

EL MANEJO DE LA RADIOTERAPIA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES EN EL CÁNCER DE MAMA

Thomas Buchholz

El manejo de los ganglios axilares en el carcinoma de mama es una de las áreas más interesantes, porque está pasando por muchos cambios con respecto a la terapia local/regional. Se han publicado dos estudios clínicos muy importantes que han cambiado el modo de pensar acerca del tratamiento de las pacientes y sus ganglios axilares. Vamos a analizar estos datos para que tengan algún marco de referencia y puedan comprender de qué manera se puede tratar y ayudar a sus pacientes.

Un caso muy común que pueden tener en el consultorio, es el de una paciente de 64 años que recibe cuadrantectomía y disección ganglionar. Tiene una axila negativa, pero en la disección del ganglio centinela se encuentra uno positivo con una metástasis de 3 mm. Es un tumor muy favorable por el resto de los rasgos T1 N0, posmenopáusica, RE+. En este escenario ustedes recomendarían una disección axilar más irradiación. No tratarían la axila más irradiación de la mama. Tratarían de tener como objetivo tanto la mama como la axila en el campo de irradiación o harían la mama más una irradiación total de la axila. Luego les diré que hago yo. ¿Qué pasa si fuera tratada con mastectomía en lugar de cirugía conservadora? ¿Irían a una disección axilar, harían irradiación posmastectomía para este carcinoma tan favorable?

Tenemos otro caso. Ganglios linfáticos positivos, pero en esta ocasión tiene 48 años, es premenopáusica, tiene 2 de 3 ganglios centinela positivos, es triple negativo. Un poco más ma-

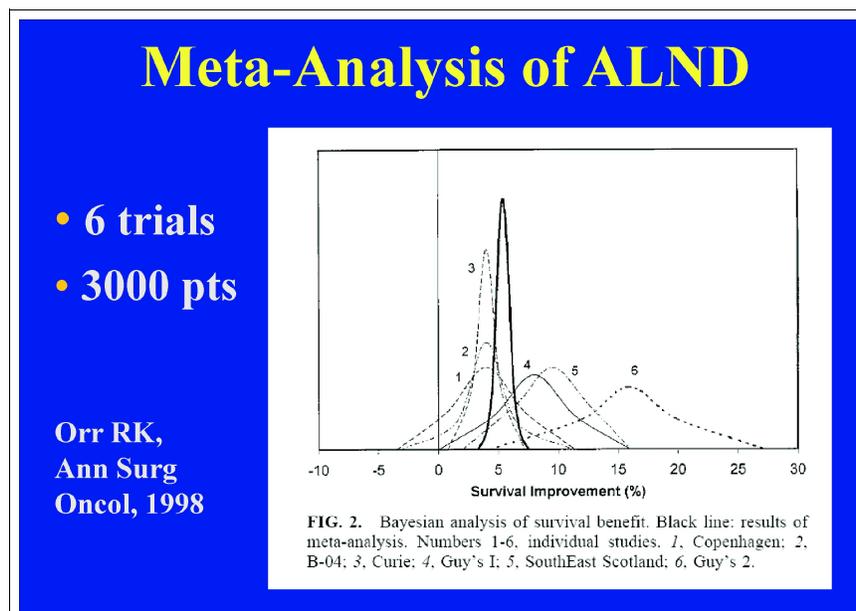
ligno el fenotipo biológico. ¿Qué harían?, una disección axilar, un campo de irradiación más amplio. Un escenario muy común que pueden encontrar en su consultorio.

La primera pregunta es, por qué nos preocupamos por el tratamiento de la axila, ¿es importante? Y quizás más específicamente, ¿dejar enfermedad en la axila puede llegar a ser fuente de metástasis a distancia que lleve a la muerte? Si dejamos enfermedad y pensamos que después podemos hacer la disección axilar como procedimiento de rescate, lo que estamos haciendo es poner a la paciente frente a una mala evolución.

