

## SECUENCIA DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO Y LA RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA AXILA NEGATIVA

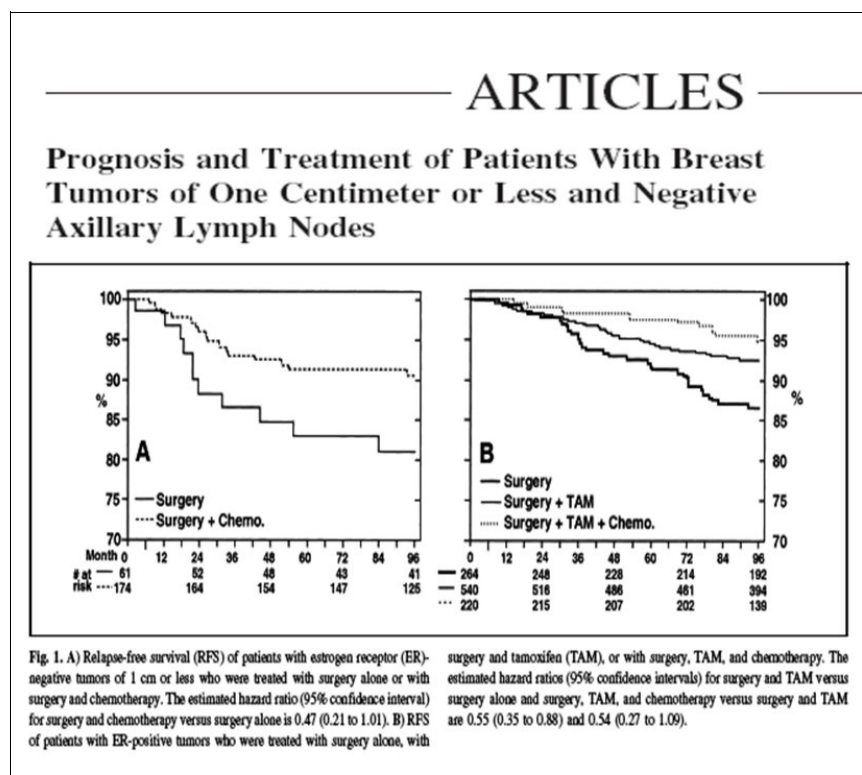
Adrián Nervo \*

Voy a tratar de resumir brevemente el argumento de por qué usar quimioterapia antes de radioterapia, en algunas pacientes axila negativa.

Todos sabemos que el TNM se erigió, desde hace mucho tiempo, como el principal factor de pronóstico de recurrencia en cáncer de mama; y sabemos que a pesar de no tener compromiso

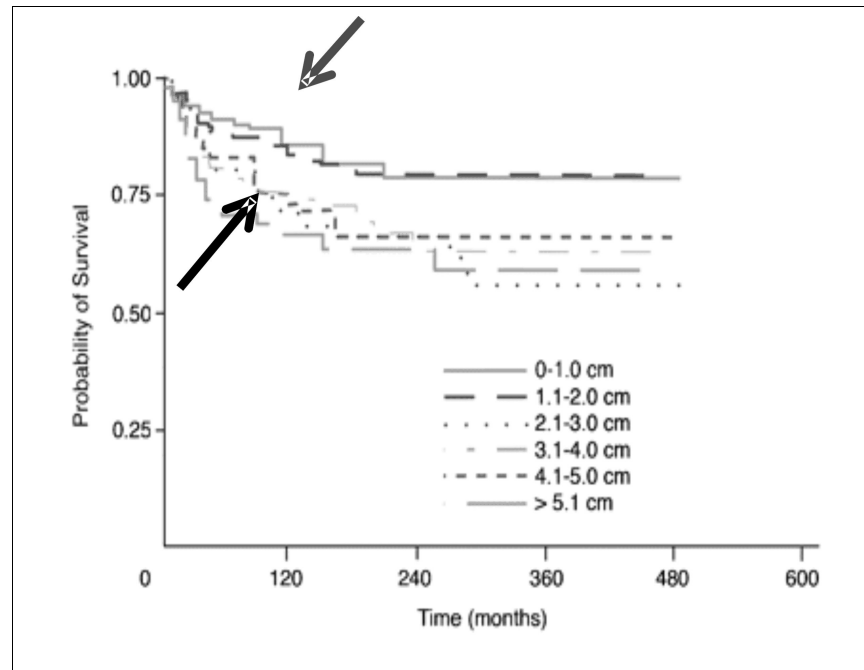
ganglionar, 20% de las pacientes con axila negativa van a recaer a lo largo del tiempo. Es entonces cuando uno entra a considerar los otros factores, que pueden ser la causa de recaída de estas pacientes.

