

# Impacto clínico en el retraso del inicio de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama

M. Nasello<sup>1</sup>, C. Alvarez<sup>2</sup>,  
S. Barchuk<sup>3</sup>, B. Bustos<sup>4</sup>,  
A. Di Sibio<sup>5</sup>, D. Fusari<sup>6</sup>,  
G. Pizarro<sup>3</sup>, M. Yoshida<sup>3</sup>,  
A. Nuñez de Pierro<sup>7</sup>,  
P. Rodriguez<sup>8</sup>

## RESUMEN

### Introducción

El tiempo óptimo transcurrido entre la cirugía primaria del cáncer de mama y el inicio de la quimioterapia (TAQ) es un tema de debate. En el presente trabajo evaluamos la asociación entre el TAQ y su posible impacto en la supervivencia.

### Material y método

Fueron incluidas pacientes de nuestra institución con diagnóstico de cáncer de mama estadio I- III que hayan realizado quimioterapia adyuvante en el período 2007-2019. Las pacientes fueron categorizadas en dos grupos de acuerdo al TAQ:  $\leq 60$  y  $> 60$  días. Los indicadores de supervivencia fueron calculados y comparados de acuerdo al TAQ.

### Resultado

No se observaron diferencias en las tasas de incidencia de recidiva local, enfermedad a distancia y supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre ambos grupos. La supervivencia libre de recurrencia local (SLRL) a 5 años fue de 95,95% y 92,54% para el grupo TAQ  $\leq 60$  vs  $> 60$  días, respectivamente, con un valor de  $p = 0,110$ . La supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) a 5 años fue de 85,99% y 84,14% para el grupo  $\leq 60$  vs  $> 60$  días, respectivamente,  $p = 0,8342$ . La

1 Instructora de Residentes. Unidad de Mastología Hospital Fernández

2 Residente Mastología. Unidad de Mastología Hospital Fernández

3 Médico de planta. Unidad de Mastología Hospital Fernández

4 Jefe de Servicio Oncología. Hospital Fernández

5 Médico de planta. Hospital Argerich

6 Ex Jefe de Sección Patología Mamaria. Unidad de Mastología Hospital Fernández

7 Consultor Honorario. Unidad de Mastología Hospital Fernández

8 Jefe de Sección Patología Mamaria. Unidad de Mastología Hospital Fernández

SLE a 5 años fue de 82,02% y 78,59% para el grupo TAQ  $\leq 60$  vs  $> 60$  días, respectivamente,  $p = 0,7355$ . Se realizó un sub-análisis con los escenarios de mayor riesgo: edad  $\leq 40$  años, premenopausia, grado histológico alto, invasión linfo-vascular (ILV), receptores hormonales negativos, Her2/neu sobre-expresado, tamaño tumoral  $> 2$  cm y alta carga de enfermedad axilar (pN2-3); no observándose diferencias estadísticamente significativas para SLRL, SLED ni SLE.

## Conclusión

El efecto de la demora en el TAQ fue evaluado en múltiples estudios retrospectivos con resultados contradictorios. En nuestro trabajo no hemos podido observar que exista una asociación entre el tiempo de inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  y  $> 60$  días) y los indicadores de supervivencia seleccionados (SLRL, SLED, SLE).

## Palabras Clave

Cáncer de mama, quimioterapia adyuvante, pronóstico, demora

## ABSTRACT

### Introduction

For patients with breast cancer the optimal time to initiation of adjuvant chemotherapy after definitive surgery is unknown. We evaluated the association between time to chemotherapy (TTC) and its possible impact on survival.

### Materials and method

Patients from our institution with a diagnosis of stage I-III breast cancer who had undergone adjuvant chemotherapy in the period 2007-2019 were included. The patients were categorized into two groups according to the TTC:  $\leq 60$  and  $> 60$  days. Survival indicators were calculated and compared according to the TTC.

### Results

No differences were observed in the incidence rates of local recurrence, distant disease, and disease-free survival (DFS) between both groups. The 5-year local recurrence-free survival (SLRL) was 95.95% and 92.54% for the TAQ  $\leq 60$  vs  $> 60$  days group, respectively, with a  $p$  value = 0.110. The 5-year distant disease-free survival (DFS) was

85.99% and 84.14% for the  $\leq 60$  vs  $> 60$  days group, respectively,  $p=0.8342$ . The 5-year DFS was 82.02% and 78.59% for the TAQ  $\leq 60$  vs  $> 60$  days group, respectively,  $p=0.7355$ . A sub-analysis was performed with the highest risk scenarios: age  $\leq 40$  years, premenopause, high histological grade, lymphovascular invasion (LIV), negative hormone receptors, overexpressed Her2/neu, tumor size  $> 2$  cm and discharge load of axillary disease (pN2-3); no statistically significant differences were observed for SLRL, SLED or SLE.

## Conclusion

The effect of delay on the TAQ was evaluated in multiple retrospective studies with conflicting results. In our work we have not been able to observe that there is an association between the time of initiation of chemotherapy ( $\leq 60$  and  $> 60$  days) and the selected survival indicators (SLRL, SLED, SLE).

## Key words

breast cancer, adjuvant chemotherapy, timing, prognosis, delay

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea y ciertos subtipos como el triple negativo (CMTN) y el Her2/neu sobre-expresado están asociados a un mayor riesgo de recurrencia, y un mayor beneficio de la quimioterapia (QT).

