

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA POSMASTECTOMÍA

Bruce Haffty

Muchísimas gracias por la invitación, he disfrutado mucho este tiempo que he pasado en Buenos Aires.

Vamos a hablar sobre la radioterapia posmastectomía, su lógica, la evidencia que la apoya, controversia, rol de la terapia neoadyuvante, toxicidad y complicaciones.

Voy a comenzar con un caso de una mujer de 41 años, se le hizo una mastectomía y reconstrucción, por un tumor de 1,3 cm, con 2 de 22 ganglios positivos, RE/RP positivos, HER2 negativo y ligera invasión vascular. Fue tratada con AC+T, y se enroló en un estudio *randomizado* del RTOG que nunca se completó, debido a la poca inclusión. Pero esa paciente entró y fue *randomizada* a no recibir radioterapia posmastectomía. Anduvo muy bien 5 años, pero hizo una recidiva en la región de la mamaria interna; es una recurrencia supraclavicular.

Esta paciente plantea ante la mesa el tema de la radioterapia posmastectomía en pacientes con uno a tres ganglios positivos. Al estudiar cómo curar el cáncer de mama vemos una serie de mejorías, quimioterapia *versus* no quimioterapia, la adición de antraciclinas, la adición de taxanos, la adición de terapia en dosis densas y de Herceptin (Cuadro 1).

La pregunta es, ¿en esa paciente la radioterapia posmastectomía es una mejora más, en cuanto a la sobrevida? Les digo que la respuesta es afirmativa, que la enfermedad local/regional persistente es causa de metástasis a distancia y muerte subsiguiente.

El Cuadro 2 muestra los resultados del metaanálisis de Oxford de sobrevida y mortalidad en

cáncer de mama. Se puede ver que en pacientes que tienen ganglios negativos, había una mejoría en la recidiva local, pero en realidad no se ve una gran mejoría en la sobrevida. Pero en las pacientes con ganglios positivos, se ve una mejoría de tres veces en cuanto a la recidiva local, y 5% de mejoría en cuanto a muerte por cáncer de mama, con el uso de radioterapia posmastectomía, para todos los estudios *randomizados* que se han realizado hasta ahora.

La conclusión de este metaanálisis se traduce como que en quince años uno va a ver que se evita una muerte por cada cuatro recidivas locales que controlamos.

Otro metaanálisis que analizó solamente los estudios que incluían alguna forma de terapia sistémica, muestran que con la adición de radioterapia posmastectomía en cáncer con ganglios positivos, un 75% de reducción de recidiva local y un 17% de reducción en las chances de muerte.

Curing Breast Cancer

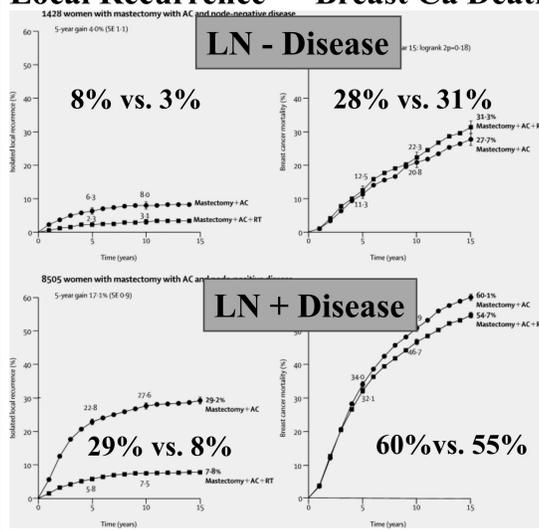
Series of additive incremental improvements

- chemo vs. no
- anthracycline vs. non-anthracycline
- anthra + taxane vs. anthra alone
- dose dense vs. none
- herceptin

Cuadro 1

Postmastectomy Radiation Oxford: Mastectomy +/- XRT Trials

Local Recurrence Breast Ca Deaths



Local Recurrence

- 2/3 reduction

Breast Ca Survival

- none in LN-
- 5% for LN+

Lancet 366:2087, 2005

Cuadro 2

Por supuesto que gran parte de estos datos provienen de los tres estudios grandes, el danés, el británico y el de Vancouver. Todos ellos, como se observa en el Cuadro 3, han demostrado una marcada reducción de recidiva local y una mejoría de sobrevida.