El 30% de las pacientes con axila negativa van a morir de cáncer de mama en su evolución. El dilema es a quiénes tratar y cómo trata-



Cuadro 1

\* Instituto Médico Alexander Fleming.



Cuadro 2

ras, cuando uno hace el diagnóstico de un cáncer de mama axila negativa. La significación clínica es que el compromiso axilar es el principal factor de pronóstico en cáncer de mama y esto sigue siendo así a lo largo de los años. Pero actualmente es sólo un elemento más a tener en cuenta en la decisión de indicar quimioterapia adyuvante. Está claro que las pacientes con axila positiva van a quimioterapia adyuvante, excepto algún subgrupo contemplado por Saint Gallen con muy buen pronóstico, con receptores hormonales positivos, que podrían beneficiarse más de la hormonoterapia o igual que con la quimioterapia. Realmente el dilema es la axila negativa y es ahí donde entran a jugar los otros factores de pronóstico; y éstos son los factores biológicos (fundamentalmente receptores hormonales y HER2) y los factores moleculares (la clasificación molecular y el perfil genómico).

Es así que el riesgo depende del estadio y de la naturaleza intrínseca de la enfermedad, porque tenemos tumores tal vez grandes pero con un comportamiento biológico indolente y tumo-

res chicos, pero con un comportamiento agresivo.

En el Cuadro 1 se muestra el seguimiento y la evolución de pacientes con axila negativa con tamaño chico, en las cuales a veces se duda de indicar quimioterapia. Se puede apreciar que realmente la indicación de quimioterapia a la cirugía suma beneficios. Esto está prácticamente establecido en las pacientes que tienen receptores hormonales negativos.

En el Cuadro 2 se observa la influencia del tamaño, a pesar de todos los otros factores en la parte de axila negativa, que son tumores que igualmente tienden a recaer. Entonces, el estatus axilar y el tamaño tumoral son sólo algunos elementos más, al momento en la decisión terapéutica. Como dijimos, ésta es una enfermedad heterogénea y cada paciente es única y exclusiva en su evolución.

Ante la presencia de una axila negativa, la secuencia del tratamiento adyuvante puede ser: radioterapia seguida de quimioterapia; quimioterapia seguida de radioterapia; o quimioterapia

Tiempo de iniciación de QT			
Autor	QT temprana	QT demorada	SLE
Pronzato	<35 d: 116	>35 d: 113	88 vs 69 %
Brooks	<28 d: 48	>28 d: 37	85 vs 69 %
Lohrisch	<4 w: 993 >4 <8w: 1272	>8<12w: 217 >12<24w:112	65 vs 54% 51 vs 40%
Colleoni	<21 d:599	>21d: 1189	51 vs 42 60 vs 34%

Cuadro 3

concurrente con radioterapia. Uno se verá, tal vez, en el dilema de evaluar los factores de pronóstico para decidir cuál es el tratamiento de elección a iniciar.

Cuando se evalúan las series de tiempo de iniciación de la quimioterapia, se puede ver que hay series muy antiguas que evalúan el comienzo de la quimioterapia en forma temprana, (desde menos de las 4 semanas) a quimioterapia demorada o diferida. Se observa que la sobrevida libre de enfermedad es claramente mejor en las pacientes que empiezan tempranamente el tratamiento adyuvante (Cuadro 3).