Numerosos meta-análisis han demostrado que la QT adyuvante disminuye hasta un 30-40% el riesgo de muerte por cáncer de mama.<sup>1</sup> Ciertos estudios han definido el TAQ óptimo de manera arbitraria, y aunque para la mayoría de las pacientes este tiempo promedia las "semanas", no está claro si el retraso en el inicio de la QT está asociado a resultados adversos.<sup>2</sup>

Un estudio retrospectivo del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM, El Álamo I y II) que incluyó 2782 pacientes, concluye que el TAQ óptimo en estadios iniciales de CM es desconocido, y en el mismo no se han encontrado diferencias en los indicadores de supervivencia para los distintos grupos estudiados.<sup>3</sup>

Según las guías "National Initiative for Cancer Care Quality" (NICCCQ) elaboradas por ASCO/ NCCN, el período de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la QT aceptado es de 120 días para mujeres menores de 70 años con CM con receptores hormonales negativos.<sup>4</sup>

Realizamos este estudio retrospectivo utilizando la base de datos de nuestra institución para obtener información actual en este campo

y dilucidar si existe asociación entre el TAQ y los indicadores de supervivencia utilizados.

El objetivo primario de este trabajo fue determinar si el tiempo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  días) es un factor pronóstico independiente para SLRL, SLED y SLE en pacientes diagnosticadas con CM estadios I a III.

El objetivo secundario fue evaluar el impacto del TAQ en subgrupos con características clínico-patológicas más desfavorables: edad  $\leq 40$  años, premenopausia, grado histológico alto, ILV, receptores hormonales negativos, Her2/neu sobre-expresado, tamaño tumoral  $> 2$  cm y alta carga de enfermedad axilar (pN2-3).

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes con cáncer de mama estadios I a III, tratadas con cirugía y quimioterapia adyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital J. A. Fernández, en el período comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2019. Se obtuvieron los datos clínicos del registro de cáncer de mama institucional; las historias clínicas fueron seleccionadas en forma consecutiva. Se excluyeron pacientes con tumores bilaterales y aquellas que realizaron neoadyuvancia, pacientes embarazadas, hombres y CM inflamatorio.

Un total de 1581 pacientes con CM recibieron tratamiento quirúrgico durante el período estudiado. Fueron excluidas del estudio 634 pacientes que no recibieron QT adyuvante, 116 sin datos de fecha de inicio de QT exacta, 98 pacientes que presentaban CM bilateral, 355 que realizaron quimioterapia neoadyuvante, 10 embarazadas, 1 hombre y 2 CM inflamatorio. De esa forma, la muestra quedó conformada por 365 mujeres que recibieron cirugía y quimioterapia adyuvante.

Se describió y analizó el perfil clínico, anatómo-patológico, de tratamiento y de recurrencia asociado a ellos. Las variables en estudio fueron: edad (dicotomizada  $\leq 40$  vs.  $> 40$  años como factor de riesgo), estatus menopáusico definido de acuerdo a las guías NCCN para CM<sup>5</sup>, tratamiento quirúrgico categorizado como “mastectomía” y “cirugía conservadora”, grado histológico categorizado en alto grado vs. bajo/intermedio grado (clasificación de Nottingham)<sup>6</sup>, receptores hormonales de Estrógeno y de Progesterona (Guía ASCO/CAP 2010), expresión de Her-2 neu (Guía ASCO/CAP 2010), invasión linfo-vascular (ILV)<sup>7,8</sup>, pT y pN según la clasificación la pTNM de la AJCC/UICC, 8<sup>a</sup> versión<sup>9</sup>, pT fue dicotomizado en tumores  $\leq 2$  cm vs.  $> 2$  cm y pN fue dicotomizado en pN0-1 vs. pN2-3.

Además se evaluó el tiempo desde la cirugía hasta el inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  días) y se registraron los esquemas de drogas utilizadas: AC (doxorubicina- ciclofosfamida), AC+T (paclitaxel), CMF (ciclofosfamida- metotraxato-5 fluoruracilo), otras. Se evaluaron los eventos de supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia libre de recurrencia local (SLRL) y supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED). La SLE fue medida en meses desde el día en el cual se realizó la cirugía hasta el día en el cual se realizó el diagnóstico de recidiva loco-regional, a distancia, o muerte. En el caso de las pacientes que no presentaron recidiva de la enfermedad, la SLE fue medida hasta el día de la última consulta registrada en la historia clínica. Al analizar SLE se consideró enfermedad a la presencia de una recidiva loco-regional o recidiva a distancia, (categorizada en SI/NO). La SLR y SLED fueron medidas y definidas de acuerdo a los mismos conceptos que la SLE pero para los eventos recurrencia local y enfermedad a distancia.

Se consideró recidiva local a un nuevo evento de cáncer de mama en la mama homolateral tratada (luego del tratamiento quirúrgico conservador); o en la pared torácica homolateral, incluida la piel (luego de una mastectomía). Se consideró recidiva regional a la reaparición del cáncer en los ganglios linfáticos homolaterales axilares, supraclaviculares, infraclaviculares, o mamarios internos. Se definió, en los casos de recidiva loco-regional, que el cáncer ha reaparecido si se ha realizado dicho diagnóstico a través de un estudio histológico. Se consideró metástasis a la recurrencia del cáncer en órganos distintos a los definidos en los párrafos anteriores. Se definió, en los casos de recidiva a distancia, que el cáncer ha recurrido si se ha confirmado dicho diagnóstico mediante un estudio citológico o histológico; o mediante estudios de imágenes alta y suficientemente sugestivos de recidiva a distancia según la consideración del equipo médico tratante, basada en guías internacionales de diagnóstico y tratamiento del CM.