La magnitud de ese beneficio es muy similar a lo que uno observa al agregar terapia sistémica, sea quimioterapia, tamoxifeno, Herceptin, y radioterapia. Todos estaban en el mismo rango de magnitud en cuanto a su beneficio de sobrevida, en pacientes con ganglios positivos.

Entonces la pregunta es, ¿hay que tratar a todas las pacientes con ganglios positivos, o hay que ser más selectivos? Al analizar los estudios británico y danés vemos que la mayoría de las pacientes tenían 1 a 3 ganglios positivos. Sin embargo, igual tendemos a recomendar radioterapia de rutina en los que tienen más de 4 ganglios positivos. Igualmente de 1 a 3 ganglios es controvertido.

¿Por qué surge esa controversia? La crítica a los estudios es que la cantidad de ganglios removidos era baja, y que la tasa de recidiva axilar fue mayor de lo que se observa en la práctica moderna, con el uso de disección axilar y cirugía. La crítica a estos estudios es que la tasa de recidiva local/regional es mayor de la esperada, frente a lo que se vería en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos.

Otros han estudiado esto. En series más contemporáneas, en EE.UU., el estudio ECOG, pacientes con 1 a 3 ganglios positivos sólo tenían una tasa de 13% recidiva local, comparado con 30% o 40% en el estudio danés, o el MDACC con 12% con pacientes con 1 a 3 ganglios positivos. Esto es sin radioterapia. O sea, esto está más en línea con lo que nos preguntamos después de la mastectomía.

En el NSABP solamente 6% a 11% de recidiva local/regional. En el IBCSG dividieron a las pacientes en las que tenían 1 a 3 ganglios posi-

Modern randomized trials MAST +/-RT				
Danish 82b (10-year)	LRR	No XRT 32%	XRT 9%	p<0.0001
	Survival	45%	54%	
Vancouver BC (20-year)	LRR	39%	13%	p=0.0005
	Survival	37%	47%	p=0.03
Danish 82c (10-year)	LRR	35%	8%	p<0.0001
	Survival	36%	45%	p=0.03

Cuadro 3

tivos: las que tenían invasión linfovascular tenían tasa de recidiva local/regional muy alta, pero sin ella la recidiva es más aceptable, 14% sin radioterapia.

Un trabajo muy interesante fue realizado por el grupo canadiense, con 821 mujeres, todas con enfermedad precoz y 1 a 3 ganglios positivos, todas tratadas con quimioterapia.

Lo que encontraron es que la recidiva local era alta, más del 20%, si las pacientes tenían alguno de estos factores: eran jóvenes, RE negativos, alta tasa de ganglios involucrados, localización media, y enfermedad T2. En el análisis multivariado se ha demostrado que el ser joven, una alta tasa de ganglios involucrados y RE negativos, eran factores significativos. Esos factores deben tenerse en cuenta al decidir cuándo tratar a las pacientes que tienen 1 a 3 ganglios positivos. Prácticamente todos estarían de acuerdo que para pacientes con 4 ganglios o más, está indicada la radioterapia posmastectomía, ya que mejora la tasa de recidiva local de 30% o más, a menos del 10%, y mejora la sobrevida. Pero siempre está la duda en las pacientes de 1 a 3 ganglios; elegimos en base a los otros factores clínicos.

Analizando todos los estudios que se han hecho, en las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos se podría considerar fuertemente el uso de radioterapia posmastectomía, si el tumor prima-

rio tiene alguna invasión en el espacio linfovascular, si son más jóvenes (<50 años); si son RE negativas o triple negativas, también se las debe considerar. Para tumores más grandes, extensión extracapsular, 3 ganglios en vez de 1 o 2 ganglios, alta tasa ganglionar, localización intermedia y márgenes estrechos. Entonces, en cualquier paciente clínicamente con 1 a 3 ganglios positivos, cualquiera de estos factores probablemente nos forzaría a tratar *versus* a abstenernos de tratar con radioterapia.