El Cuadro 1 muestra un estudio de hace muchos años, que se refiere al NSABP B04. Ellos mostraron una ventaja modesta de la sobrevivencia haciendo la disección axilar *versus* la no disección.

Cuando se observan los beneficios de la terapia local/regional mostrado por el metaanálisis posmastectomía e irradiación, se dice que dejar enfermedad local/regional persistente en el momento de la enfermedad primaria, puede llevar a la metástasis a distancia y a la muerte de las pacientes. También es importante reconocer que se ha aprendido algo de este metaanálisis acerca del tiempo de los eventos. Típicamente si la irradiación va a mejorar el pronóstico de la paciente, la ventaja de la sobrevivencia ocurre entre los años 5 y 15, pero la recaída local/regional aparece más temprano y esto tiene sentido. Lleva tiempo que la enfermedad local/regional se di-

* Department of Radiation Oncology, MD Anderson Cancer Center.



Cuadro 1

semine y se convierta en metastásica y ponga en riesgo la vida de la paciente.

Entonces pensemos en los casos presentados, en el contexto de dos publicaciones recientes y muy importantes. Una se refiere a un estudio clínico publicado por el Dr. Giuliano de hace 2 años. Nosotros en el MD Anderson participamos con el Dr. Giuliano en este grupo, que hizo una comparación de la disección axilar contra no disección axilar, en mujeres con centinela positivos, fue un estudio clínico *randomizado* y prospectivo.

Las pacientes que pertenecieron al estudio tenían una enfermedad favorable, edad promedio 55 años, casi todas tenían tumores T1. El 80% enfermedad RE+, dos tercios tenían un solo ganglio centinela positivo, y por definición se podrían tener hasta dos ganglios centinela positivo. La gran mayoría recibió tratamiento sistémico.

Cuando tienen un ganglio centinela positivo, hay un riesgo de enfermedad ganglionar y el metaanálisis predice un 40% de posibilidades de tener enfermedad adicional, porque el Z11 tenía

una población favorable en su estudio del 27% y sabemos que la mitad de las pacientes fueron *randomizadas* a la resección completa de la axila. Entonces, porque es un estudio *randomizado* y los dos brazos estaban bien equilibrados, el brazo que no tenía la disección axilar tenía 25% de posibilidades de tener enfermedad residual. Lo que era muy interesante de este estudio, es que la tasa de recaída de ganglio linfático fue muy baja en ambos brazos, menos del 1%. Entonces, el brazo que tenía un 27% de probabilidad de tener enfermedad posquirúrgica, tenía una tasa de recaída del 1%.

¿Por qué no crece la enfermedad, para llamarlo de alguna manera, y aumenta la recaída local/regional? Es posible que mucha de esta enfermedad fuera RE+ y pudiera ser tratada con hormonas al momento de la presentación. Es posible que algo del tratamiento sistémico haya erradicado la enfermedad y sabemos que la quimioterapia neoadyuvante puede convertir un ganglio positivo en uno negativo más o menos en 25% de los casos, pero esto igual nos deja un alto porcentaje con enfermedad residual des-

