

TRATAMIENTOS ADYUVANTES SECUENCIA

Luisa Rafailovici

El tema de la secuencia en axila negativa, es un asunto acerca del cual en la literatura prácticamente no hay mucha información específica. Tratamientos adyuvantes, ¿secuencia con qué? Se puede hacer con la quimioterapia para ver cuándo se puede hacer junto y cuándo sucesivo. Creo que para el enfoque de esto, que en realidad si una paciente tiene indicación de quimioterapia, cualquiera sea el T, es porque el tumor tiene suficiente riesgo como para que se le indique tratamiento adyuvante. Actualmente, creo que en realidad para el tema del *timing* con la quimioterapia, que sea axila positiva o negativa no hace una diferencia. Es una opinión personal porque no hay realmente conclusiones definitivas.

En las últimas décadas hay una clara evidencia que el tratamiento adyuvante tanto sistémico como radiante, mejoraron la evolución de las pacientes con cáncer temprano de mama. Hay mayor supervivencia libre de recurrencia, mayor intervalo libre de enfermedad y mayor supervivencia global.

La óptima modalidad de integración del tratamiento sistémico y radiante en cáncer de mama temprano, es controversial. La radioterapia reduce en forma significativa el riesgo de recurrencia local/regional y aumenta la supervivencia en mujeres de alto riesgo con cáncer de mama temprano.

La recurrencia local se asocia a un mayor índice de diseminación metastásica y muerte. En todos los ensayos fase III que demostraron el beneficio de la radioterapia en el control local y la

sobrevivencia, fue con radioterapia inmediata posquirugía, porque son protocolos con mucha cantidad de pacientes, largo seguimiento. En ese momento la quimioterapia no era un estándar.

El umbral para la recomendación de quimioterapia sistémica, como escuchamos recién, adyuvante, ha ido disminuyendo gradualmente a través de los años y cada vez más pacientes (no sólo ganglios positivos, sino también ganglios negativos) tienen indicación de quimioterapia adyuvante. Ya no son sólo factores histológicos, también se tienen en cuenta factores biológicos y el estatus de la paciente.

Teóricamente, demorar el inicio de la radioterapia hasta completar quimioterapia, podría permitir la progresión de enfermedad microscópica residual, que impacta tanto en el control local como a distancia. Esto es válido tanto para pacientes que hacen tratamiento conservador como para pacientes sometidas a mastectomía. También hay preocupación en demorar la quimioterapia para dar primero radioterapia, ya que podría aumentar el riesgo de diseminación a distancia.

La efectividad de la radioterapia y la quimioterapia para erradicar todas las células cancerosas clonogénicas, va disminuyendo la efectividad a mayor tamaño tumoral, por lo cual, lo ideal sería iniciar lo más pronto posible ambos tratamientos. Entonces, viene el dilema, radioterapia y quimioterapia, ¿secuencial o concurrente?

Con referencia a la radioterapia, en algunos estudios retrospectivos hubo aumento del índice

* Vidt Centro Médico.
Centro de Radioterapia San Martín.

de recurrencia locales/regionales, si demoramos la radioterapia en algunos casos más de 1 mes; pero en la mayoría más de 4 a 6 meses. En otros estudios no hubo aumento de riesgo de recurrencia demorando la radioterapia. La validez de las conclusiones de estos estudios retrospectivos es incierta, porque son estudios retrospectivos con distintos criterios de selección de pacientes, de tratamiento, la heterogeneidad de las pacientes y distintas características tumorales.

¿Qué pasa si hacemos CMF y radioterapia? Distintos trabajos demostraron que el tratamiento concurrente o secuencial con esquema de CMF y radioterapia, no parece afectar los resultados, el índice de complicaciones agudas o los efectos cosméticos tardíos, en forma significativa. Siempre hacer dos tratamientos juntos tiene una mayor toxicidad, pero sería factible.

El gran tema, ¿secuencial o concurrente? El tratamiento concurrente de antraciclinas y radioterapia puede causar un alto índice de toxicidad cutánea aguda severa, según algunos autores. Lo vemos en la práctica clínica. Hay numerosas publicaciones acerca del aumento de los índices de isquemia cardíaca y falla congestiva, después de antraciclinas y radioterapia, sobre todo para cáncer de mama izquierda, debido a efectos tóxicos aditivos, los cuales se evidencian más con tratamiento concurrente.