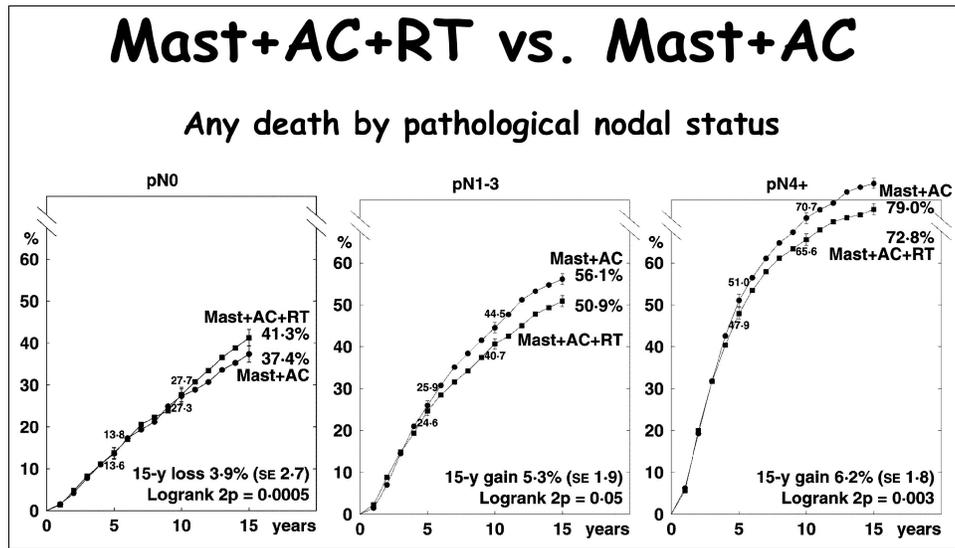
El grupo de Oxford recientemente actualizó los resultados y los reportó, pero no se ha publicado en la literatura; presumiblemente será publicado en breve. La actualización más reciente, demuestra un beneficio de sobrevida en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos. En estas pacientes con 1 a 3 ganglios positivos se observa una disminución significativa de la mortalidad por cáncer de mama, con el uso de radioterapia posmastectomía, de la recidiva.

Se puede ver una gran mejoría de la recidiva local, como era de esperar, en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos.

La mortalidad cuando se compara mastectomía con radioterapia y sin radioterapia, nuevamente para 1 a 3 ganglios positivos, mejora.

En el Cuadro 4 se puede ver la mejora de la sobrevida global en la mastectomía y quimioterapia más radioterapia *versus* mastectomía y quimioterapia sola. Cabe destacar la mejoría en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos. Esto todavía no está publicado; es lo que han reportado en los congresos nacionales del Reino Unido.

En base a estos datos, al analizar pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, podemos ver que la quimioterapia *versus* nada incrementa 15% la mejoría de sobrevida, la antraciclina agregó más o menos un 5%, los taxanos otro 3% o 4%, la densidad de dosis otro 3% o 4%, y la radioterapia posmastectomía más o menos de 3% a 5% más. Entonces, la radioterapia posmastectomía tiene el mismo beneficio de incremento de sobrevida en pacientes con 1 a 3 ganglios posi-



Cuadro 4

vos, como los otros factores (antraciclinas, quimioterapia, taxanos, etc.).

Se podría concluir que la radioterapia posmastectomía reduce la recidiva local, reduce la recidiva independientemente de la terapia sistémica. El grado, además de mejoría, de supervivencia, va mejorando también, así como lo mejora la terapia sistémica.