Meta-analysis of LN Recurrence After SLN- surgery

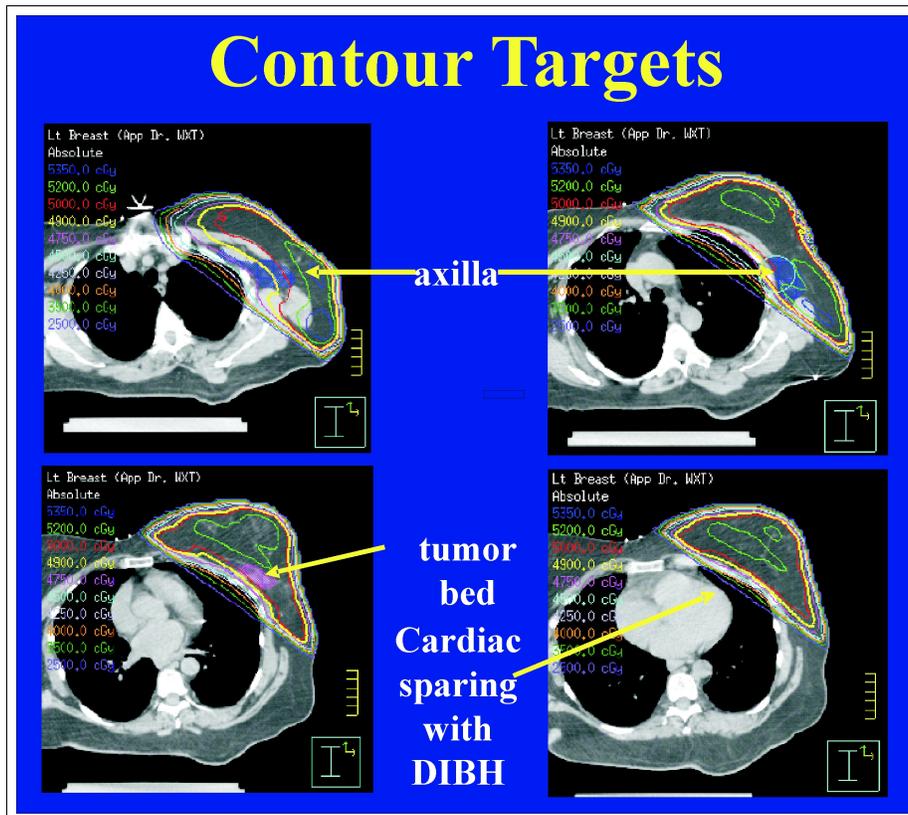
	No. of patients	No. with recurrence*	Relative risk†	P‡
EBRT				
Yes	18 878	73 (0.4)	0.32 (0.23 to 0.46)	< 0.001
No	4479	54 (1.2)		
Chemotherapy				
Yes	2286	8 (0.4)	0.71 (0.31 to 1.61)	0.410
No	4059	20 (0.5)		
Hormone therapy				
Yes	3197	14 (0.4)	0.98 (0.47 to 2.10)	0.967
No	3148	14 (0.4)		

Van Wely et al, Brt J Surg, 2011

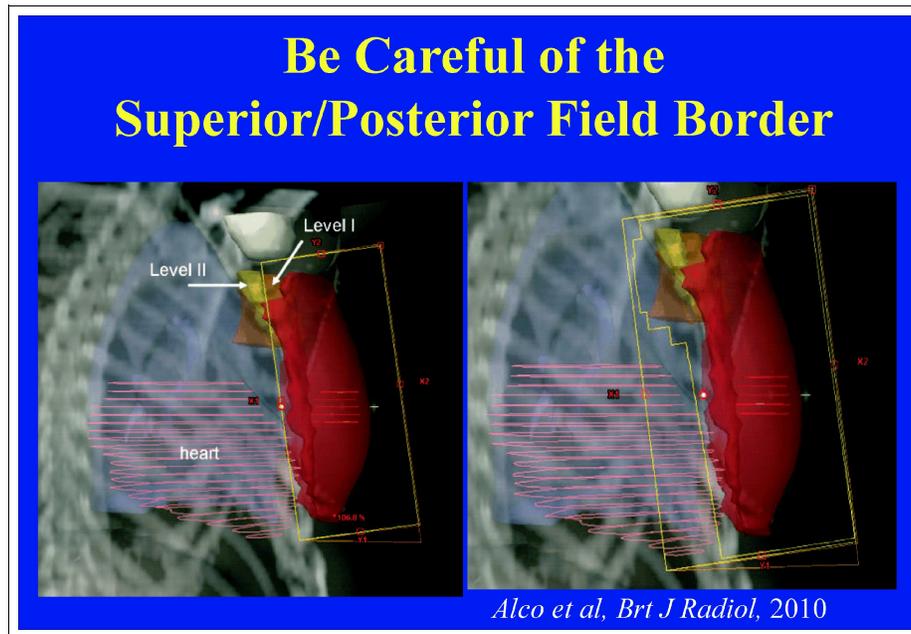
Cuadro 2

pués del tratamiento sistémico. Una de las preguntas es, si la enfermedad de ganglio se erradica por la irradiación de la mama o si la presencia tumoral aquí es biológicamente relevante.