Si bien los mecanismos de cardiotoxicidad de la radioterapia y la quimioterapia son diferentes, ambos finalmente llevan a la fibrosis miocárdica. La radioterapia a través de la oclusión vascular, lleva a la isquemia cardíaca, y la quimioterapia por acción sobre el tejido muscular cardíaco, a la falla congestiva.

Basados en la evidencia disponible, hubo un consenso en Estados Unidos, alrededor del año 2000 o 2001, de la Sociedad Americana de Radioterapia y de Oncología Clínica, acerca de las indicaciones de radioterapia posmastectomía. Ellos evaluaron todos los puntos. Cuando hablaron del *timing* dijeron que la evidencia era insuficiente para definirse; salvo basados en la evi-

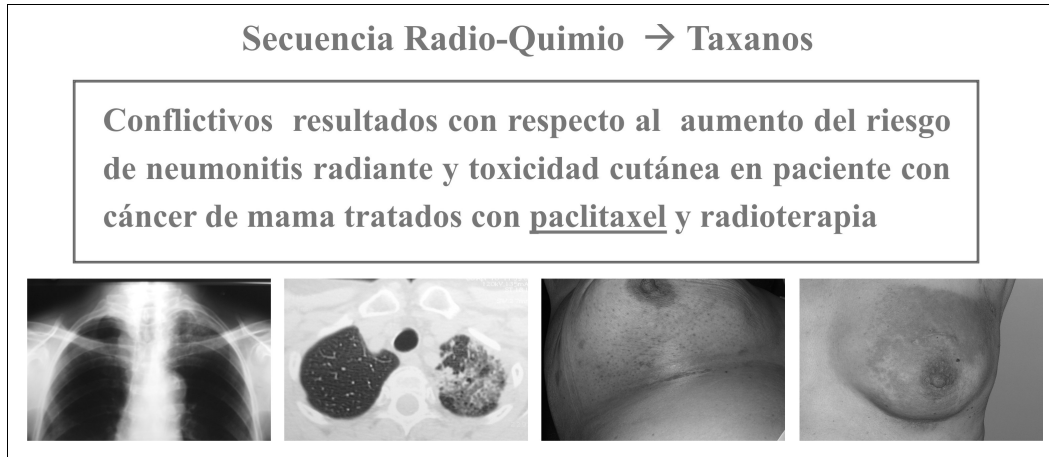
dencia disponible con respecto a la toxicidad, el panel sugiere no administrar en forma concurrente doxorubicina con radioterapia.

Hay un único estudio fase III que evaluó el *timing* de la radioterapia y quimioterapia; justo con antraciclinas. Es un trabajo del Instituto Dana Farber publicado por primera vez en el 2001 y actualizado en el 2005. Ellos hicieron quimioterapia con antraciclinas por 4 ciclos, después radioterapia o radioterapia primero y quimioterapia después. Los resultados a 10 años no mostraron ninguna diferencia si hacemos quimioterapia primero o radioterapia primero, en ningún evento; ni en la supervivencia libre de metástasis, ni en la mortalidad, ni en la recaída local.

Ellos hicieron una evaluación de recurrencia según márgenes y comprobaron que cuando había márgenes negativos realmente el riesgo de recurrencia no era significativo. Cuando los márgenes eran cercanos y la paciente hacía quimioterapia primero, el índice de recurrencia en este grupo fue de 32%, eran pacientes la mayoría axila positiva. Mucho menor el índice de recurrencia cuando hacían radioterapia primero. Cuando los márgenes eran positivos, no importa qué hacía primero, el índice de recurrencia era muy alto; por lo cual, nunca hay que irradiar pacientes con márgenes positivos, si es que hay una significativa interacción entre los márgenes y la secuencia.

Entonces, este estudio fase III concluye que no hay diferencia en la evolución según secuencia. No se sabe por ahora si estos resultados son válidos para regímenes más prolongados (acá fueron 4 ciclos). Cautela en pacientes con márgenes cercanos; éstos se deberían ampliar si se da quimioterapia primero.

Los taxanos son potentes radiosensibilizadores. El exacto mecanismo por el cual la radioterapia interactúa con los taxanos no se sabe; en estudios in vivo e in vitro acción aditiva y posiblemente sinérgica. Los taxanos arrestan células en M y en G2 del ciclo celular, que son las fases más sensibles al daño por radiación. Tal



Cuadro 1

vez también porque los tratamientos son más prolongados, induce apoptosis por sí mismo. De cualquier manera los taxanos son grandes radiosensibilizadores. Hay conflictivos resultados en la literatura con respecto al aumento del riesgo de neumonitis radiante y toxicidad cutánea, grado 3, en pacientes con cáncer de mama tratadas con paclitaxel y radioterapia.