Como todavía hay controversias, se hizo un estudio *randomizado* en Estados Unidos; lamentablemente nunca se incluyeron suficientes pacientes, salvo la que yo les mostré que fue *randomizada* a no recibir radioterapia, y desafortunadamente el estudio no se hizo.

No obstante, está el estudio SUPREMO de Escocia, con pacientes con 0 a 3 ganglios positivos, radioterapia *versus* nada. Estamos esperando los resultados que estarían en los próximos años.

El MA 20 es un estudio muy importante. Todavía no está publicado, pero se presentó en ASCO el año pasado (Cuadro 5). No era un estudio posmastectomía, pero un estudio predominantemente de pacientes con 1 a 3 ganglios positivos (el 85% tenían 1 a 3 ganglios positivos). Fueron *randomizadas* a radioterapia a la

mama solamente o radioterapia a la mama más los ganglios regionales, la cadena mamaria interna y a la fosa supraclavicular. También se incluyó la axila, si se disecaban menos de 10 ganglios en ese estudio.

La irradiación de los ganglios regionales en vez de la mama sola, se asoció con una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad regional y metástasis a distancia. En la supervivencia libre de enfermedad hubo una tendencia a mejorar la

Will MA.20 Results Impact on PMRT in 1-3 + Nodes

- MA.20 was not a PMRT trial, but did randomize patients to whole breast RT (Tangents) with or without Regional Nodal Irradiation (RNI)
- RNI involved treatment to the Internal Mammary and SCV (Axilla treated if < 10 Nodes Dissected)
- 85% of patients in the trial had 1-3+ Nodes

Cuadro 5

ASCO Guidelines-PMRT (J Clin Oncol: 19:2001)

- Patients with 4 or More +Nodes
 - PMRT is recommended
 - Level of evidence II: Grade B
- Patients with T1-T2/1-3 +Nodes
 - There is insufficient evidence to make recommendations for patients with T1/T2 tumors and 1-3 Positive Nodes
 - Will this change with new meta-analysis and MA.20 results?

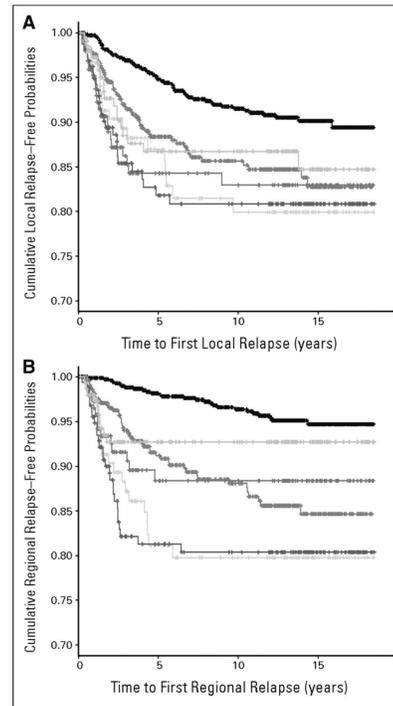
Cuadro 6

sobrevida. En este caso, como todas las pacientes recibieron radioterapia en la pared torácica y la mama, el beneficio debe asignarse a la irradiación de los ganglios regionales, pero estaremos esperando los resultados.

Las implicaciones son que después de la cirugía conservadora en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, se debería quizá considerar fuertemente la irradiación a los ganglios regionales. Esto por supuesto que tiene implicaciones con respecto de utilizar la mama propensa o no, pero también tiene implicaciones después de la mastectomía. La pregunta es, ¿en base a los resultados de este estudio, extrapolarían? Esto significaría que a todas estas pacientes con mastectomía, ¿hay que hacerles tratamiento de la pared torácica y de los ganglios regionales? Estamos esperando el trabajo final, para que nos den detalles de los resultados de ese estudio.

