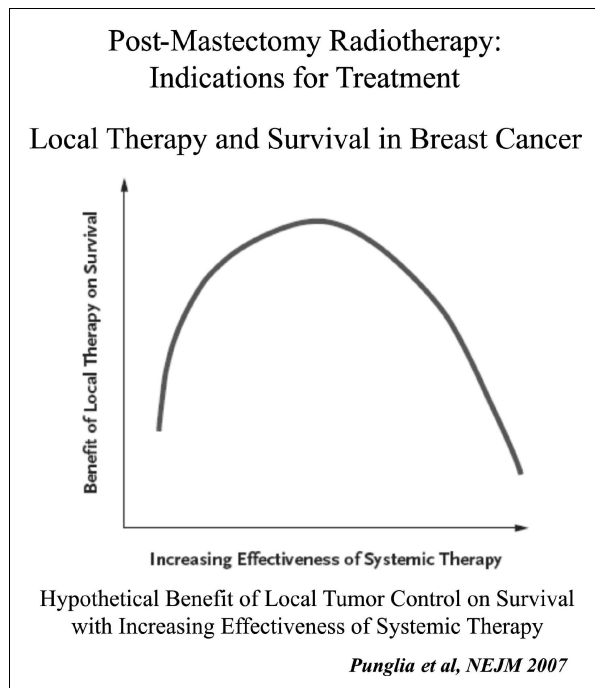
la paciente. Pero al revés, los grupos de buen riesgo o intermedio, es a los cuales más se puede beneficiar con la radioterapia, y eso argumenta que son pacientes N0 o N1 a N3, y en esos casos deberían recibir radioterapia.

Con respecto a otros factores, les voy a mostrar rápidamente márgenes quirúrgicos positivos. En realidad hay muy pocos datos en cuanto a los márgenes positivos. Hay una serie de 12 pacientes, otra de 2 pacientes, y una tercera de 94 pacientes (Cuadro 15). Pero en general, les muestra que tratamos a las pacientes con márgenes positivos; así que no vamos a tener muchos datos como para que me digan que no hace falta hacerlo. Mientras que el riesgo del fracaso era sólo del 11% para las que tenían márgenes, se redujo significativamente con la radioterapia. Entonces, estamos de acuerdo en que hay que continuar tratando a las pacientes con márgenes positivos, hasta que tengamos datos convincentes que nos digan que ya no hace falta.

Y no debo olvidar decir algo sobre el plan de tratamiento. Es muy importante cómo alineemos los campos de radioterapia para no ver los irritantes datos de los viejos estudios, donde se veía un aumento significativo de muertes no vincula-

das con el cáncer de mama, por la técnica de radioterapia y la toxicidad cardíaca. Hay estudios más recientes donde han hecho el seguimiento de pacientes tratadas en distintas cohortes a través del tiempo, en el que en las antiguas cohortes se ve ciertamente mayor riesgo de patología cardíaca isquémica, en pacientes con cáncer izquierdo *versus* derecho. Cuando vamos a la era más moderna, estas curvas prácticamente se superponen, en especial en los grupos recientes. Hay que recordar que la técnica tiene una importancia tremenda en el resultado de las pacientes y que hay que dedicarle mucho tiempo al plan de tratamiento.

¿Hacia dónde vamos en el futuro en cuanto a la selección de las pacientes con radioterapia posmastectomía? Ciertamente, si podemos encontrar por medio de genomas la selección de las pacientes, tendremos la respuesta. Pero es una estrella en el cielo, todavía no la hemos alcanzado. El Cuadro 16 muestra una serie publicada hace unos años por colegas de Taiwán. Ellos analizaron la expresión génica y los perfiles asociados con recidivas local después de la mastectomía, de pacientes que no recibieron radioterapia. Es una serie pequeña, 94 pacientes (62 en entrenamiento, y 32 en validación) con un seguimiento mínimo de 3 años. Se vio en este análisis exploratorio que ya sea que utilizaran el modelo de 258 genes o de 34 genes, podían discriminar pacientes de menor riesgo de recidiva local de las que tenían altísimo riesgo de recidiva local. En el conjunto de datos de validación la precisión fue buena, del 75% al 78%. Utilizando el modelo de predicción de 34 genes, con sobrevida libre de recaída a 3 años, se veía la diferencia. Se hizo el análisis multivariado y los resultados del análisis del genoma demostraron ser un dato de predicción independiente. Entonces concluyeron que podían con éxito utilizar los perfiles de expresión génica para predecir las pacientes que tenían mayor riesgo de recidiva local. Quizás sea esto algo que podamos utilizar en el futuro para poder seleccionar a las

**Cuadro 17**

pacientes que se van a beneficiar de la radioterapia posmastectomía.

Veamos la curva del Cuadro 17, la terapia local y la sobrevida; el beneficio de la terapia local en la sobrevida y la terapia sistémica. En algún momento tendremos la vara mágica donde la terapia sistémica logre estabilizar la enfermedad local; quizás no cien por ciento pero mejor de lo que tenemos ahora. No estamos ni cerca de esa parte de la curva, estamos realmente rezagados. A medida que las terapias sistémicas mejoren, vamos a seguir adelantando en la curva, pero no hay duda que en este momento la radioterapia es necesaria en las pacientes de

riesgo moderado y alto, para reducir el riesgo de recidiva local y mejorar su sobrevida. Esta curva también me dice que tenemos que continuar evaluando la magnitud del beneficio de la radioterapia, porque a medida que mejoran las terapias sistémicas, usaremos esta curva y necesitaremos más estudios para responder a la pregunta. Pero por ahora en cuanto a las indicaciones de radioterapia posmastectomía, ciertamente las necesitamos en las pacientes para mejorar el control local, mejorar la proporción de ganglios y ver qué pasa con márgenes positivos, con enfermedad invasiva. Las pacientes que no reciben terapia sistémica, hormonoterapia o quimioterapia, en mujeres de alto riesgo, esas mujeres van a tener más riesgo de recidiva local y por eso deberían recibir radioterapia.

Con respecto a los ganglios positivos de 1 a 3, para mí todas tienen que ser vistas por el radiólogo oncólogo, y dependiendo naturalmente de otros factores de pronóstico, habrá que considerar fuertemente la radioterapia posmastectomía, si se puede aplicar con seguridad fuera del corazón. Diría que la enfermedad T3 sigue siendo una indicación también para considerar la radioterapia posmastectomía.

He estudiado el SUPREMO para que nos ayude a ver cuáles son las pacientes con ganglios negativos T1 y T2 que deban recibir radioterapia posmastectomía. Si la edad joven es un factor de pronóstico, si la invasión angiolímfática, el alto grado, y cómo debemos considerar todos estos factores colectivamente para poder recomendar radioterapia posmastectomía. Así que quédense en el mismo canal, que tendremos respuestas en pocos años.