El Cuadro 1 muestra una pequeña densificación del vértice (y una tomografía de control, porque la paciente tenía metástasis cerebral). que es una fibrosis del vértice. Esta paciente cursó un hallazgo totalmente asintomática, porque el volumen es muy pequeño y la toxicidad cutánea. Los estudios retrospectivos mostraron claramente que con paclitaxel concurrente hay mayor toxicidad cutánea y neumonitis.

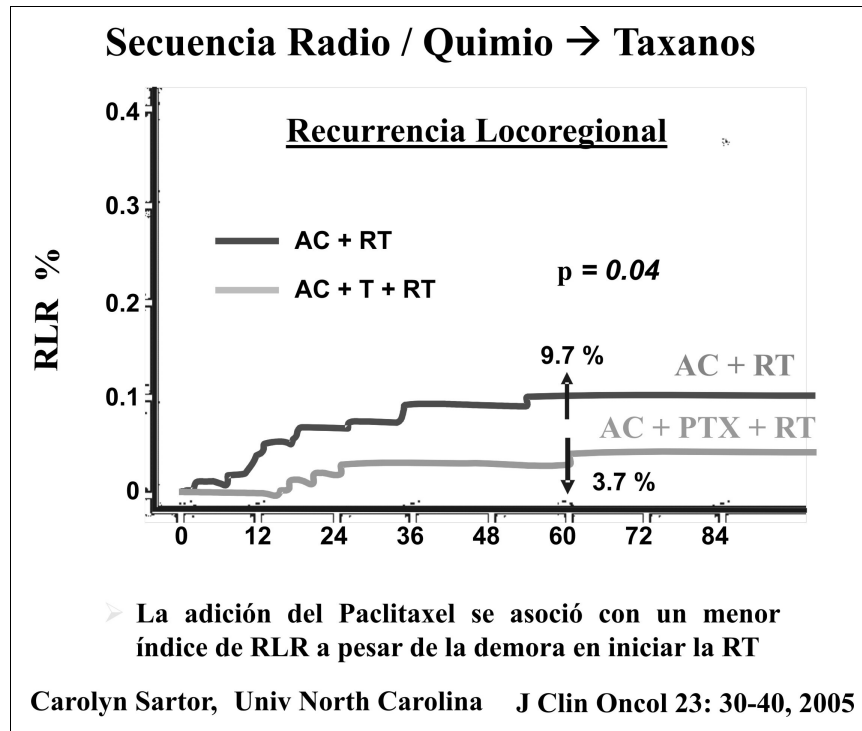
En un estudio del Anderson (no es un estudio grande) dividieron a las pacientes en paclitaxel y radioterapia concurrente *versus* secuencial. Vieron que no hubo mayor riesgo de neumonitis con tratamiento secuencial. La neumonitis se resuelve habitualmente con corticoides. Muchas veces es un hallazgo radiográfico. Más cambios en las radiografías y neumonitis, cuando se irradian las áreas ganglionares, porque en el campo axilo-supraclavicular entra el pulmón.

Dos estudios (que todos ustedes conocen)

evaluaron si paclitaxel después de AC prolongaba la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad *versus* AC solo. A partir de estos estudios del NSABP y de CALGB, la quimioterapia pasó de 4 ciclos a un tratamiento mucho más prolongado en pacientes de alto riesgo. Se generó una enorme preocupación en el ambiente de la radioterapia, acerca del aumento de la duración de la quimioterapia prerradioterapia y su impacto en el control local.

La Dra. Sartor hizo una evaluación en un estudio *randomizado* sobre qué pacientes que hicieron AC y después radioterapia, tenían mayor índice de recurrencia que las pacientes que hicieron AC, paclitaxel y radioterapia; si bien la radioterapia fue más tardía. Pero cuando evaluaron en los protocolos AC o AC más paclitaxel sin radioterapia, el paclitaxel no mejoró el control local; es decir, que el paclitaxel reduciría el índice de recurrencia en presencia de radioterapia, ya sea concurrente o secuencial (Cuadro 2).