El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata 14.0. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon o chi cuadrado según correspondiera. Para analizar si el tiempo desde la cirugía hasta el inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  días) fue un factor de riesgo independiente para los eventos en estudio se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox informando los riesgos relativos como hazard ratio (HR). Además se realizaron diferentes subanálisis en escenarios de mayor riesgo: edad  $\leq 40$  años, premenopausia, grado histológico alto, presencia de invasión linfo-vascular, receptores hormonales negativos, Her-2/neu sobre-expresado, pT $>2$ cm y pN2-3. Las probabilidades de padecer el evento de inte-

rés en función del tiempo fueron analizadas mediante el método de Kaplan-Meier (KM) y el test de log-rank. Se informaron los IC95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADO

### Características clínicas, anátomo-patológicas y de tratamiento

Se encontraron 365 pacientes con carcinoma invasor de mama en estadio I, II o III, quienes recibieron tratamiento primario quirúrgico, de las cuales 152 iniciaron el tratamiento adyuvante con quimioterapia dentro de los 60 días posteriores a la cirugía (41,64%; IC95%=36,53-46,88) y 213 lo hicieron más allá de los 60 días (58,36%; IC95%=53,11-63,46%). La mediana de seguimiento fue 47 meses (RIC 25-75 meses). En la Tabla 1 se observan las características de las pacientes de acuerdo al tiempo de inicio de la quimioterapia.

Tabla 1. Características clínicas, anátomo-patológicas y del tratamiento de la muestra.

	TODAS	≤60días	>60días	
	N= 365	N= 152	N= 213	p
<b>EDAD</b>				
Mediana	54 ± 11,4	52,5 ± 11,5	55 ± 11,2	0,042
<b>ESTATUS MENSTRUAL</b>				
Pre menopáusica	151 (41,4%)	75 (49,3%)	76 (35,7%)	0,009
Post menopáusica	214 (58,6%)	77 (50,7%)	137 (64,3%)	
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>				0,677
≤20 mm	118 (32,3%)	53 (34,9%)	65 (30,5%)	
>20 mm	246 (67,4%)	99 (65,1%)	147 (69%)	
desconocido	1 (0,3%)	0	1 (0,5%)	
<b>ESTATUS GANGLIONAR</b>				0,777
N0	129 (35,3%)	51 (33,5%)	78 (36,6%)	
N1	135 (37%)	61 (40,1%)	74 (34,8%)	
N2-N3	96 (26,3%)	39 (25,7%)	58 (27,2%)	
desconocido	5 (1,4%)	1 (0,7%)	3 (1,4%)	
<b>INMUNOFENOTIPO</b>				0,149
RH+ Her2 negativo	228 (62,5%)	99 (65,1%)	126 (59,1%)	
Triple Negativo	48 (13,1%)	23 (15,1%)	25 (11,7%)	
Her2/neu sobre-expresado	78 (21,4%)	27 (17,8%)	51 (23,9%)	
Desconocido	11 (3%)	3 (2%)	11 (5,3%)	

GRADO NOTTINGHAM				0,856
I y II	218 (59,7%)	92 (60,5%)	126 (59,1%)	
III	122 (33,5%)	50 (32,9%)	72 (33,8%)	
Desconocido	25 (6,8%)	10 (6,6%)	15 (7,1%)	
ILV				0,01
Positiva	161 (44,1%)	56 (36,8%)	105 (49,2%)	
Negativa	188 (51,5%)	91 (59,9%)	97 (45,5%)	
Desconocido	16 (4,4%)	5 (3,3%)	11 (5,3%)	
TIPO CIRUGIA				0,219
Mastectomía	131 (35,9%)	49 (32,2%)	82 (38,5%)	
Conservadora	234 (64,1%)	103 (67,8%)	131 (61,5%)	
ESQUEMA QT				
AC	62 (17%)	33 (21,7%)	29 (13,6%)	
AC+T	203 (55,6%)	85 (56%)	118 (55,4%)	
CMF	43 (11,7%)	14 (9,2%)	29 (13,6%)	
Otros	57 (15,7%)	20 (13,1%)	37 (17,4%)	

*Supervivencia libre de recurrencia local, supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia libre de enfermedad*

En la tabla 2 se observan las tasas de incidencia (informadas en casos nuevos por 100 personas/años), la cantidad de eventos, los porcentajes de supervivencia a 5 años y el HR con para toda la muestra y luego para cada uno de los grupos evaluados; para cada uno de los 3 eventos estudiados.

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de RL (recidiva local) al comparar los grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días, con 1,39 vs. 0,96 casos por 100 personas/años respectivamente ( $p=0,4770$ ) ni en el HR de RL (HR=1,41; IC 95% 0,53- 3,72;  $p=0,485$ ). La SLRL a 5 años para el grupo TAQ  $\leq 60$  días fue de 99,95% y para el grupo TAQ  $>60$  días fue 92,54%; resultando esta diferencia no estadísticamente significativa;  $p=0,4827$  (gráfico 1 de KM).

