



TERAPIA NEOADYUVANTE

Ignacio Tusquets Trías de Bes

Servicio de Oncología Médica
Hospital del Mar. Barcelona

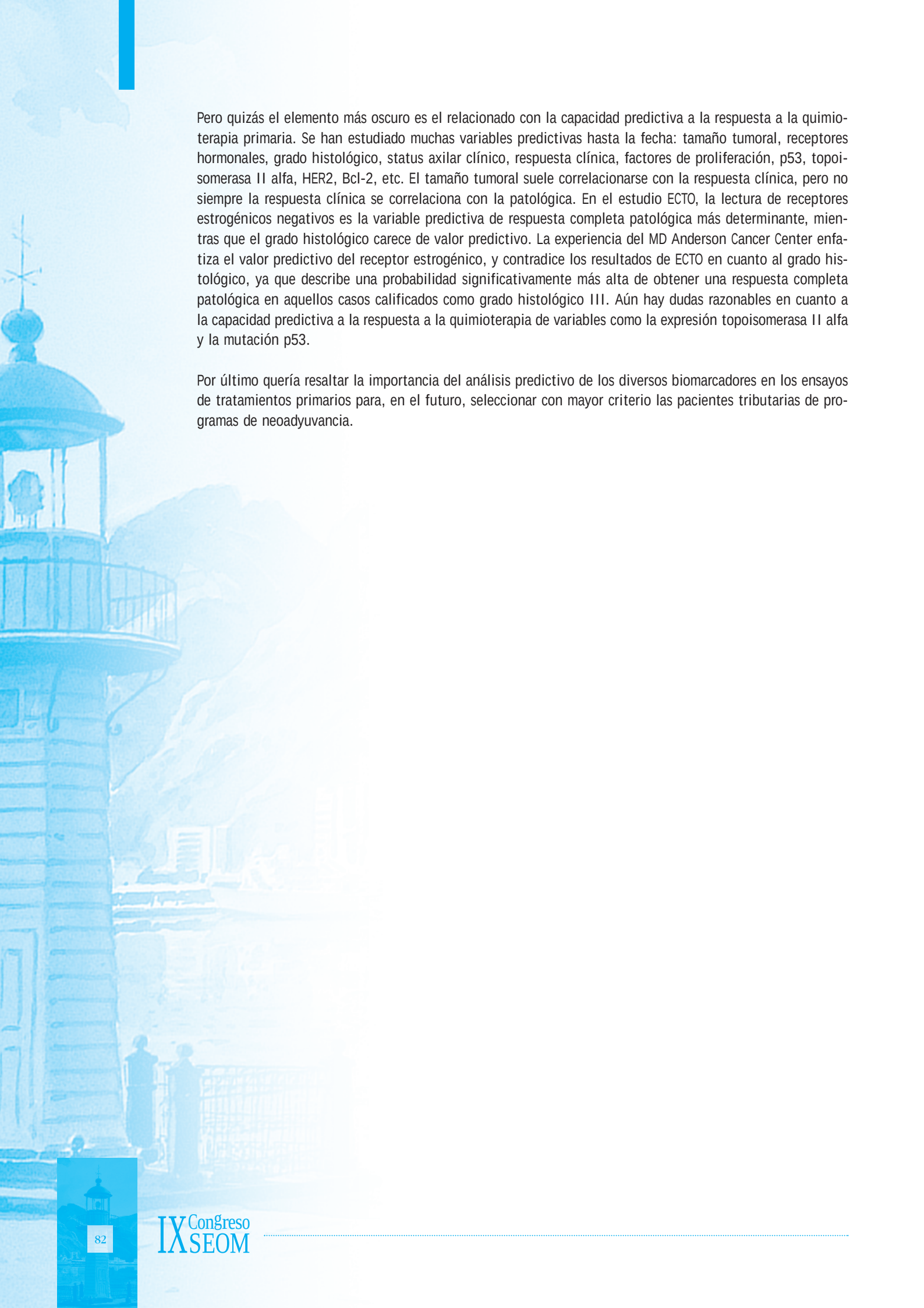
La quimioterapia neoadyuvante se orientó inicialmente en casos diagnosticados de cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), perfil de pacientes con mal pronóstico, donde la aplicación de tratamientos locales había demostrado una eficacia muy limitada. La introducción de la quimioterapia primaria significó una mejora sustancial en los resultados de estas pacientes, especialmente en los casos de cáncer inflamatorio, donde las tasas de supervivencia a 5 años eran inferiores al 4% con tratamientos locales y aumentaban a un 20-70% con tratamiento multidisciplinario.