En un estudio muy interesante el Dr. Birstein evaluó paclitaxel concurrente y radioterapia, después de tratamiento adyuvante con AC. La neumonitis dosis limitante cuando se hizo paclitaxel semanal fue del 19% y cuando se hizo cada 21 días no tuvieron toxicidad dosis limitante. Del análisis de ese grupo de pacientes, concluye que los factores asociados con neumonitis



Cuadro 2

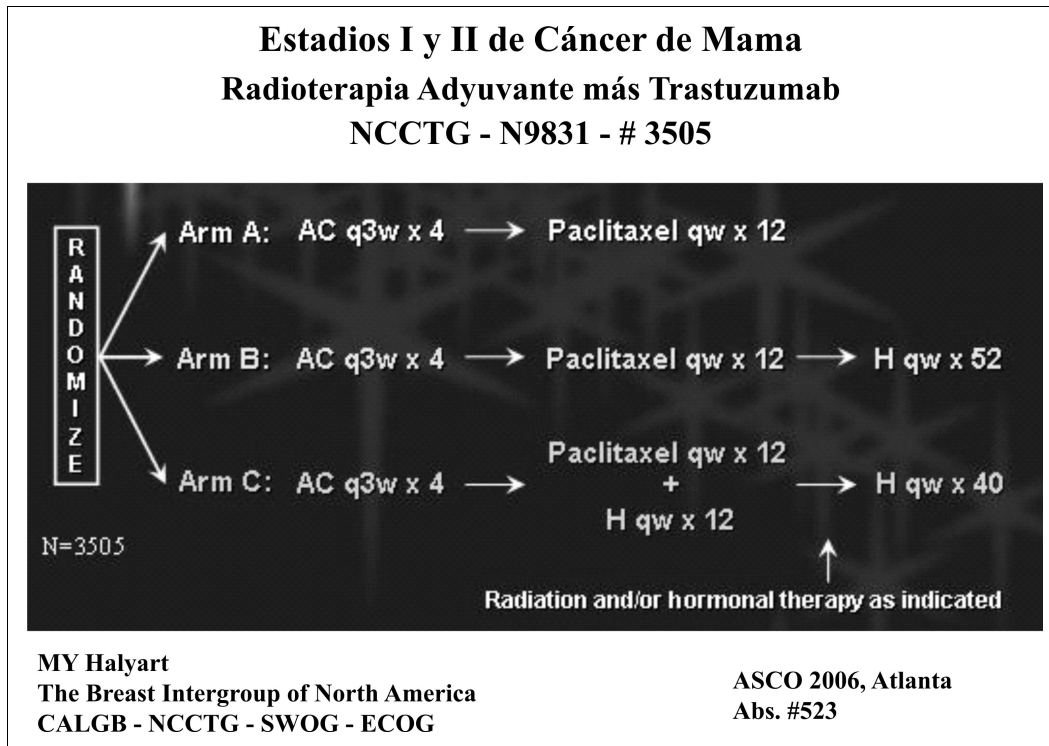
cuando se asocia radioterapia y paclitaxel son mayores con quimioterapia concurrente semanal; cuando se hace irradiación de áreas ganglionares; cuando se hace AC previo, es un factor que aumenta la toxicidad; por supuesto, el volumen pulmonar expuesto a radioterapia; y la enfermedad de base de la paciente.

El Cuadro 3 ilustra el estudio del NCCTG N9831. Las pacientes de estos protocolos hicieron radioterapia y hormonoterapia según necesidad; es decir, que en muchas pacientes se asoció Herceptin con radioterapia. Un seguimiento medio a 3,7 años aparecido en el año 2009, mostró que radioterapia y Herceptin no se asocian con un aumento de eventos agudos severos. Se necesita un mayor seguimiento para evaluar efectos tóxicos tardíos.

En dos de los cuatro principales protocolos evaluaron la utilidad del Herceptin, se evitó la irradiación de la cadena mamaria interna, para no aumentar toxicidad cardíaca.

Con respecto al tamoxifeno y radioterapia, algunos estudios de laboratorio sugirieron impacto antagónico del tamoxifeno sobre la radiosensibilidad, pero estos efectos no se han observado en forma uniforme. Parecería que podría disminuir la radiosensibilidad ya que arresta células en G_0 y G_1 .

No hay estudios fase III *randomizados*, de ninguna de las asociaciones salvo el estudio con antraciclinas. Hay tres estudios retrospectivos de la Yale University, Pennsylvania University y Michigan University, que suman más de 1.000 pacientes con largo seguimiento. En algún momento de los protocolos, las pacientes hicieron radioterapia y tamoxifeno, secuencial o concurrente. No hubo diferencias significativas con radioterapia y tamoxifeno, según secuencia, hacerlo juntos o tamoxifeno después. No hubo diferencia significativa en la recurrencia homolateral, ni en la recurrencia contralateral, ni en la sobrevida libre de enfermedad, ni en la sobrevi-



Cuadro 3

da global. Tampoco hubo más complicaciones, ni peor resultado estético.

