

Manejo actual de la irradiación de ganglios linfáticos regionales (RNI) después de la quimioterapia neoadyuvante.

*Dra. Julia White. MD, FACR,
FASTRO.*

Buenos días, muchísimas gracias a la organización por invitarme a este maravilloso Congreso.

Como escuchamos antes sobre la cirugía posquimioterapia neoadyuvante para manejar la axila, yo no voy a hablar del manejo de los ganglios después de la quimioterapia. Más bien en esta charla quiero hablar de estos temas: definición de RNI, indicaciones en adyuvancia, evidencia actual de RNI post neoadyuvancia, y estudios clínicos.

¿En qué consiste la irradiación de los ganglios regionales? Para que estemos hablando de lo mismo; cuando hablo de irradiación total de ganglios regionales quiere decir: la axila “no disecada” (donde se ha hecho linfadenectomía axilar o biopsia de ganglio centinela), los supraclaviculares que están en continuidad y los de la mamaria interna, que son los primeros tres espacios intercostales. Me refiero a radiación de ganglios regionales como algo que puede darse después de la mastectomía o post tumorectomía.

Entonces, todo lo que entendemos en cuanto a cuándo dar radioterapia axilar, desde mi perspectiva se ha aprendido en el contexto en que primero se hace cirugía y la quimioterapia es adyuvante.

Primero quiero decir cuáles son las indicaciones actuales de la irradiación ganglionar porque es lo que hacemos en el contexto post neoadyuvancia. Quizás todos ustedes conozcan estos tres estudios importantes que establecen las indicaciones de irradiación ganglionar: British Columbia, DBCG 82B y DBCG 82C. Estos tres estudios que se hicieron hace más de veinte años, demostraron una gran mejoría axilar y sobrevida específica y lo más interesante, que la mayoría

de las pacientes N1 a N3, las indicaciones de este estudio, de ASCO, etc., o sea la irradiación de los ganglios regionales debe hacerse solamente en las mujeres que tienen 4 o más ganglios positivos. Estos estudios modernos han establecido que la radiación en el contexto adyuvante debe ofrecerse cuando hay más de 3 ganglios positivos. En los primeros estudios, el NCIC MA.20 consideró irradiación de los niveles II y III supraclavicular y 2 a 3 espacios intercostales. En el EORTC 22922 se incluyó pN+ y pN- con tumor central o medial, se irradió o no espacios intercostales y supraclavicular en forma randomizada. Estos estudios demuestran mejor control regional a 10 años, reducción y además una mejoría absoluta en la sobrevida libre de enfermedad a distancia y la sobrevida libre de enfermedad de 3% a 4%. Cuando nos fijamos en el estudio EORTC 22922 a 15 años, sigue demostrando una mejoría absoluta en la mortalidad por cáncer de mama y esto es interesante, no hubo diferencia en sobrevida global a 15 años. Pero también hubo una pérdida de seguimiento importante. Estos dos estudios combinados son reforzados por este nuevo estudio DBCG IMN. Es un estudio muy inteligente donde no querían randomizar a las pacientes. Más bien tomaron 3.000 pacientes con ganglios positivos axilares, la mayoría con enfermedad N1, 1 a 3 ganglios positivos. Todas las pacientes iban a recibir irradiación en la mama, en la axila y en la cadena supraclavicular. Si el tumor estaba del lado derecho recibían y si estaba del lado izquierdo no recibían irradiación de la cadena mamaria interna. Todas las variables estaban bastante equilibradas. El seguimiento medio fue de 9 años. Nuevamente en este estudio se hizo irradiación total con mejoría absoluta en la sobrevida global del 3%. Reducción en mortalidad de aproximadamente 3% y metástasis a distancia reducida de manera similar 3%. Lo que aprendimos de todos estos estudios en la adyuvancia es que la mejoría en control local era proporcional al efecto sistémico y que hay 2% a 4% de efecto sistémico uniforme, reducción de metástasis a distancia, mejoría en sobrevida libre de enfermedad y reducción en mortalidad por cáncer de mama. Entonces uno dice, bueno eso no es mucho, es solo 2% a 3% de mejoría absoluta. Pero les diría que esto es parecido a las mejorías que observamos con los tratamientos sistémicos. En el ATAC, se observa una diferencia en DFS 2,6%. Sin embargo, ampliamente damos un inhibidor de aromatasa. En el APHINITY, la diferencia es solamente de 1,6% global y para los que tienen más ganglios 3,2%, o sea, parecido a lo que pasa con la radioterapia en tratamiento adyuvante. Las guías actuales, entonces, están incluyendo las dos opciones. Pasamos a neoadyuvancia, porque acá se pone más borrosa la evidencia para la toma de decisiones clínicas para irradiación regional, son todos datos retrospectivos. No tenemos ensayos clínicos pros-

pectivos randomizados en este marco, para saber qué paciente debe recibir irradiación ganglionar. ¿La presentación de la enfermedad clínica es lo que usamos?, ¿o usamos la enfermedad patológica después de neoadyuvancia con quimioterapia? Muy importante, porque los datos de Cortázar, tienen más de diez años, pero sabemos que la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante es pronóstico para mejora de sobrevida. Sobre todo, en los casos de HER2 positivo y triple negativo.

