

XV CONGRESO ARGENTINO E INTERNACIONAL DE MASTOLOGÍA



Dr. Philip Poortmans

Rol actual de la radioterapia en la irradiación de las áreas ganglionares.

Soy Philip Poortmans, radio-oncólogo de Amberes, Bélgica. Es un placer presentar mi charla sobre “Rol actual de la radioterapia en la irradiación de las áreas ganglionares”.

No poseo conflictos de interés con respecto a esta presentación. Soy Medical Advisor de una compañía que produce equipos para radioterapia intraoperatoria “Sordina IORT Technologies Spa”.

Tras una breve introducción voy a comentar el estudio EORTC 22922-10925. Presentaré los resultados a 10 y 15 años y cómo interpretarlos.

El drenaje linfático de la mama se dirige a los tres niveles axilares (Nivel I- III), a la fosa supraclavicular (Nivel IV) y a la cadena mamaria interna. (CMI). La tasa de ganglios afectados a nivel de la cadena mamaria interna varía de acuerdo a la localización el tumor primario y al compromiso de los ganglios axilares. El porcentaje es mayor en el caso de los tumores ubicados en el CII (drenaje a CMI: 42,9%).

Los resultados de la radioterapia post mastectomía han sido publicados por el grupo EBCTCG en 2014.¹ Se ha demostrado que la radioterapia disminuye la tasa de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama en mujeres con ganglios positivos, independientemente del número de ganglios comprometidos y el tipo de adyuvancia recibida (quimioterapia, hormonoterapia). El beneficio fue mayor cuando el vaciamiento axilar fue incompleto o no se realizó y menor cuando no se incluyó la pared torácica. En los trabajos analizados la gran ma-

yoría de las pacientes recibieron radioterapia completa de las áreas ganglionares, incluyendo la cadena mamaria interna.

Sabemos que el riesgo relativo de cardiotoxicidad aumenta 7,4% por cada Gy recibido en el área cardíaca y que la asociación con la quimioterapia lo incrementa aún más. Esto fue demostrado en un trabajo publicado en 2007², que comparó un grupo de pacientes tratadas con quimioterapia utilizando el esquema CMF y que fueron irradiadas vs otro que no, con un seguimiento de 20 años (RT+ QT vs no RT: HR = 3.6 95% CI = 2.00 a 6.51). Esto se asocia a los datos publicados por Cuzick en 1987, sobre un metaanálisis de pacientes que habían vivido más de 10 años tratadas con mastectomía radical modificada vs mastectomía simple y radioterapia. Aquellas que fueron irradiadas presentaron menor tasa de supervivencia.³

Hemos mejorado muchísimo con respecto al pasado. Por ejemplo, la dosis a nivel del corazón ha disminuído de 13 Gy a menos de 5 - 2 Gy. En un trabajo danés publicado en 1999 utilizando un esquema de radioterapia que hoy no podríamos aceptar, no se evidenció aumento de la mortalidad asociada a cardiotoxicidad.⁴

El EORTC randomizó pacientes con cáncer de mama EI- III, con ganglios axilares positivos y/o tumor de localización central o medial a recibir radioterapia de la cadena mamaria interna y fosa supraclavicular (CMI/FSC) o no. Se incluyeron más de cuatro mil pacientes, con edad media 54 años. Lo importante es que, el 45% no tenía compromiso de los ganglios axilares, y el 85% había recibido tratamiento sistémico adyuvante. El control de calidad fue muy importante para determinar la dosis de tratamiento. Se utilizó un "Dummy run" (simulación), un plan de radioterapia basado en un paciente virtual y también se realizó un detallado seguimiento de las pacientes tratadas. En el año 2015 se publicaron los resultados en la revista "The New England Journal of Medicine".⁵ Con un seguimiento de 10.9 años, el dato más relevante fue con respecto a la recurrencia a distancia, 3.7% a favor de la radioterapia ganglionar. La muerte por cáncer de mama específica disminuyó un 2,6% en las pacientes que recibieron radioterapia de la cadena mamaria interna.

Este trabajo, junto al ensayo canadiense⁶ y un estudio de cohorte danés⁷, demostraron que la supervivencia libre de enfermedad a 10 años se ha incrementado con la radioterapia de la cadena mamaria interna, en especial debido a la disminución de la tasa de metástasis a distancia. La supervivencia global y específica por cáncer de mama presentaron también una tendencia favorable en las pacientes que recibieron radioterapia ganglionar. La tasa de efectos secundarios

fue un poco más alta en el grupo con radioterapia de la cadena mamaria interna, aunque limitados y en algunos casos transitorios. Tampoco se asociaron a un incremento de la mortalidad.