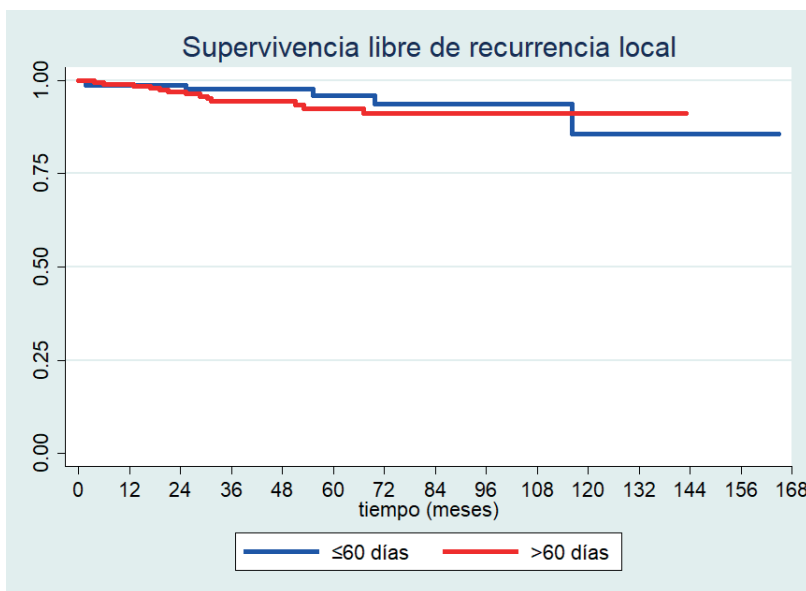
servaron diferencias en la tasa de incidencia de ED (enfermedad a distancia) entre los grupos TAQ  $\leq 60$  vs  $>60$  días, con 2,56 vs. 2,89 casos por 100 personas/años respectivamente ( $p=0,7135$ ) ni en el HR de ED (HR 1,06; IC 95%=0,57-1,98;  $p=0,834$ ). La SLED a 5 años para el grupo TAQ  $\leq 60$  días fue de 85,99% y para el grupo TAQ  $>60$  días fue 84,14% resultando esta diferencia no estadísticamente significativa;  $p=0,8342$  (gráfico 2 de KM).

Tabla2. Tasa de incidencia, HR, SLRL, SLED y SLE según tiempo al inicio de la quimioterapia.

Indicadores	Todos	≤60 días	>60días	p-valor
Cantidad de pacientes	365	152	213	--
Eventos de recurrencia local	19	6	13	--
Tasa de incidencia* RL	1,22	1,39	0,96	0,4770
SLRL a 5 años, % (IC95%)	93,82 (89,89-96,25)	95,95 (88,71-98,58)	92,54 (86,99-95,78)	0,4827
<b>HR recurrencia local (IC95%)</b>		<b>&gt;60 vs. ≤60 días = 1,41 (0,53-3,72)</b>		<b>0,485</b>
Eventos de enf. a distancia (ED)	43	16	27	
Tasa de incidencia* ED	2,76	2,56	2,89	0,7135
SLED a 5 años, % (IC95%)	84,88 (79,77-88,79)	85,99 (77,64-91,39)	84,14 (77,10-89,16)	0,8342
<b>HR enfermedad a distancia (IC95%)</b>		<b>&gt;60 vs. ≤60 días = 1,06 (0,57-1,98)</b>		<b>0,834</b>
Eventos totales (RL-ED-óbito)	62	23	39	
Tasa de incidencia* eventos	4	3,78	4,29	0,6407
SLE a 5 años, % (IC95%)	79,87 (74,41-84,29)	82,02 (72,81-88,35)	78,59 (71,36-84,20)	0,7355
<b>HR eventos totales (RL-ED-óbito) (IC95%)</b>		<b>&gt;60 vs. ≤60 días = 1,09 (0,65-1,83)</b>		<b>0,736</b>

\*Tasa de Incidencia en casos nuevos por 100 personas/años.

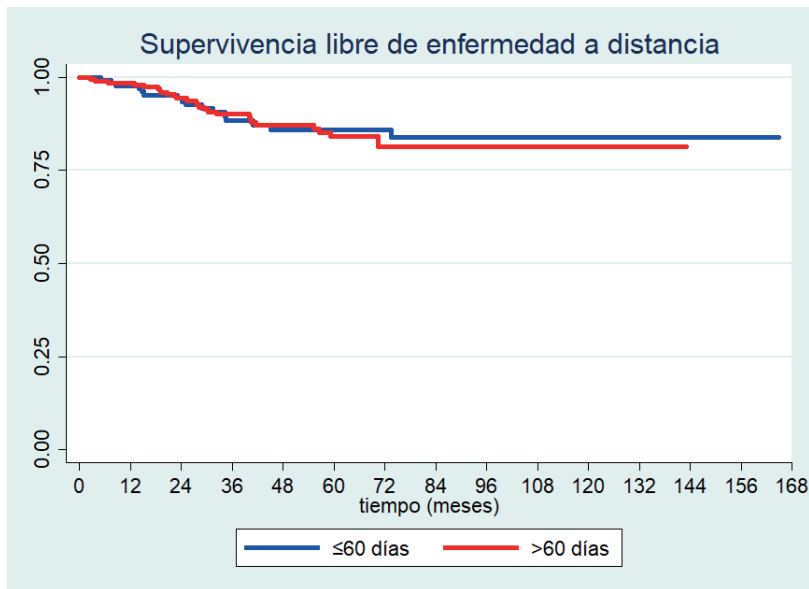
Gráfico 1. Curvas de Kaplan Meier para SLRL entre grupos TAQ ≤60 vs. >60 días; p=0,4827



No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de eventos totales (RL-ED-muerte) al comparar los grupos TAQ ≤60 vs. >60 días, con 3,78 vs. 4,29 casos por 100 personas/años respectivamente (p=0,6407) ni en el HR de eventos totales (HR=1,09; IC 95%=0,65- 1,83; p=0,736). La SLE a 5 años para el grupo TAQ ≤60 días fue de 82,02% y para el grupo TAQ >60 días fue 78.59%, resultando esta diferencia no estadísticamente significativa; p=0,7355 (gráfico 3 de KM).