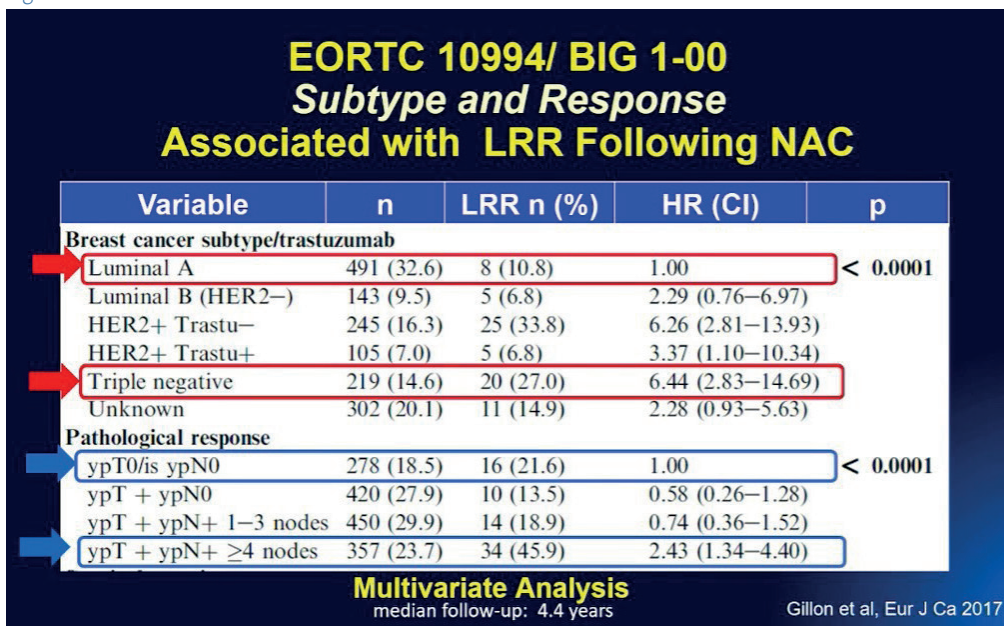
Entonces uno debe preguntarse ¿hay que tomar decisiones para irradiar los ganglios locales basado en respuesta?

Nuevamente, no hay datos randomizados prospectivos, pero sí hay datos prospectivos que se han recopilado en estudios de quimioterapia neoadyuvante y algunos miraron recidiva locorregional de manera retrospectiva.

Miremos este estudio de Mamounas de 10 años atrás. Análisis combinado del NSABP B-18 y B-27. El B-18 randomizaba entre toda una serie diferente de quimioterapias y doxorubicina+ciclofosfamida+docetaxel para el segundo estudio antes o después de la cirugía. La cohorte completa de 3.088 pacientes a 10 años, miden 11% el grupo total, 12,5% mastectomía y 10,3% en tratamiento conservador. Pero ninguno recibió radioterapia ganglionar, eso es importante. En el análisis multivariado cinco factores se asociaron con recidiva locorregional. El factor más fuerte es presentar un ganglio positivo clínicamente, que después baja a ypN0/ypT0. En estos datos de B-18 y B-27, se observa que la reducción en la recidiva locorregional con respuesta completa, bajó de 17% a 0% en las cohortes diferentes con respuesta patológica completa.

En este estudio, el EORTC 10994/BIG 1-100, se analizó la quimioterapia neoadyuvante con FEC o un taxano. Es muy interesante, la mayoría de las pacientes sí recibieron radioterapia. Analizaron no solamente la respuesta sino subtipos de cáncer de mama y el seguimiento medio fue de 4 años. A 5 años tenían 4% a 5% de recidiva locorregional y la misma fue el primer sitio de recidiva en el 1%, muy bajo. El análisis multivariado mostró que los factores asociados a recidiva locorregional eran el subtipo y el tipo de respuesta patológica, como los factores más importantes. En la parte inferior del cuadro pueden ver en azul, las pacientes con respuesta patológica completa que tuvieron la menor recidiva locorregional y las que tenían 4 o más ganglios positivos después de la quimioterapia tenían muy alta recidiva locorregional. En el luminal A baja recidiva comparado con los triple negativos después de la quimioterapia neoadyuvante. Figura 1.