Tanto la radioterapia como la quimioterapia, como dije antes, tienen roles bien establecidos en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama temprano. La óptima secuencia de estos tratamientos no se conoce. Cualquier artículo que uno lea de secuencia, termina diciendo que es un tema de controversia.

La tendencia a administrar radioterapia después de terminada la quimioterapia, ¿es realmente mejor? No se sabe, tal vez. En la práctica clínica actual, los regímenes de quimioterapia tienen una duración de 3 a 6 meses. ¿Es igual irradiar 4 meses después de la cirugía? Tal vez. Un único estudio demostró que era lo mismo irradiar 4 meses después o hacer quimioterapia después de dar radioterapia.

¿Es igual irradiar 6, 8 o 9 meses después de la cirugía? No sabemos a ciencia cierta. Márgenes claramente negativos son mandatorios.

Actualmente hay técnicas que tienden a reducir el tiempo del tratamiento radiante. Una es el hipofraccionamiento del volumen mamario, que consiste en dar dosis mayores por día, dosis menores totales y las pacientes terminan su tratamiento en 3 o 3,5 semanas; son pacientes muy seleccionadas. Otra cosa es la irradiación solamente parcial del volumen mamario, que habitualmente se hace entre 1 o 1,5 semanas.

¿Qué ventaja tendría hacer la radioterapia en menos tiempo? Menor duración del tratamiento radiante; más accesibilidad al enfoque conservador de las pacientes que viven lejos; evitar demoras en el inicio de la radioterapia, ya que, tal vez se podría efectuar radioterapia antes del inicio de quimioterapia.

Como conclusiones se puede señalar:

- CMF y radioterapia concurrente es factible.
- Antraciclinas y radioterapia, se sugiere no administrar en forma concurrente, porque es riesgoso.

- Radioterapia y paclitaxel semanal debe evitarse, en lo posible. Es más tóxico, mayor neumonitis.
- Radioterapia y paclitaxel cada 21 días podría ser factible, con cautela.
- No administrar paclitaxel y radioterapia concurrente, si la paciente tiene que irradiarse áreas ganglionares.
- Radioterapia y trastuzumab puede ser simultáneo; no se ha visto por ahora mayor toxicidad cardiaca.
- Evitar en lo posible radioterapia simultánea de la cadena mamaria interna con Herceptin.
- Cadena mamaria y trastuzumab con cautela y técnicas modernas de radioterapia. Tal vez en este grupo con técnicas muy conformadas, se podría incluir la cadena mamaria.
- Antraciclinas y trastuzumab concurrente: No
- Radioterapia y tamoxifeno se puede administrar en forma concurrente o secuencial.
- Quimioterapia y tamoxifeno debe administrarse posquimioterapia.

Hay que tener presente las siguientes recomendaciones:

- En pacientes que efectúan primero quimioterapia, enviar a radioterapia ni bien finalice quimioterapia.
- Se aconseja iniciar radioterapia con hemograma posnadir de las drogas utilizadas.
- Evitar inicio de radioterapia más allá de los

7 meses de la fecha de cirugía, en pacientes con quimioterapia prolongada.

- Cautela en pacientes con márgenes cercanos, éstos se deberían ampliar si se da quimioterapia primero.
- Pacientes no pasibles de ampliación, se debería evaluar radioterapia primero.

Personalmente opino que éstas son sugerencias de un tema no resuelto en la literatura (no hay estudios fase III, si bien hubo alguno, pero es pequeño) tratando de colaborar con la toma de decisiones.

Recientemente en un plan de consensos nacionales (participó la Sociedad de Mastología y la de Radioterapia) se firmó un consenso acerca de secuencia radioterapia-quimioterapia. Lo que expuse es un poco más detallado que lo alcanzado en el consenso; pensamos que tal vez en unos meses vamos a tener que hacerle un ajuste. Como es un tema no resuelto en la literatura, éstas son sugerencias tratando de colaborar con la toma de decisiones. Queda a criterio de los profesionales afines al tema, utilizar estas pautas de secuencia radioterapia-quimioterapia; pero esas decisiones deben ser tomadas en el marco de un enfoque multidisciplinario. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y cada paciente es única. No hay un único talle para todas las pacientes, debemos evaluar cada caso en forma individual.

Muchas gracias.