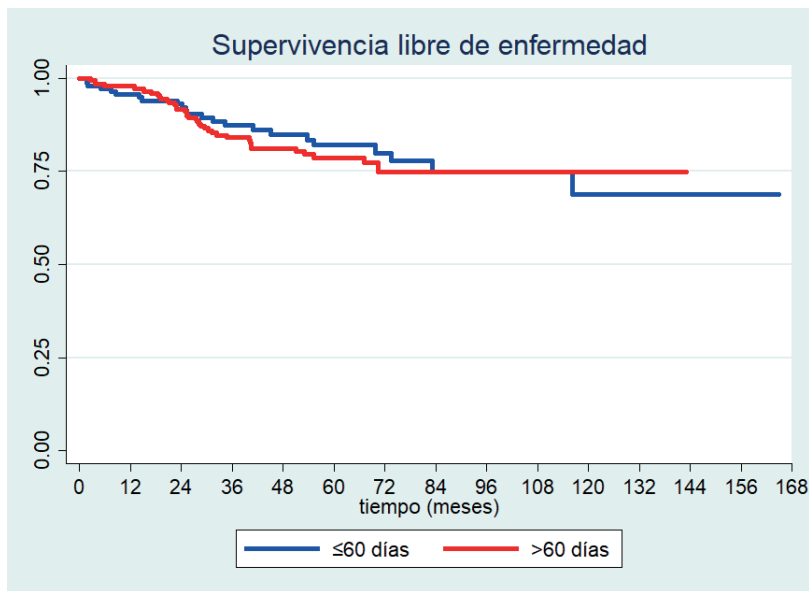


Gráfico 2. Curvas de Kaplan Meier para SLED entre grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días;  $p=0,8342$



Además, se realizó un sub-análisis entre grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días sobre el impacto en SLRL, SLED y SLE en los grupos de pacientes con características clínico-patológicas más desfavorables: edad  $\leq 40$  años, premenopausia, grado histológico alto, presencia de invasión linfo-vascular, receptores hormonales negativos, Her-2 neu sobre-expresado,  $pT > 2\text{cm}$  y  $pN2-3$  y tampoco se observaron diferencias en SLRL, SLED ni SLE. (Tabla 3)

Gráfico 3. Curvas de Kaplan Meier para SLE entre grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días;  $p=0,7355$



**Tabla 3:** Sub-análisis entre grupos TAQ  $\leq 60$  vs.  $>60$  días sobre el impacto en SLRL, SLED y SLE entre pacientes con características clínico-patológicas más desfavorables.

Factor de Riesgo	RECURRENCIA LOCAL		ENFERMEDAD A DISTANCIA		EVENTOS TOTALES	
	p log rank	HR (IC 95%)	p log rank	HR (IC 95%)	p log rank	HR (IC 95%)
<b>Edad <math>\leq 40</math> años</b>	0,4031	1,54 (0,55-4,34)	0,4031	1,54 (0,55-4,34)	0,4031	1,54 (0,55-4,34)
<b>Premenopausia</b>	0,5031	0,56 (0,10-3,10)	0,5031	0,56 (0,10-3,10)	0,5031	0,56 (0,10-3,10)
<b>GH alto</b>	0,3735	1,99 (0,42-9,42)	0,3735	1,99 (0,42-9,42)	0,3735	1,99 (0,42-9,42)
<b>ILV</b>	0,5420	1,62 (0,33-7,82)	0,5420	1,62 (0,33-7,82)	0,5420	1,62 (0,33-7,82)
<b>RH negativos</b>	0,1877	0,53 (0,12-1,58)	0,1877	0,53 (0,12-1,58)	0,1877	0,53 (0,12-1,58)
<b>Her2/neu sobreexpresado</b>	0,3307	0,47 (0,14-1,43)	0,3307	0,47 (0,14-1,43)	0,3307	0,47 (0,14-1,43)
<b>pT <math>&gt; 20</math> mm</b>	0,6313	1,30 (0,44-3,82)	0,6313	1,30 (0,44-3,82)	0,6313	1,30 (0,44-3,82)
<b>pN 2-3</b>	0,3696	2,57 (0,30-22,11)	0,3696	2,57 (0,30-22,11)	0,3696	2,57 (0,30-22,11)

## DISCUSIÓN

Los estudios retrospectivos que evaluaron el impacto del TAQ presentaron resultados diversos, lo que puede ser atribuido a diferencias en la población, factores específicos de la biología del cáncer, variabilidad en el tratamiento adyuvante, estado de salud previo de las pacientes.<sup>10</sup>

La cohorte de este estudio está conformada por 365 pacientes con CM tratadas con QT adyuvante. La mediana de días entre la cirugía primaria y el inicio de la QT fue de 66 días y la mediana de seguimiento fue de 47 meses. No se observaron diferencias en los indicadores de supervivencia evaluados (supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de enfermedad a distancia y local) de acuerdo al TAQ.

Se analizaron los resultados: Edad  $\leq 40$ , premenopausia, RH negativos, Her/neu sobre-expresado, tamaño tumoral mayor a 20 mm, esta-

tus ganglionar N2/N3, grado histológico alto, ILV +, no observándose diferencias ajustadas por factor de riesgo. Estos resultados son coincidentes con algunos estudios publicados que analizaremos a continuación.