Los resultados con un seguimiento medio de 15,7 años (“resultados bis”), fueron publicados el año pasado en “Lancet Oncology”.⁸ La recurrencia por cáncer de mama luego de la radioterapia de la cadena mamaria interna (RT CMI) fue más baja ~ 3%, debido a la disminución de la tasa de recurrencia a distancia. No hubo aumento de incidencia de otros carcinomas, incluyendo el cáncer de mama contralateral y pulmonar. El incremento en supervivencia global no fue significativo, pero sí la disminución de la mortalidad específica por cáncer de mama en las pacientes que recibieron radioterapia de la cadena mamaria interna (15,5% sin RT CMI vs. 12,9% con RT CMI).

El resultado más significativo fue el incremento de los efectos secundarios a 15 años en las pacientes que recibieron radioterapia de la cadena mamaria interna, en especial relacionados a complicaciones pulmonares tardías y cardíacas, sin embargo, algunas fueron solo transitorias.⁹ No tuvo influencia el lado de la mama irradiada. Hay que mencionar que muchos de estos datos fueron obtenidos en pacientes irradiadas antes de la incorporación de técnicas de radioterapia más modernas. En cuanto a supervivencia global, las pacientes que recibieron RT de la cadena mamaria interna tuvieron una tasa de supervivencia del 75% a los 14,2 años vs 13 años quienes no la recibieron. Considero que esta diferencia media de supervivencia de 1,2 años es importante.

Los resultados preliminares del metaanálisis del EBCTCG sobre radioterapia de áreas ganglionares que incluyó 14 estudios y 13,500 pacientes fue presentado en San Antonio 2018. Analizaron los resultados de los estudios más nuevos con respecto a los más antiguos. Como se esperaba, los estudios más recientes presentaron resultados más favorables. Las pacientes que recibieron radioterapia de áreas ganglionares tuvieron menos recurrencias y las tasas de recaída en los estudios más modernos fueron a su vez menores. Lo mismo ocurrió al analizar la mortalidad específica por cáncer de mama, los ensayos más antiguos presentaron a 10 años tasas del 36% y los más nuevos del 18% y en estos se evidenció el beneficio de la radioterapia. El dato más relevante fue, que el incremento en la mortalidad debido a la radioterapia observado en estudios anteriores, a partir del año 1989 no se evidenció más.

¿Cómo podemos mejorar?

En un estudio del año 2001 basado en control de calidad, se observó que si todos las pacientes hubiesen sido tratadas correctamente el beneficio en supervivencia a 10 años hubiera sido del 5%, pero debido a una distribución de dosis sub-óptima, fue del 3.8%.¹⁰ Hoy mediante la utilización del scanner de planificación, sumado al concepto de irradiación de volúmenes blanco y a las recomendaciones de las guías de ESTRO, podemos alcanzar una distribución de dosis mucho mejor y probablemente mejores resultados que en el pasado. Y junto a las técnicas más modernas de radioterapia (3D e IMRT volumétrico), asociadas al control respiratorio podemos disminuir mucho la dosis al nivel del corazón y en un futuro podremos disminuirla aún más.

Para concluir, la radioterapia de áreas ganglionares mejora la evolución, con muy bajo nivel de toxicidad a largo plazo (15,7 años). No hemos visto un impacto negativo del tratamiento en cuanto a la mortalidad, pero debemos seleccionar bien quienes son las pacientes que más se beneficiarán. Si lo hacemos, debemos hacerlo bien.

Con una radioterapia óptima y una planificación individualizada, podemos tratar los volúmenes exactos, aumentar la dosis en los volúmenes blanco, disminuir la dosis a nivel de los órganos en riesgo, y obtener mejores resultados.

Muchas gracias por su atención.

REFERENCIAS

1. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet*. 2014;383: 2127-35. ◀
2. Hoening MJ, Botma A, Aleman B, et al. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 10-year Survivors of Breast Cancer. *JNCI*. 2007;99:365-375. ◀
3. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. *Cancer Treat Rep*. 1987;71:15-29. ◀
4. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J, et al. Morbidity and mortality of ischemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. *Lancet*. 1999;354:1425-30 ◀
5. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373:317-27 ◀
6. Whelan T, Olivotto I, Parulekar W, et al. Regional Nodal Irradiation in Early Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373:307-16. ◀
7. Thorsen LB, Vrou Offersen B, Dano H et al. DBCG-IMN: A Population- Based Cohort Study on the effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node- Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34:314-320. ◀
8. Poortmans PM, Weltens C Fortpied C et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III Breast Cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1602-10. ◀
9. Poortmans PM, StruiKmans H, De Brouwer P, et al. Side Effects 15 Years After Lymph Node Irradiation in Breast Cancer: Randomized EORTC Trial 22922/10925. *JNCI*. 2021;113(10):1360-1368. ◀
10. Poortmans PM, Venselaar JL, Struikmans H, et al. The potential impact of treatment variations on the results of radiotherapy of the internal mammary lymph node chain: a quality-assurance report on the dummy run of EORTC Phase III randomized trial. 22922/10925 in Stage I-III breast cancer. *Int J Oncol Biol Phys*. 2001;49(5):1399-408. ◀