La pregunta que plantea es, ¿si el beneficio de la radioterapia supraclavicular o de la marmaria interna (o ambas), justifica tratar a todos los ganglios de la cadena interna? Hay subgrupos de pacientes dentro del grupo de 1 a 3 ganglios positivos, que se benefician más con esto, mientras hay otros subgrupos a quienes no deberíamos tratar posmastectomía con irradiación regional. Hay resultados de un estudio similar del EORTC, pero los datos no se van a publicar hasta el 2014. Vamos a esperar a ver si se con-

(A) Univariate analysis of local relapse-free survival after mastectomy by breast cancer subtypes reveals statistically significant differences (log-rank test, $P < .001$).



Voduc K D et al. JCO 2010;28:1684-1691

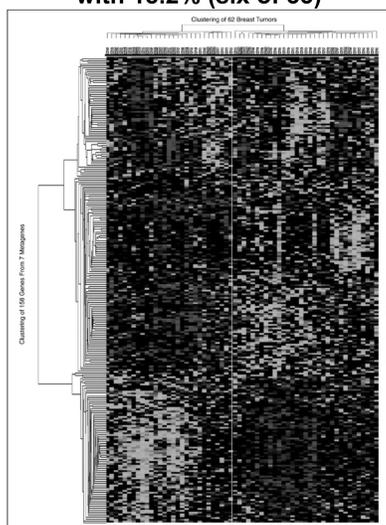
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Cuadro 7

firman estos resultados del MA 20.

Actualmente, ASCO en su guías de pacientes con 4 ganglios o más positivos, de rutina da radioterapia posmastectomía. Para pacientes con enfermedad T1, T2 y 1 a 3 ganglios positivos, hay evidencia insuficiente (Cuadro 6). Pero un nuevo metaanálisis y los resultados del MA 20, ¿van a cambiar las guías? Esperaremos a ver qué nos dice el tiempo. Una vez que los resultados se hayan publicado y revisado, vemos si las recomendaciones cambian para pacientes con 1 a 3 ganglios positivos. En el ínterin creo que todavía vamos eligiendo cada paciente individualmente. Elegimos parámetros clínicos, invasión linfocelular, que sean jóvenes, triple

Fig 2. Unsupervised two-dimensional cluster analysis of 258 genes in 62 patients revealed two distinct groups of tumors; their locoregional recurrence rates were 41.4% (12 of 29) compared with 18.2% (six of 33)



Cheng, S. H. et al. *J Clin Oncol*; 24:4594-4602 2006

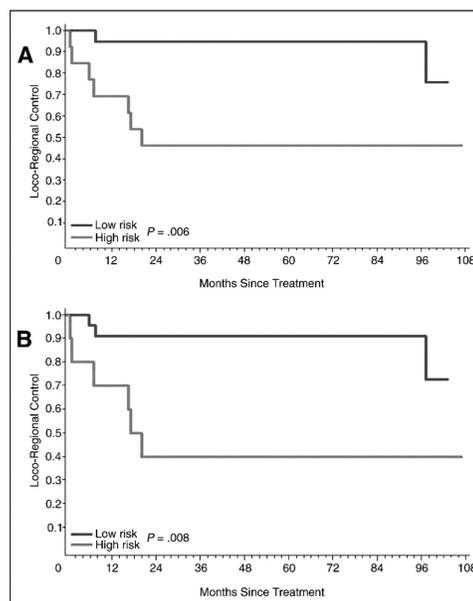
Cuadro 8

negativo, tumores agresivos de alto grado, para tomar esas decisiones. Pero pensaría que el umbral para el tratamiento de pacientes con radioterapia de 1 a 3 ganglios, es bajo. Probablemente habría que hablarlo con ellas, y tratarlas.

Actualmente, con el beneficio modesto pero significativo, creo que hay que hablar con todas las pacientes sobre la posibilidad de radioterapia posmastectomía cuando tengan solamente 1 a 3 ganglios positivos.

