

**Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades
Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas**

CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES SOBRE CÁNCER DE MAMA: SECUENCIA DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

-Noviembre de 2010 -

Instituciones Participantes:

**Asociación Médica Argentina
Sociedad Argentina de Mastología
Sociedad Argentina de Patología
Sociedad Argentina de Radiología
Sociedad Argentina de Cancerología
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Asociación Argentina de Oncología Clínica
Asociación Argentina de Ginecología Oncológica
Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia**

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, ante la iniciativa de la Sociedad Argentina de Mastología, las entidades autoras, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas y del Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por los profesionales que se encuentran involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Mama.

Las Instituciones autoras se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, Institutos Nacionales, PAMI, Provinciales, Municipales, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.



INTRODUCCION

La integración óptima entre tratamientos sistémicos y radioterapia en pacientes con cáncer de mama continúa siendo motivo de controversia. Ambas terapéuticas reducen el riesgo de recurrencia y el riesgo de muerte por cáncer de mama (1-3). Si estos tratamientos son utilizados en forma secuencial se postula que podría reducirse la efectividad del que sea utilizado en un segundo tiempo.

La evidencia del análisis de tres ensayos randomizados incluidos en el informe Cochrane (4-7) sugiere que los diferentes métodos de secuencia de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) no impresionan impactar en la supervivencia o la recurrencia, si la radioterapia comienza dentro de los 7 meses posteriores a la cirugía (8).

Sin embargo, alerta sobre la importancia de tomar ciertos puntos en consideración

- Los tratamientos incluidos en los ensayos fueron llevados a cabo hace una década como promedio y los **regímenes de QT** podrían no ser considerados óptimos en la actualidad.
- Los procedimientos quirúrgicos citados en dichos ensayos hoy podrían ser considerados inaceptables. Los **márgenes positivos** son un factor independiente de recurrencia local y pacientes con estas características fueron incluidas en el estudio de RT seguida de QT vs QT seguida de RT (5). La práctica estándar actual debe asegurar márgenes negativos antes del inicio de RT.
- El **tiempo de seguimiento** de estos ensayos es apropiado para detectar diferencia en recurrencia local, pero no es suficiente para detectar los efectos en la mortalidad por cáncer de mama. La recurrencia local en carcinoma de mama con cirugía conservadora, alcanza un pico a los dos años y luego continúa con un 1% anual a lo largo de dos décadas. En cambio, la recaídas a distancia y las muertes relacionadas con cáncer de mama toman más tiempo en presentarse, por lo que es posible que el seguimiento de estos ensayos no sea suficiente para determinar la incidencia de las diferentes secuencias.

A estas advertencias del informe Cochrane podemos agregar que se dispone actualmente de **técnicas modernas de RT** que disminuyen la toxicidad de dicho tratamiento (RT tridimensional conformada, RT de Intensidad Modulada –IMRT-).

En cuanto a la administración de QT concurrente con RT, la combinación con esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) no parece afectar objetivamente el índice de complicaciones o los resultados estéticos agudos o tardíos (7, 9, 10) aunque este esquema ha sido en general reemplazado por otros que incluyen antraciclinas y taxanos. Hay evidencia de que la RT concurrente con antraciclinas está asociada a mayor toxicidad dérmica de alto grado, cardiotoxicidad y a mayor frecuencia de hospitalización por lo que ha sido considerada inaceptable (11,12).

Finalmente, algunos autores sostienen que es factible el uso concurrente de taxanos (paclitaxel o docetaxel) sin reducción de dosis y RT. La administración de taxanos con tratamiento radiante muestra aceptable toxicidad, pese a informes de neumonitis y plexopatía braquial. Algunos autores han informado altos índices de neumonitis, hasta 14% cuando se irradia sólo el volumen mamario, alcanzando porcentajes mayores cuando se irradian áreas ganglionares, por lo que excluyen absolutamente la modalidad concurrente con taxanos (13-15). La toxicidad dérmica es más pronunciada con docetaxel.