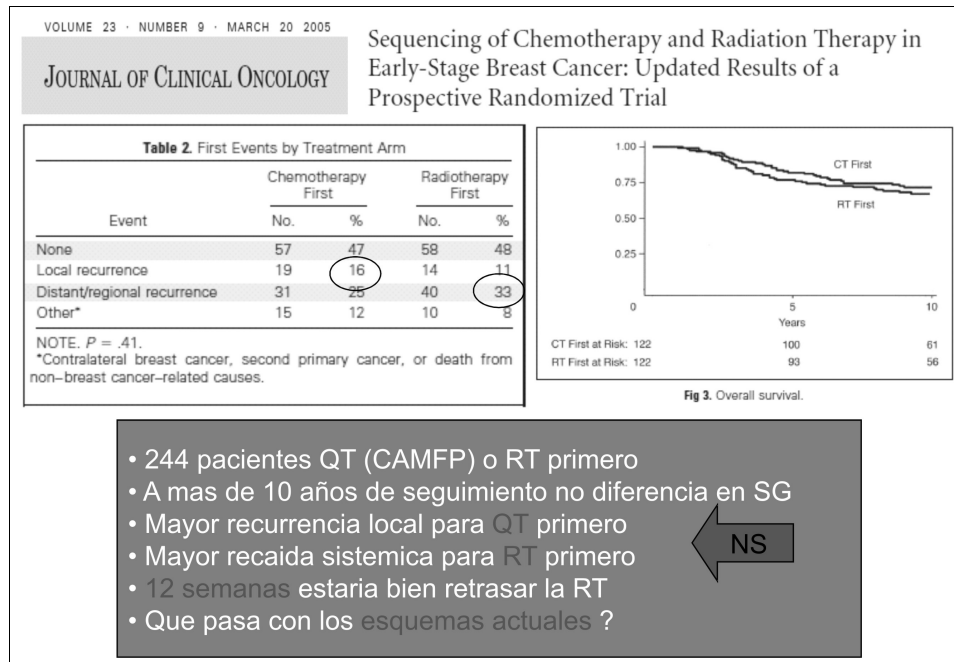
En el Cuadro 4 se observa un importante estudio que no muestra diferencias en cuanto a realizar la radioterapia primero o la quimioterapia primero. En cuanto a la recurrencia local, el beneficio para la radioterapia primero y referido a la recurrencia sistémica, beneficio para la quimioterapia; sin embargo, ninguna de estas cifras fue estadísticamente significativa.

Ellos concluyeron que en 12 semanas estaría bien retrasar la radioterapia. No obstante, uno tiene que ver que son esquemas realmente arcaicos de quimioterapia. Los esquemas actuales prolongan mucho más el tiempo de quimioterapia que los esquemas que se utilizaban hace 20 años atrás.

Otro estudio evaluó el uso temprano de la quimioterapia adyuvante y se observó un beneficio en las mujeres con cáncer de mama axila negativa y axila positiva, en tumores que no expresan receptores hormonales. En realidad fue un estudio retrospectivo donde eran todas axila positiva premenopáusicas y había un subgrupo pequeño de axila negativa de alto riesgo. Se vio que el comienzo temprano de la quimioterapia era mucho más beneficioso en las pacientes con receptores negativos; algo menos en los receptores intermedios y que en los receptores positivos no era demasiado importante la significación estadística.

En un modelo de regresión de Cox, se puede apreciar que si bien se benefician las pacientes con el comienzo de la quimioterapia antes de los 21 días, el mayor beneficio lo obtienen aquellas pacientes que tienen receptores hormonales negativos.

En otro estudio se habla del impacto de la sobrevida según el tiempo que uno utilice la quimioterapia a partir de la fecha quirúrgica. Fue un estudio con un número importante de pacientes que lleva más de 10 años de seguimiento. Casi 40% de las pacientes eran axila negativa, 40% tenían receptores negativos. Hicieron un esquema basado en antraciclinas, no incor-



Cuadro 4

poraron taxanos, con lo cual, también es bastante controvertido el análisis en la actualidad.

Cuando se evaluaron los tiempos de seguimiento en las cuatro ramas de pacientes (aquellas que la empezaban entre las 0 y 4 semanas, entre las 4 y 8 semanas, entre 8 y 12 semanas, y entre 12 y 24 semanas), claramente el beneficio fue mayor para las que lo empezaban tempranamente. Este estudio concluyó que cuanto antes se empieza la quimioterapia en pacientes con axila positiva o negativa de alto riesgo, es mejor; no deberían excederse las 12 semanas.

CMF en combinación con radioterapia es factible, tanto en forma secuencial como en forma concurrente. La toxicidad es mínima y no hay alteración en el beneficio establecido con relación a la sobrevida libre de enfermedad ni sobrevida global.