La terapia sistémica ya está en el desarrollo de utilizar marcadores genéticos, para decidir. Con la terapia local/regional estamos un poco atrasados, pero hay datos interesantes que empiezan a aparecer. Creo que el perfil molecular así como ayuda para la quimioterapia a tomar decisiones, nos va a ayudar a los cirujanos y a los radioterapeutas a tomar decisiones respecto de la terapia local/regional. Les voy a mostrar datos interesantes, donde esto está empezando a aparecer, pero de ninguna manera está tan ma-

Fig 3. Kaplan-Meier survival estimates for locoregional control in validation data set by (A) 258-gene and (B) 34-gene prediction tree models



Cheng, S. H. et al. *J Clin Oncol*; 24:4594-4602 2006

Cuadro 9

duro como vemos en el caso de la quimioterapia sistémica.

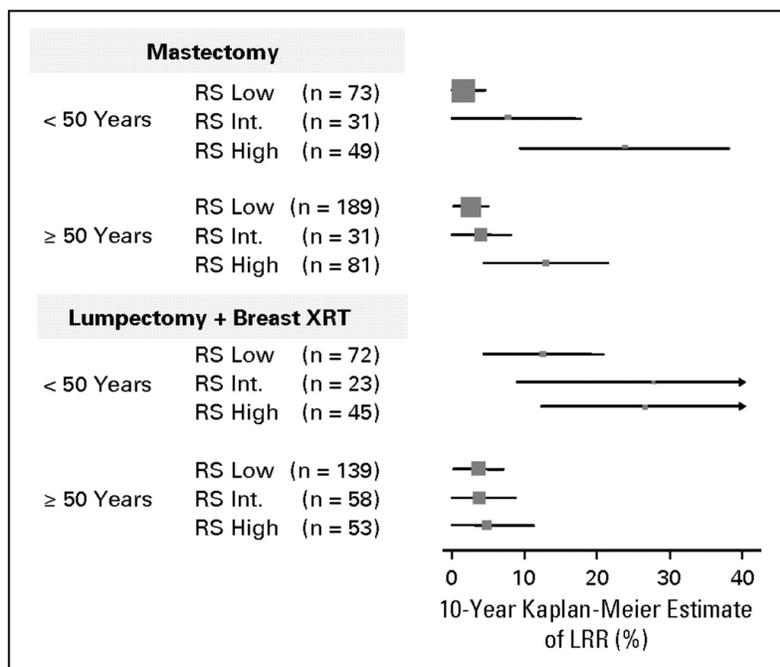
Hace muchos años, un estudio de R. Zellars, mostró que las pacientes que tenían alto nivel de p53 tenían más recidiva local/regional. Pero esto es un estudio retrospectivo, tiene sus dificultades y no se ha popularizado.

Pero hay dos estudios que indican que los RE negativos son un factor de predicción. Los estudios de Cheng y Truong sugieren que las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, RE negativos, tienen más alta tasa de recidiva y deben considerarse para radioterapia posmastectomía.

El Cuadro 7 muestra los resultados del perfil molecular con carácter negativo. Las pacientes con tumores triple negativo sin radioterapia daban mal, comparadas con las otras y los tipos más favorables.

Ustedes vieron el análisis no supervisado. Lo

Fig 4. Ten-year Kaplan-Meier estimates of the proportions of locoregional recurrence (LRR) according to recurrence score (RS), initial locoregional treatment, and age in the 895 tamoxifen-treated patients in National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14/B-20 trials



Mamounas, E. P. et al. J Clin Oncol; 28:1677-1683 2010

Cuadro 10

que se observa en el Cuadro 8 no es un oncotipo y un MammaPrint, es uno distinto publicado por Cheng muy interesante. Nuevamente se utilizan perfiles moleculares para identificar a las pacientes que tienen una buena chance o una mala chance, una buena firma o mala firma.

En este caso se utiliza el perfil de 258 genes; no sólo 258, sino que también 34 genes les dieron la misma información. Hicieron un estudio pequeño, con sólo 94 pacientes, con y sin recidiva local. Las dividieron en buen índice y en mal índice, y encontraron en el control local/regional del buen índice un 92%; y las que tienen el mal perfil 40%.