Gagliato y colaboradores, en un estudio retrospectivo que incluyó 6827 pacientes (MD Anderson Cancer Center) no observaron diferencias en supervivencia global (SG), SLE y SLED entre las pacientes con CM RH+. En CMTN y Her2 sólo encontraron diferencia en SG (TAQ>61 días vs <30- HR 1,54 y 3,09 respectivamente), pero no en SLE ni SLED.<sup>2</sup>

Un estudio retrospectivo del grupo GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama) que incluyó 2782 pacientes con CM estadio I-III con QT adyuvante, no encontró influencia del TAQ en ninguno de los grupos para los indicadores: SG a 5 años y SLE, aún en el grupo de CMTN (p 0,26). Para la SG se ajustó por factores de riesgo: tamaño tumoral, estatus ganglionar, ILV, RH, grado tumoral y esquema de QT no encontrándose diferencias entre grupos de TAQ.<sup>3</sup>

Otros estudios han mostrado resultados negativos. En un estudio retrospectivo reciente de una sola institución (Royal Marsden Hospital), los resultados de una serie de pacientes fueron evaluados durante un período de más de 10 años, con inicio de QT adyuvante dentro de los 21 días de la cirugía y después de este intervalo de tiempo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en SLE a 5 años (70% frente a 72%) ni en SG (82% frente a 84%). Tampoco se encontró diferencia cuando se utilizó un límite de 28 o 35 días. El TAQ no influyó en la supervivencia según la edad ni los RH.<sup>11</sup>

Un ensayo clínico incluyó a 460 pacientes con cáncer de mama en estadio II o III que luego de cirugía primaria fueron tratados con QT adyuvante. Se evaluó la relación entre SLE y el TAQ. Las pacientes se dividieron en cuatro subgrupos según TAQ (<10 semanas, 10-13, 14-17, y ≥18 semanas). La supervivencia libre de enfermedad a los cuatro años fue del 64%, 68%, 60% y 63% para los grupos de pacientes con TAQ<10 semanas, 10-13, 14-17 o ≥18semanas respectivamente (p = 0,39). No hubo tendencia a que un retraso mayor en el tratamiento se asociara con supervivencia libre de enfermedad más corta, excepto en pacientes de mal pronóstico.<sup>12</sup>

Por otra parte, múltiples estudios aseguran que el TAQ guarda relación con la supervivencia, sobre todo en algunos subtipos agresivos de CM.<sup>13-18</sup>

Mariana Chavez Mac Gregor y colaboradores (MD Anderson Cancer Center) compararon en su estudio 4 grupos: <30/ 31-60/ 61-90/ >90 y concluyeron que no hubo diferencia entre los primeros 3 grupos en SG, pero si observaron que en el grupo >90 tuvieron peor SG (HR 1.34). En el subgrupo de CMTN un incremento del TAQ estuvo asociado con un efecto negativo en SG, también en el grupo >90 días (HR 1,53).<sup>13</sup>

Yu y colaboradores realizaron un meta análisis de 7 estudios donde observaron que la SG disminuye un 15% por cada 4 semanas adicionales de retraso en el inicio de la QT (HR 1,15).<sup>14</sup>

En un meta-análisis del año 2017 que incluyó 12 estudios, Zhan-Qiao-Hui y colaboradores concluyeron que 4 semanas en la demora de la administración de AC (doxorrubicina- ciclofosfamida) estuvo asociada con una disminución de la SG del 13% (HR: 1,13). Un tiempo de espera de 31-60 días estuvo relacionado con una peor SG en pacientes con CMTN (HR 1,26), pero no tuvo efectos significativos en la población con CM con receptores hormonales positivos (HR 1,02) ni Her2/neu sobre expresado (HR 0,95).<sup>15</sup>

Un estudio publicado en 2021 en el Journal of Cancer Research and Clinical Oncology dividió a su cohorte en 5 grupos de acuerdo al TAQ: menos de 30, 31-60, 61-90, 91-120 y mayor a 120 días. Hallaron que comenzar la QT entre 31-60 días ofrece la mejor SG en todos los subtipos, excepto en los CM con RH positivos y Her2 negativo en los cuales 31-60 y 61-90 tienen similares resultados. Concluyen que 31-60 días debería considerarse "ideal" en todos los subtipos, excepto en el CM con RH + donde 31-90 días puede considerarse la ventana correcta para comenzar la QT luego de la cirugía.<sup>16</sup>

En la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas de Uruguay se realizó un estudio prospectivo que incluyó 112 pacientes con diagnóstico de CM estadios I-III que recibieron tratamiento quirúrgico y luego QT adyuvante. Se observó que la SG fue peor en pacientes que iniciaron QT luego de 90 días de la cirugía (n: 19, HR 7,63) y entre 61-90 días (n: 46, HR 4,58) comparado con las pacientes que la iniciaron antes de los 30 días (n: 23).<sup>18</sup>

Existen en la bibliografía publicaciones específicas para CMTN, como un estudio retrospectivo de la Universidad de Shanghai, donde se concluye que no existen diferencias en la supervivencia (SG p: 0,355 y SLE p: 0,225) en la población completa estudiada de acuerdo al TAQ, sin embargo encontraron diferencias en la población con CM triple

negativo: >4 semanas estuvo relacionado con un peor índice de SLE (SLE a 5 años 81,9% vs 89,3%, HR 1,89, p:0,024) y SG a 5 años 84% vs 94% HR 2,49 p: 0,006) comparado con ≤4 semanas.<sup>19</sup>

Según las guías elaboradas por ASCO/ NCCN “National Initiative for Cancer Care Quality” (NICCQ) el período de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la QT aceptado es de 120 días para mujeres menores de 70 años con CM con receptores hormonales negativos o, lo que es similar, 90 días desde la cirugía basado en el promedio de 30 días entre el diagnóstico y el procedimiento quirúrgico.<sup>4, 20,21</sup>

Como se puede observar, el tiempo óptimo entre el tratamiento quirúrgico primario y el inicio de la quimioterapia es incierto y la bibliografía al respecto presenta resultados heterogéneos.