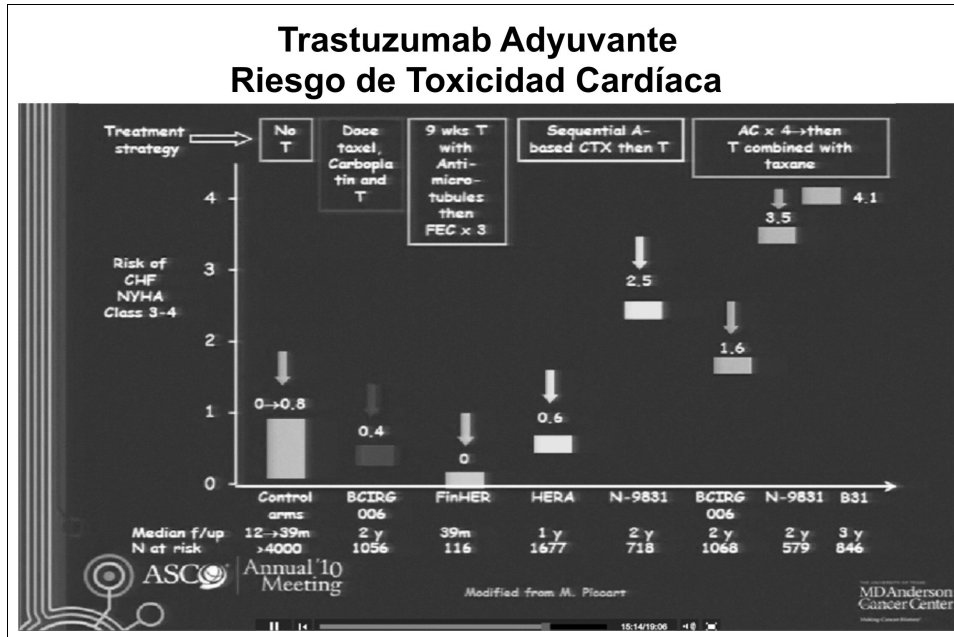
Las antraciclinas, alta incidencia de dermatitis severa, esofagitis, riesgo incrementado de cardiotoxicidad. Ver los riesgos de cardiotoxicidad donde el impacto en la función sistólica al administrar concurrentemente antraciclinas con

radioterapia oscila en un 9%. No está recomendada en el tratamiento adyuvante en forma concurrente, las antraciclinas con la radioterapia.

Los taxanos en combinación con radioterapia requieren atención, fundamentalmente en cuanto a la toxicidad dérmica y a la toxicidad pulmonar. Si bien las series publican incidencias que van del 15% al 30%, la mayoría son asintomáticas. Eventualmente se cursan con una simple tos, pero cuando son severas se resuelven también con corticoides.

Debido a la limitada información disponible y la alta probabilidad de efectos tóxicos, la radioterapia debería ser administrada en forma secuencial con las antraciclinas y los taxanos, ya que la administración concurrente es aún un área de debate.

En el Cuadro 5 los índices de cardiotoxicidad están vinculados fundamentalmente al esquema de drogas utilizadas. Los valores van del 4% cuando se combinan antraciclinas y taxanos a un bajo número de toxicidad (0,4%) cuando se combina el esquema de TCH que incorpora



Cuadro 5

carboplatino y docetaxel y se suprimen las antraciclinas del tratamiento de cáncer de mama adyuvante.

Resumiendo, el tratamiento adyuvante axila negativa:

- Receptores hormonales positivos y HER2 positivo, quimioterapia primero.
- Receptores negativos y HER2 positivo, quimioterapia primero, deben sumar trastuzumab.
- Receptores negativos, HER2 negativo, triple negativo, un subgrupo de mal pronóstico con lo cual, quimioterapia primero.

Queda el debate de los tumores menores de 1 cm. El interrogante es tal vez si las pacientes

con receptores positivos, altamente positivos y HER2 positivos podrían no necesitar quimioterapia y se podría iniciar radioterapia después del tratamiento definitivo quirúrgico.

En realidad, se debería evaluar junto a esto el tamaño, el grado histológico, el Ki67 y otras variables. Tal vez sería de utilidad si tuviéramos los test genéticos, que probablemente en el futuro contemos con ellos; por ahora nos valemos a veces del Ki67 como factor de pronóstico proliferativo.

Lo importante siempre es trabajar en equipo. Mastólogo, radioterapeuta y oncólogo, deben consensuar el tratamiento adyuvante de la mujer con cáncer de mama.

Muchas gracias.