Observando el puntaje, en las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, con un buen índice de *performance*, 1/34 tuvo una recidiva local a los 3 años; 100% con control. De las que tenían

mal índice, 12/19 tuvieron recidiva, o sea 47%; este índice fue muy poderoso. En pacientes con 4 ganglios o más si tenían buen índice, solamente 1/4 hizo recidiva; si tenían mal índice, 10/10 recidivaron. Aun en pacientes con ganglios negativos y el índice negativo, 2/3 recidivaron. Es un estudio que requiere ser repetido. Pero aquí pueden ver donde el perfilado genético es muy útil para predecir la recidiva local.

El Cuadro 9 muestra que utilizando los 258 genes y luego los 34 genes, la discriminación es casi igual de buena. Con sólo 34 genes para hacer el perfil, se logra discriminar las que van a responder bien y no.

En el Cuadro 10 se observa cuando se usó el oncotipo DX. Son pacientes con ganglios negativos, RE positivos, pero se puede ver si tienen un alto puntaje de recidiva. En pacientes de me-

PMRT for T1/2 N0 Triple Negatives?

- Patients with aggressive triple negative tumors likely have a higher local-regional relapse rate following mastectomy
- Does this by itself call for PMRT
- Canadian Study shows higher local relapse rates in Triple Negatives Treated by Mastectomy (without PMRT) compared to Triple Negatives Treated by BCS+RT (Abdulkarim et al. JCO, 2011)
 - Editorial by Pignol, Rakovitch and Olivotto: Is Breast Conservation Therapy Superior to Mastectomy for Women with Triple Negative Breast Cancers:

Cuadro 11

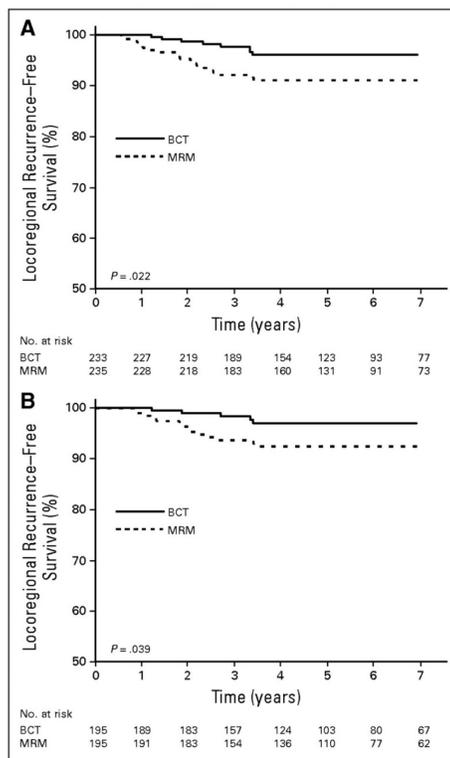
nos de 50 años, con alto puntaje de recidiva, la tasa de recidiva local/regional fue alta; o sea, otro área donde se puede utilizar este perfilado para tomar decisiones terapéuticas.

El trabajo reciente que se muestra en el Cuadro 11 es muy interesante; se los recomiendo en el Journal of Clinical Oncology. Se observa una altísima tasa de recidiva local/regional en pacientes triple negativo tratadas con mastectomía, comparadas con aquéllas con tumorectomía y radioterapia.

Este estudio (Cuadro 12) muestra en pacientes tratadas con mastectomía, triple negativo, que la recidiva local/regional fue peor que en aquéllas con terapia conservadora y radioterapia. O sea, que la falta de radioterapia en el grupo mastectomía provocó una alta tasa de recidiva.

Un muy buen editorial pregunta, ¿si la terapia conservadora de la mama porque utiliza más radiación que en mastectomía para pacientes triple negativo es lo que corresponde? (Cuadro 13) Esto plantea la cuestión de que estos cánceres triple negativo son agresivos, aun los T1, T2, N0, tienen alta tasa de recidiva local. Así que las pacientes que tienen 1 a 3 ganglios positivos, triple negativo, hay que considerarlas para radioterapia posmastectomía.