¿Contribuye la irradiación a esta baja tasa de recurrencia o recaída local/regional?, porque sabemos que es muy efectiva. Para tener una idea más acabada, quiero mencionar un meta-análisis que analiza ganglios centinela negativos. Cuando tenemos un centinela negativo la posibilidad de tener enfermedad residual es muy baja. La irradiación no debería tener demasiado efecto, porque sabemos de antemano que la posibilidad de tener enfermedad residual es baja. Este metaanálisis fue de 24.000 pacientes. La tasa de recurrencia del ganglio linfático fue baja, menos del 1%, porque todas ellas tenían ganglios centinela negativos. Pero lo que llamó la atención es que las que no recibieron irradiación, todavía el riesgo era bajo, pero era tres veces más alto que las que la habían recibido. Esto apunta al hecho de que la irradiación, si se puede considerar una situación de alto riesgo, pue-



Cuadro 3



Cuadro 4

de dar una reducción proporcional o adicional al riesgo de la recaída local.

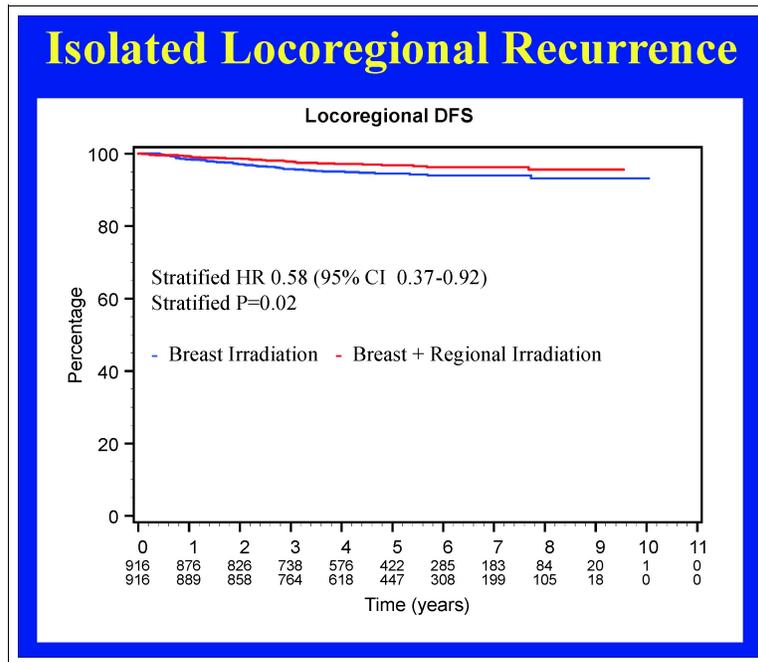
Nuevamente los datos presentados son de bajo riesgo en ambos brazos, pero lo que impacta es que se triplica la posibilidad de tener recurrencia en aquellas pacientes que no recibieron radioterapia. Esto no significa que tendríamos que utilizar irradiación para el centinela negativo, pero en una cohorte de pacientes con un riesgo más alto, por ejemplo 27%, la irradiación podría llegar a tener algún rol preventivo en la recaída local (Cuadro 2).

¿Cómo estamos tratando las pacientes aplicando el Z0011? Creo que hay un 30% de pacientes que tienen enfermedad residual y no es cómodo dejar la enfermedad ahí. Entonces, por qué no se utiliza una tecnología un poco más sofisticada y se trata el nivel I y II con campos de irradiación. Utilizamos nuestra tecnología basada en tomografía para definir el blanco. Sin una disección axilar, el objetivo más importante es el nivel I y II, que históricamente no ha sido tratado por los oncólogos radiantes, porque todos hacían la disección.