Si bien existen algunas guías o recomendaciones, lo cierto es que no podemos demostrar la relación exacta que existe entre el TAQ y la supervivencia para cada población, inmunofenotipo o asociado a ciertos factores de riesgo.

Entre las limitaciones de nuestro trabajo, debemos mencionar la dificultad para la recolección de datos de seguimiento de las pacientes una vez realizado el diagnóstico de enfermedad a distancia. Esto dificulta el cálculo de SG, por lo que en nuestros objetivos optamos por utilizar SLED intentando tomar este último como un indicador que podría correlacionarse con la supervivencia. Otra limitación que encontramos se relaciona con el número bajo de muestra, en especial cuando se ajusta por cada factor de riesgo.

Ya que el diseño de un estudio prospectivo que definitivamente responda a la pregunta inicial es improbable debido a que no sería realizable ni ético, sólo contaremos con estudios retrospectivos en relación al tema, dependiendo del poder estadístico y el diseño de los mismos exclusivamente.

Destacamos la utilidad de contar con estos resultados en los casos en que se solicitan estudios adicionales como plataformas genómicas, consulta a especialistas en fertilidad/ criopreservación de ovocitos, segundas cirugías, reconstrucción, etc que generan una demora en el inicio de QT (entre 2-4 semanas según algunos estudios)<sup>18</sup> y la angustia naturalmente esperable de las pacientes. Esto es válido especialmente en los casos de CM RH +, donde la bibliografía es coincidente y no demostró relación alguna entre el TAQ y la supervivencia.

## CONCLUSIÓN

El efecto de la demora en el TAQ fue evaluado en múltiples estudios retrospectivos con resultados contradictorios.

En nuestro trabajo no hemos podido observar que el tiempo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  días) haya sido un factor pronóstico independiente para SLRL, SLED y SLE en pacientes diagnosticadas con CM estadios I a III. La demora al inicio de la QT tampoco mostró ser un factor pronóstico independiente en subgrupos de pacientes con características clínico-patológicas más desfavorables.

## REFERENCIAS

1. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long term outcomes among 100.000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379:432-444. ◀
2. Gagliato D de M, Gonzalez- Angulo AM, LEI X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(8); 735-744 ◀◀
3. Jara Sanchez C, Ruiz A, Martin M, et al: Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: A negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Res Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat* 101:215-223, 2007 ◀◀
4. Desch CE, McNiff KK, Schneider EC, et al: American Society of Clinical Oncology/ National Comprehensive Network Quality Measures. *J Clin Oncol* 26:3631-3637, 2008 ◀◀
5. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Breast Cancer*. Version 2.2022- December 20.2021 ◀
6. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207 ◀
7. Elston, C.W. and Ellis I.O. (1998.) Assessment of histological grade. In Elston, C.W. and Ellis, I.O. (eds), *The breast*. Vol. 13. Churchill Livingstone, Edinburgh, New York, pp. 356-384. ◀
8. Hammond M, Hayes D, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010 Jul; 134 (7): e48-72. ◀
9. WHO Classification of Tumors. *Breast Tumours*. 5th Edition. 2019 ◀
10. Losk K, Vaz-Luis I, Camuso K et al: Factors Associated With Delays in Chemotherapy Initiation Among Patients With Breast Cancer at a Comprehensive Cancer Center. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. December 2016. Volume 14 Number 12; 1519-1526. ◀
11. Shannon C, Ashley S, Smith IE (2003) Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 21:3792-3797 ◀
12. Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, Gehan EA. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1982;2(2):163-169. doi:10.1007/BF01806452 ◀
13. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2015;2:322-329. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3856 ◀◀
14. Yu K, Huang S, Zhang J and col. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2013; 13:240. ◀◀
15. Zhan QH, Fu FM, Zhang J et al (2017) Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 9 (2): 2739- 2751. ◀◀
16. Prashanth A, Shweta P, Dongliang W. Associated factors and outcomes of delaying adjuvant chemotherapy in breast cancer by biologic subtypes: a National Cancer Database. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021. doi.org/10.1007/s00432-021-03525-6 ◀◀
17. Biagi JJ, Raphael M, King WD, et al: The effect of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 29:111s, 2011 (suppl: abstr 1128) ◀
18. Castillo C, Camejo N, Rondan M et al. Survival and Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Breast Cancer Patients in Uruguay. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2021;13 651-658. ◀◀◀
19. Cai L, Tong Y, Zhu X, Prolonged Time to Adjuvant Chemotherapy Initiation Was Associated with Worse Disease Outcome in Triple Negative Breast Cancer Patients. *Scientific Reports*. *Nature*.(2020) 10:7029 doi.org/10.1038/s41598-020-64005-4. ◀
20. Fedewa S, Ward M, Stewart A and cols. Delays in Adjuvant Chemotherapy Treatment Among Patients With Breast Cancer Are More Likely in African American and Hispanic Populations: A National Cohort Study 2004-2006. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 28- Number 27. 4135-4141. 2009. ◀
21. Vandergrift JL, Niland JC, Theriault RL, et al. Time to adjuvant chemotherapy for breast cancer in National Comprehensive Cancer Network institutions. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:104-112. doi:10.1093/jnci/djs506 ◀

## DEBATE

**Dr. Cassab:** Muchas gracias doctora, excelente trabajo, te felicito. Es difícil a veces recolectar tantos datos y estuvo todo el trabajo lleno de información. Ustedes no pudieron encontrar una diferencia de acuerdo con lo precoz del inicio del tratamiento con quimioterapia versus el tardío. Quizás se deba a que también tienen muchos luminales y como dijiste recién a lo último, que yo lo había anotado mientras lo charlabas, los triples negativos y los HER necesitan una premura en el tratamiento. En el caso del luminal, es como que se da un poquito más de espacio, porque no tiene la agresividad biológica que caracteriza al triple negativo y al HER.