Brevemente quiero mencionar algo. Después de la quimioterapia neoadyuvante la paciente no operable, plantea una cuestión y pro-

Locoregional recurrence-free survival in triple-negative breast cancer T1-2N0 treated with breast-conserving therapy (BCT) and modified radical mastectomy (MRM) for (A) unmatched and (B) matched data sets.


Abdulkarim B S et al. JCO 2011;29:2852-2858

Cuadro 12

blemas, porque ahora en las pacientes los factores que estudiamos (tamaño, estado ganglionar) son distintos después de la quimioterapia neoadyuvante.

El MD Anderson hizo un análisis muy bueno estudiando pacientes todas con terapia neoadyuvante, no prospectivo. Tenían 136 pacientes que no recibieron radioterapia, pero todas recibieron tratamiento neoadyuvante.

Las que no recibieron radioterapia tuvieron una tasa más alta de recidiva local (Cuadro 14). Las que sí estaban mejor después de la terapia neoadyuvante, estuvieron mejor con la radio-

PMRT for T1/2 N0 Triple Negatives?

- Patients with aggressive triple negative tumors likely have a higher local-regional relapse rate following mastectomy
- Does this by itself call for PMRT
- Canadian Study shows higher local relapse rates in Triple Negatives Treated by Mastectomy (without PMRT) compared to Triple Negatives Treated by BCS+RT (Abdulkarim et al. JCO, 2011)
 - Editorial by Pignol, Rakovitch and Olivotto: Is Breast Conservation Therapy Superior to Mastectomy for Women with Triple Negative Breast Cancers:

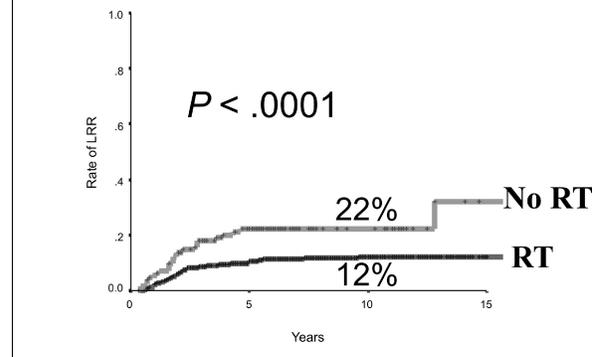
Cuadro 13

terapia.

Cualquier paciente que tenga enfermedad en estadio III o IV, independientemente de su respuesta, debe considerarse para radioterapia posmastectomía. Y ciertamente aquellas pacientes que tengan algún ganglio residual después del tratamiento neoadyuvante, deben considerarse para radioterapia posmastectomía.

En mi práctica, yo trato la pared torácica y el campo supraclavicular, aunque sea 1 a 3 ganglios positivos. Sacamos toda la axila completa, para pacientes que no se les ha hecho una linfadenectomía total o incompleta. Esas pacientes tienen un alto riesgo de recidiva con el ganglio centinela solo o con ganglios residuales. Tratamos toda la axila y la zona supraclavicular, pero en posmastectomía agregamos la axila total, si no hay linfadenectomía. Luego si tiene varios ganglios positivos, agregamos un *boost* de la

Local-Regional Recurrence



Cuadro 14

axila positiva, si pensamos que no se ha tratado apropiadamente la axila.

La cadena mamaria interna es un tema de controversia, es más complicado tratarla. Pero de cualquier manera debe considerarse, hablarse en pacientes de alto riesgo. En general, consideramos el tratamiento de la cadena mamaria interna en pacientes de alto riesgo. En el caso de condición positiva, le damos un *boost* a la cicatriz. Aunque yo sé que hay controversias respecto a la necesidad de darle un refuerzo de radioterapia a la cicatriz.

El tratamiento cuidadoso y la planificación, es crucial para minimizar las secuelas cardíacas, pulmonares y de segundo tumor primario. Hacemos TAC para optimizar el tratamiento. Muchas gracias.