Utilizando la guía de tomografía podemos hacer el contorno y ver los pectorales mayor y menor fácilmente (Cuadro 3). Pueden asegurarse que quedan en el campo y esto es importante.

El Cuadro 4 muestra un estudio importante. Si no se prestara atención y sólo se tratara la mama, quizás se dejaría un componente del nivel II por fuera, pero con una pequeña modificación del campo, sin costo adicional para la paciente, se puede asegurar de incluir ese volumen en el campo irradiado. En esta situación la tecnología nos da mayor seguridad.

En el particular ejemplo que les mostré, el primero, lo que haría es utilizar los dos campos para tratar la mama y la axila y de esta manera me aseguraría de incluir el nivel I y II. Tenemos que ser más abarcadores, agregar más campo. No creo que esta paciente se beneficie con una disección axilar; esto es lo que hacemos en el MD Anderson. ¿Qué pasa si ella hubiera recibido una mastectomía? En este contexto, no hay dato que diga que no tiene que ir a una disección axilar. Yo trataría de hacer la irradiación



Cuadro 5

posmastectomía, porque creo que tiene una baja posibilidad de recaída local/regional por la cirugía que se le hizo. Esta es una buena razón para tener una terapia conservadora y evitar la disección de la axila, que se necesitaría si se le hiciera una mastectomía.

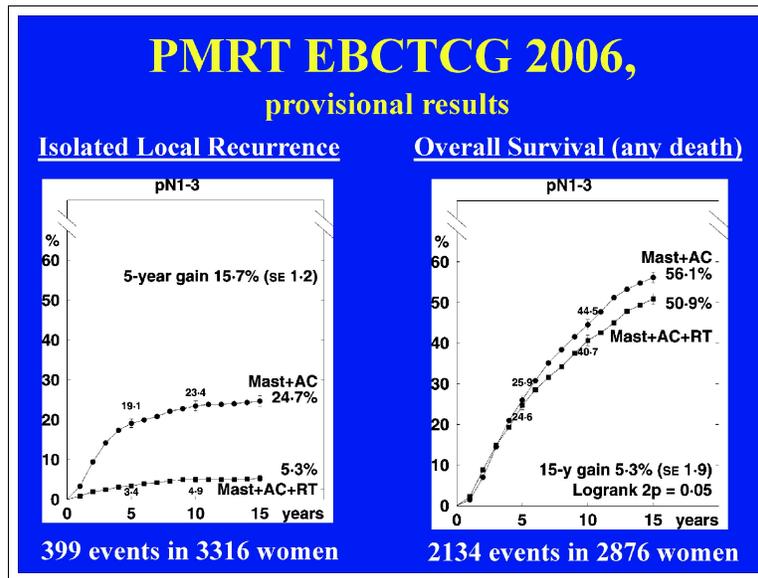
En el segundo caso que presenté, hay que tratar los niveles II y III, la cadena mamaria interna y la fosa supraclavicular.

Algunas pacientes que tengan mayor riesgo, como por ejemplo más de 3 ganglios positivos, se incluirían dentro de estos casos.

Hay una presentación reciente de un estudio *randomizado* de Canadá llamado MA.20. En la población con cirugía conservadora investigaron pacientes que tuvieran de 1 a 3 ganglios linfáticos positivos. Las *randomizaron* a irradiación de la mama completa o irradiación de mama completa más ganglios linfáticos regionales; todas estas pacientes tuvieron disección axilar. Es distinto del estudio Z0011, ya que la *randomización* fue irradiación a la mama *versus* irradiación extendida.

Eran más de 1.800 pacientes, muy favorables en su histología, el 50% con enfermedad T1, el 75% de RE+, todas ellas tratadas con un tratamiento sistémico adecuado. Lo interesante es que encontraron que la irradiación de los ganglios linfáticos regionales evitaba la recaída al regional. Es un número muy pequeño, 21 *vs.* 4, pero muestra que funciona en este tipo de pacientes irradiando el nivel III y la fosa supraclavicular, porque la muestra era grande. Teníamos una ventaja del 2%, nada más, y alguien puede llegar a cuestionar si realmente vale la pena esto, porque hay un aumento de la morbilidad.