Esta consolidada experiencia de la quimioterapia neoadyuvante sobre el CMLA que partía de principios de los años 80, ha evolucionado a lo largo de la década de los 90 ampliando su indicación hacia los tumores operables. Actualmente disponemos de mucha información clínica, procedente de potentes estudios aleatorizados, que nos permite situar este procedimiento terapéutico como una práctica habitual en el escenario multidisciplinar del tratamiento del cáncer de mama inicial.

Las conclusiones más significadas de los estudios aleatorizados de quimioterapia primaria vs quimioterapia adyuvante, podrían resumirse en unos pocos puntos: obtención de una alta tasa de respuestas clínicas, una baja tasa de respuestas completas patológicas, un efecto favorecedor de la indicación de tratamiento conservador, una tendencia a la infraestadificación (basada en una reducción de la probabilidad de afectación ganglionar axilar), y no compromete la supervivencia global. Hay otros aspectos también destacables: la quimioterapia primaria ofrece la posibilidad de analizar la sensibilidad *in vivo* del programa escogido, y permite estudiar factores predictivos de la respuesta. Sin embargo es una técnica con ciertas limitaciones como el riesgo de progresión, también de inducción de resistencias, dificulta la estadificación y también la práctica de la técnica del ganglio centinela.

Hay varias cuestiones que son aún sujeto de discusión: ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta significativos?; ¿hay suficiente información predictiva actualmente para poder escoger un esquema concreto de tratamiento?; ¿puede perderse información pronóstica en cuanto a las variables que normalmente se usan en la elección de los programas complementarios?; ¿corremos riesgo de sobretratar algún subgrupo de pacientes?

La mayoría de los ensayos de tratamiento preoperatorio han intentado correlacionar respuesta con evolución pronóstica, pero hay algunas limitaciones en esa información. En primer lugar la dificultad de realizar una evaluación de respuesta clínica útil, que se correlacione con la respuesta patológica, ya que la única variable con inconfundible peso pronóstico parece ser la respuesta completa patológica. Y en segundo lugar la dificultad en calificar y clasificar todo lo que no es respuesta completa patológica, en aras a determinar, de la forma más precisa posible, la quimiosensibilidad al esquema quimioterápico utilizado. Durante la década de los noventa se han descrito hasta 6 sistemas diferentes de gradación de la respuesta patológica (Chevalier 1993, Millar 1994, Sataloff 1995, Honkoop 1998, Fisher 1998, Querer 1999), todos ellos diferentes, la mayoría de ellos basados en variables cualitativas, y con una pretendida confirmación de su significado pronóstico.



Pero quizás el elemento más oscuro es el relacionado con la capacidad predictiva a la respuesta a la quimioterapia primaria. Se han estudiado muchas variables predictivas hasta la fecha: tamaño tumoral, receptores hormonales, grado histológico, status axilar clínico, respuesta clínica, factores de proliferación, p53, topoisomerasa II alfa, HER2, Bcl-2, etc. El tamaño tumoral suele correlacionarse con la respuesta clínica, pero no siempre la respuesta clínica se correlaciona con la patológica. En el estudio ECTO, la lectura de receptores estrogénicos negativos es la variable predictiva de respuesta completa patológica más determinante, mientras que el grado histológico carece de valor predictivo. La experiencia del MD Anderson Cancer Center enfatiza el valor predictivo del receptor estrogénico, y contradice los resultados de ECTO en cuanto al grado histológico, ya que describe una probabilidad significativamente más alta de obtener una respuesta completa patológica en aquellos casos calificados como grado histológico III. Aún hay dudas razonables en cuanto a la capacidad predictiva a la respuesta a la quimioterapia de variables como la expresión topoisomerasa II alfa y la mutación p53.

Por último quería resaltar la importancia del análisis predictivo de los diversos biomarcadores en los ensayos de tratamientos primarios para, en el futuro, seleccionar con mayor criterio las pacientes tributarias de programas de neoadyuvancia.