Hay pocas referencias bibliográficas referidas al estudio de la asociación de tratamientos hormonales con radioterapia y al efecto discutido que provocaría en cuanto a fibrosis cutánea y pulmonar. Distintos estudios clínicos que asociaron tratamiento radiante y hormonal (ATAC, FEMTA/BIG) no especificaron la secuencia o concurrencia de ambos tratamientos. Otros, como el estudio TEAM, hacen referencia al empleo de hormonoterapia luego de completar la radioterapia **(16)**. En varios estudios no se demostraron diferencias estadísticas significativas en control local, ni a distancia, ni en sobrevida con modalidad secuencial o concurrente de hormono y radioterapia **(17-19)**.

La inclusión de trastuzumab en los protocolos de radioquimioterapia, evitando su administración concurrente con antraciclinas, no incrementa la toxicidad propia de la radioterapia o de los tratamientos sistémicos. La administración concurrente de trastuzumab y radioterapia sobre cadena mamaria interna estaría contraindicada **(20, 21)**.

CONCLUSIONES

No hay ensayos con suficiente tiempo de seguimiento que permitan evaluar el impacto de la demora de la QT basada en antraciclinas, en términos de sobrevida en pacientes con cáncer de mama. En base a la evidencia disponible en el momento actual se sugiere que:

- 1- Cuando estuviera indicada, se de prioridad al comienzo de QT con antraciclinas, sobre la RT.**
- 2- Que la RT se inicie antes de los 7 meses de la cirugía.**
- 3- Que la RT concurrente con taxanos se administre con precaución o no se lleve a cabo debido al riesgo incrementado de neumonitis.**
- 4- Que la hormonoterapia, cuando esté indicada, se administre luego de QT.**
- 5- Que la hormonoterapia, cuando esté indicada, se administre simultáneamente o en forma secuencial con la RT.**
- 6- Que el trastuzumab, cuando esté indicado, se administre simultáneamente con la RT, excepto en el caso en que se irradie la cadena mamaria.**

REFERENCIAS

- 1) Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
- 2) Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- 3) Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:116-126
- 4) Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009 The Cochrane Collaboration.

- 5) Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(9):1934-40.
- 6) Calais G. Radiation and concomitant chemotherapy after surgery for breast cancer. *Cancer/Radiothérapie* 2004;8:39-47.
- 7) Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. A phase III randomised study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1):161-7.
- 8) Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26: 23–35.
- 9) Dubey A, Recht A, Come SA, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 45:877-884.
- 10) Han S, Kim J, Sohn, S et al. Feasibility of concurrent adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery in early breast cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95:45-50.
- 11) Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early breast cancer. *N Engl J Med* 1996, 334:1356-1361.
- 12) Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 35: 661-668.
- 13) Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, Roche M, Powell SN: Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1806-1811.
- 14) Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for stage II or III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 64(2): 496-504.
- 15) Bellon JR, Lindsley KL, Ellis GK, et al. Concurrent radiation therapy and paclitaxel or docetaxel chemotherapy in high-risk breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48(2):393-397.
- 16) Azria D, Lemanski C, Zouhair A, et al. Adjuvant treatment of breast cancer by concomitant hormonotherapy and radiotherapy: state of the art. *Cancer Radiother.* 2004 Jun;8(3):188-96. Review.
- 17) Ahn PH, Vu HT, Lannin D, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005, 23: 17-23.
- 18) Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, etc al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23: 24-29.
- 19) Harris EER, Christensen VJ, Hwang WT, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005, 23: 11-16.
- 20) Caussa L, Kirova YM, Gault N, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: A single-institution study. *Eur J Cancer*, 2010: In Press. [Epub ahead of print].
- 21) Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III trial N9831. *J Clin Oncol* 2009; 27:2638-44.