El Cuadro 5 muestra las curvas que predijeron que esto sería un beneficio, pero lo que hace la irradiación es minimizar el riesgo de que haya enfermedad residual, pero la relevancia clínica puede ser cuestionada. Lo que llama la atención es que los ganglios regionales redujeron la tasa de recaída a distancia y que se hizo comparable a la local/regional. Se observó que a 5 años la sobrevida libre de enfermedad se modificó en más de un 5% con el agregado de la

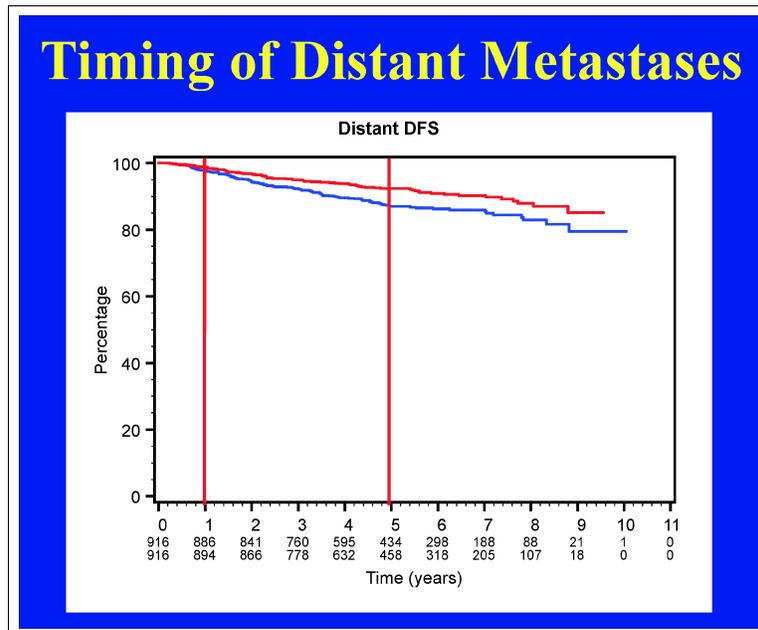


Cuadro 6

irradiación y éste realmente fue un hallazgo muy importante. Si esto hubiera sido una nueva droga de quimioterapia estaríamos todos contentos de agregar este beneficio. Creo que este beneficio está por encima del que vemos de la terapia

hormonal y de la quimioterapia.

Además tuvimos una tendencia hacia la mejoría en la tasa de mortalidad y la mortalidad a los 5 años. Esto no tuvo significado estadístico y tomó un tiempo para que la metástasis a distan-



Cuadro 7

New Data From AMAROS

	Z0011	MA20	AMAROS
Years	1999-2004	2000-2007	2001-2005
N	ALND = 420; SLND 436	WBI=916; WBI+RNI=916	ALND=744; AxRT=681
Mastectomy	0%	0%	17%
Node negative	0	10%	0
SLN size	macro 55-62%; micro 38-45%	NA	macro 60%; micro 30%; ITC 10%
Additional + LN	27.4%	NA	33%
Median # LN removed	17 in ALND arm	12	15 in ALND arm
1-3+ LN	basically 100%	85%	92.20%
>=4+ LN	small % reported as >= 3+ LN	5%	7.80%
Tumor size	68% cT1	45-50% > 2 cm	Median 1.7cm
Adjuvant chemo	58%	91%	61%
Adjuvant endocrine	47%	77%	79%
Follow-up period	median 6.3 yr f/u; report 5 yr rates	5 yr	median 6 yr f/u; report 5yr rates
Axillary recurrence rate	0.5% in ALND arm; 0.9% in SLND arm	NR	0.43% in ALND arm; 1.2% in AxRT arm
LRR	4.1% in ALND arm; 2.8% in SLND arm	3.2% in RNI arm; 5.5% in no RNI arm	NR
DM	NR	7.6% in RNI arm; 13.0% in no RNI arm	NR
DFS	82.2% in ALND arm; 83.9% in SLND arm	NR	86.9% in ALND arm; 82.65% in AxRT arm
OS	91.8% in ALND arm; 92.5% in SLND arm	92.3% in RNI arm; 90.7% in no RNI arm	93.27% in ALND arm; 92.52% in AxRT arm