¿Tuvieron casos de reconstrucción mamaria? Porque normalmente suelen retrasarse a veces los tratamientos para el inicio del tratamiento sistémico, cuando uno hace una reconstrucción, por diferentes motivos, ya sea por problemas técnicos o complicaciones quirúrgicas. Entonces quizás en esos pacientes vieron alguna mayor posibilidad de recaídas ¿o no tuvieron esos casos?

**Dra. Nasello:** Sí, hacemos reconstrucciones en el hospital, pero en particular en el estudio no tuvimos en cuenta ese número como para hacer una salvedad, porque de todas maneras tampoco creo que el número vaya a dar algo significativo por la misma cuestión.

**Dr. Cassab:** Por el tamaño de la muestra.

**Dra. Nasello:** Claro.

**Dr. Dávalos Michel:** Primero quiero felicitarlos. Me parece que es un trabajo, como dice Clerc en los partidos de tenis "¡qué lindo!". Está muy bien diseñado. Por algún motivo no encontraron diferencias, pero creo que si siguen investigando en los triples negativos y en los HER2 positivos las van a encontrar. No sé en el hospital, pero en la práctica nuestra en los sanatorios y en los patólogos de los distintos sistemas médicos, tenemos una demora de 30 días en la anatomía patológica de una cuadrantectomía o una mastectomía. Para ver los re-

sultados de una anatomía patológica completa ya tenemos un atraso de 30 días. Hagamos o no una reconstrucción, salvo que haya alguna complicación, ya ahí tenemos unos 30 días de retraso. Entonces creo que es importante insistir en que las cosas tienen que hacerse rápido, porque nos olvidamos también la parte psicológica del paciente y muchas veces nos encontramos con triple negativos que va a haber que hacer la quimioterapia seguramente rápido, entonces tenemos que pedir un estudio genético para ver si hacemos una mastectomía bilateral o cirugía conservadora. Creo que este trabajo tiene una orientación y apunta a mucho. Es muy importante esta investigación porque importa a los tiempos. Por distintos motivos, los tiempos se están demorando cada vez más. Creo que si ustedes siguen así van a encontrar algo y se va a llegar a un resultado más importante. No sé si hay algún patólogo acá en la sala, pero no puede ser que estén demorando 30 días o más para tener el resultado de una biopsia. La felicito Dra., me encantó el trabajo, muy bien hecho. Se ve que está la mano del Dr. Núñez De Pierro allí.

**Dra. Nasello:** Muchas gracias doctor.

**Dra. Azar:** Primero felicitarte Macarena, sabemos que trabajaste muy duro con este trabajo y está muy prolijo. En referencia a lo que decía el doctor Dávalos Michel, por suerte muchos de los triples negativos y HER2 positivos hacen neoadyuvancia ahora, entonces no tenemos tanto el retardo en el inicio de los tratamientos. Así que esa es una buena. Tu universo es el del cáncer de mama, por eso tenés muchos más luminales que HER2 y triples negativos. Eso es lo que pasa habitualmente. Pero por suerte las que hacen adyuvancia, en general, son luminales y muchas de esas luminales A, porque las B muchas van también a neoadyuvancia.

**Dra. Nasello:** Lo habíamos pensado y analizado con los médicos del hospital, que ahora muchas de las pacientes que tienen cáncer de mama triple negativo HER2/neu sobrepresado hacen más neo-



adyuvancia que antes, con lo cual, ahora incluso, es más difícil juntar un número grande de ese tipo de pacientes. Quizás sería para hacer un estudio donde concurren más hospitales o con bases de datos. No solo de un centro o de un solo hospital.

**Dr. Nuñez De Pierro:** En primer término, afortunadamente las cosas ya no están en mis manos sino en las manos de gente joven muy valiosa. Respecto a esto algunas moralejas interesantes. Primero desmitificar lo que nunca fue una comprobación, que es que la quimioterapia debería empezarse antes de los treinta días. En ningún lugar del mundo es antes de los 30 días y nunca estuvo documentado eso. Los estudios poblacionales hablaban de un óptimo de 60 y de hasta 90 días, que vieron que es la dicotomización. Entonces, cuando hablamos de no apurarse, como bien se dijo, que sea dentro de márgenes racionales. Finalmente, para no abundar en cosas que ya Macarena explicó perfectamente, coincidiendo con el Dr. Dávalos Michel y con la Dra. Azar, el problema que muestran muchas series, que son los triple negativos y los HER2 positivos, hoy han dejado de serlo y en el futuro no veo ninguno de esos tipos moleculares que vayan a hacer otra cosa que neoadyuvancia. Ustedes saben que los estudios poblacionales son subvalorados, pero todos los estudios poblacionales que se hicieron sobre este tópico, mostraron que la diferencia puede estar por encima de los 90 días y sin embargo no les creímos. Así que es la tranquilidad para médico y paciente, porque calculen que si en privado tienen problemas para hacerlo en tiempo y forma, en el hospital público, a veces, eso se incrementa.

**Dr. Cassab:** Sí, por supuesto, nosotros tenemos también más de 30 días para pedir las drogas en pacientes que van a tratamiento sistémico, así que todo es una demora. Pero se dice que el tiempo de división celular es hasta 90 días, puede ser por eso que surgió el tema de que había que hacerlo antes de los 90 días. Muchas gracias doctora. Los esperamos a todos en el congreso, antes de la próxima sesión científica.