Cuadro 8

cia lleve a la muerte de la paciente. Creo que con el tiempo, esto va a ser un resultado estadísticamente positivo.

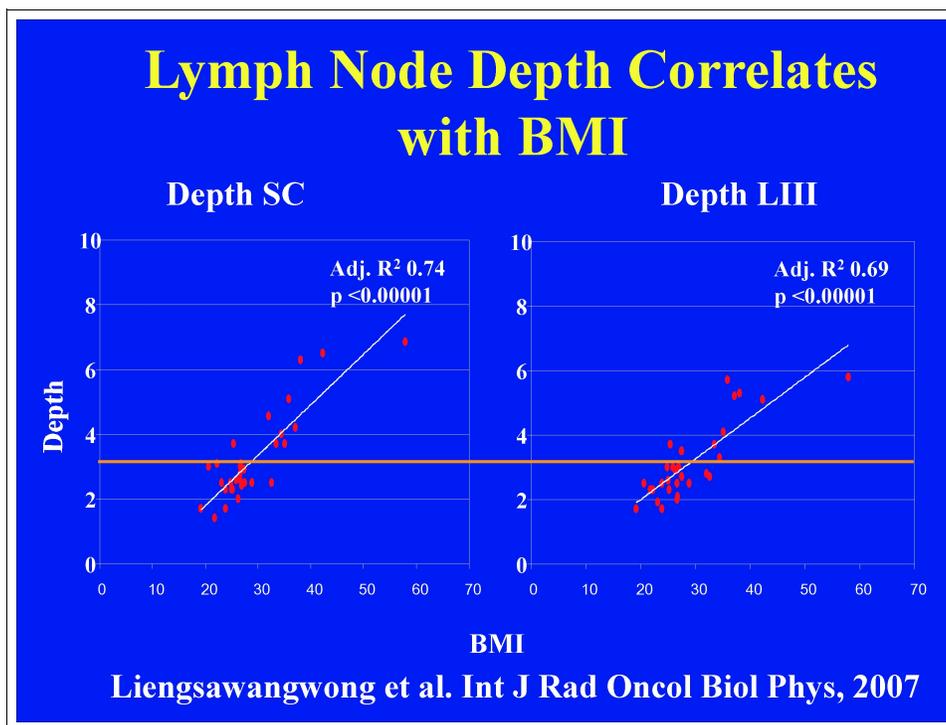
Hay unos hallazgos importantes. El 85% de las pacientes tenía 1 a 3 ganglios positivos y si la irradiación de los ganglios linfáticos es más grande se puede reducir la tasa de recaídas locales/regionales; además, se aumentó la supervivencia libre de enfermedad. En el contexto de este hallazgo, los riesgos de mortalidad y morbilidad son aceptables.

Los resultados locales/regionales no son distintos a los esperados y esta mejoría absoluta es razonable. Coincide con lo que veníamos pensando, pero los resultados de metástasis a distancia me sorprendieron. Si es que son ciertos y creo que realmente son ciertos, esto remarca la

importancia de hacer un estudio de fase III donde hay que considerar la irradiación de las fosas supraclaviculares y de la cadena mamaria interna.

Pero hay algunas diferencias importantes para resaltar. En los estudios de irradiación o de radioterapia, veíamos una mejoría local/regional frente a la supervivencia general en una proporción de 4 a 2. Además, el tiempo de los beneficios fueron tempranos.

En el Cuadro 6 tenemos el metaanálisis de Oxford con pacientes que tenían de 1 a 3 ganglios positivos, con irradiación posmastectomía. Tenemos un beneficio muy importante de la recaída local/regional, y en el MA.20 fue opuesto. Exactamente opuesto, menor beneficio local/regional y mucho mayor beneficio a distancia.



Cuadro 9

Si se analiza el Cuadro 7, no hay separación de las curvas de sobrevida hasta los primeros 5 años, y luego se separan rápidamente. ¿Cómo se explica esto?, para ser honesto no lo sé. Es posible que en la recaída de ganglios linfáticos haya tenido mayor beneficio del que creemos. También es posible que el tiempo de la metástasis a distancia sea más alto cuando se está tratando con enfermedad ganglionar.

Pero también es posible que haya un sesgo no reconocido en este estudio *randomizado* y estamos esperando la publicación. La he visto en su forma previa y no hay un área identificable donde haya un desequilibrio entre ambos brazos cuando se tiene un estudio *randomizado* con 1.800 pacientes. Cuanto más grande es la muestra, menor sería la distribución de cualquier variable.

El AMAROS es otro estudio importante que fue hecho en Europa. Eran pacientes con ganglios centinela positivos *randomizadas* a disec-

ción axilar o a una irradiación abarcadora como en el MA.20, diferente en el Z0011.

El Cuadro 8 muestra los tres brazos. Una de las diferencias es que el AMAROS es más parecido al Z0011 y tenía una cohorte de más bajo riesgo que el MA.20, pero también es importante, aunque no hayan sido publicadas, el AMAROS no tuvo diferencias en la sobrevida libre de enfermedad con una irradiación más abarcadora.

¿Cómo se deben interpretar los datos? Creo que las pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos positivos son muy heterogéneas como los dos casos que mostré. Hay que considerar otros factores; por ejemplo, 3 ganglios es peor que 2 ganglios, extensión extracapsular, infiltración microvascular, el tamaño de la metástasis, todas son consideraciones importantes. Estamos encontrando metástasis ganglionares que hubieran sido llamadas negativas en otras poblaciones y que ahora son descubiertas por la tecnología del

centinela. Esto hace que esta cohorte de ganglios positivos no sea un único grupo.

El segundo caso, para mí es de alto riesgo. Paciente de 48 años, triple negativo. Creo que basado en el MA.20 trataría esto agresivamente con el tratamiento estándar de disección axilar más una irradiación abarcadora. Entonces, los dos casos muestran el espectro de la enfermedad en pacientes que tengan ganglios positivos. Un caso con un perfil muy favorable y respuesta hormonal, que entraría en el Z0011, y por el otro lado, en esta cohorte, una paciente más joven, triple negativo, donde probablemente se beneficiaría de tratamiento adicional.

Si van a tratar los ganglios, pueden utilizar la guía de tomografía para asegurarse de estar centrándose en el área deseada, por ejemplo si están tratando el nivel III de la axila. Cuando yo era residente me decían que prescribiéramos la

dosis para 2 o 3 cm. Eso no tiene sentido, porque la gente cambia su índice de masa corporal. Creo que desde la comida de anoche aumenté mi masa corporal y mis ganglios linfáticos hayan aumentado. Entonces, si ustedes se basan en la profundidad de 3 cm van a perder toda la parte superior del gráfico del Cuadro 9. Ése es el beneficio de utilizar una guía de tomografía.

En conclusión, creo que los tratamientos radiantes de la axila dan resultados comparables a la cirugía y que es un aliado de la cirugía que nos va a dar el mejor pronóstico para la paciente. Creo que hay que evitar la enfermedad persistente que puede llevar a la metástasis y que la cirugía *versus* la irradiación es una pregunta importante, donde se necesita tener una respuesta de equipo. Las nuevas técnicas nos van a ayudar a aplicar la irradiación de manera más efectiva. Muchas gracias.