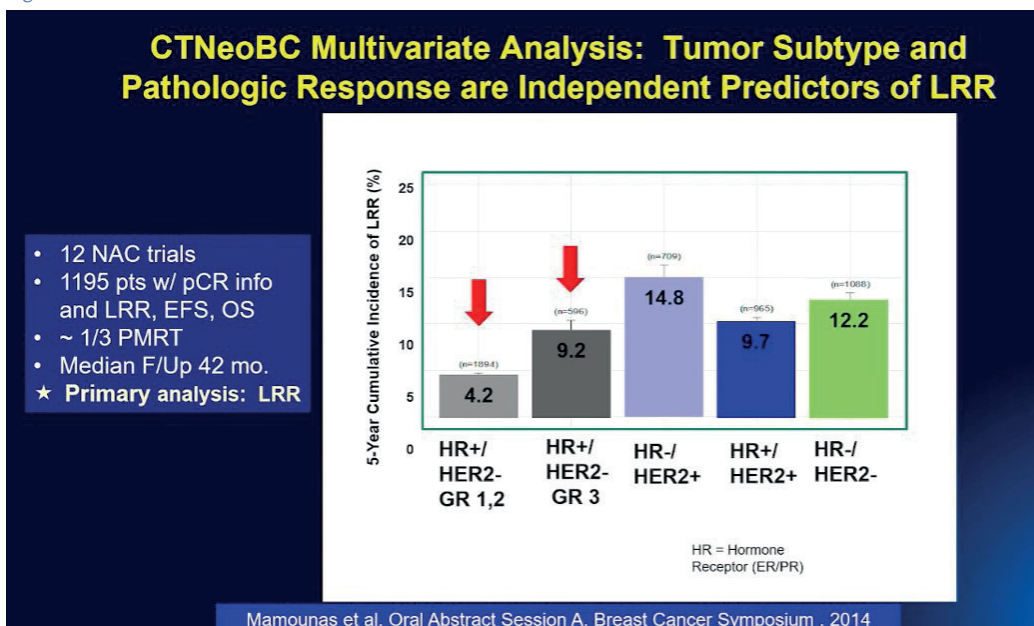
Figura 1.



Analizando más la relación entre subtipo y recidiva loco-regional, se muestran estos datos que nunca fueron publicados. Los presentó el Dr. Mamounas en el ASCO Breast 2014. Los mismos grupos del metaanálisis anterior que mostré y miraron recidiva loco-regional según subtipo y respuesta. Un tercio de las pacientes tuvo radioterapia post mastectomía y la mediana de seguimiento fue de 4,2 años. Pero me quiero

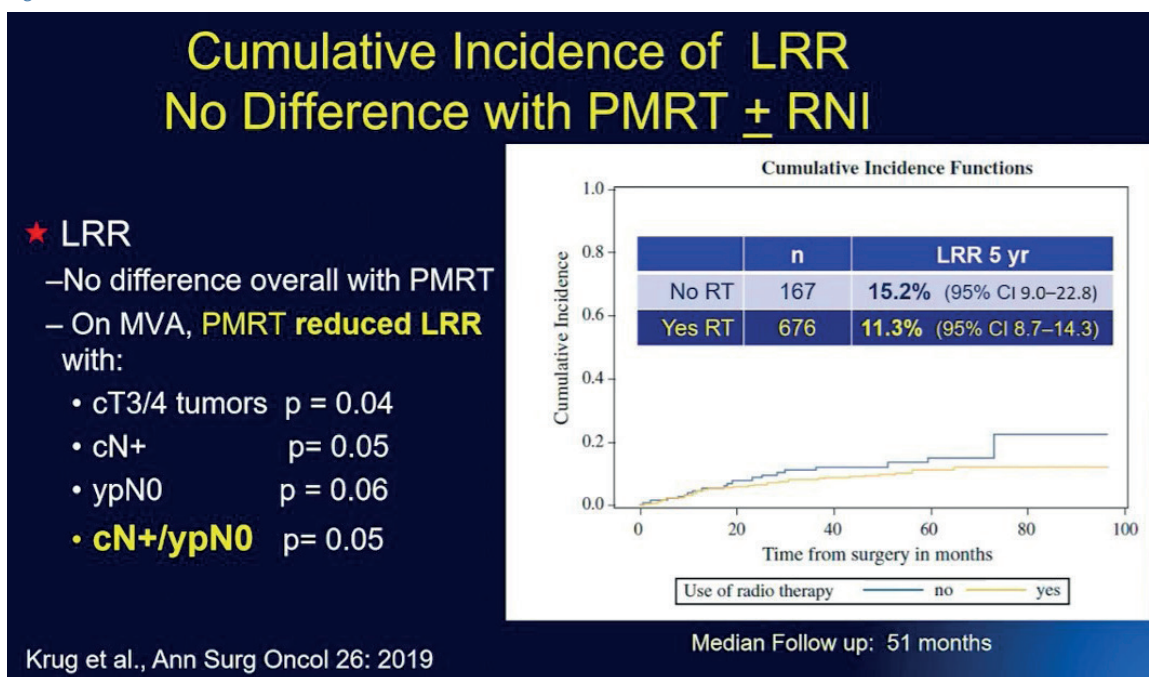
concentrar en las pacientes hormonosensibles, esto es interesante. Las hormonosensibles tienen menor recidiva loco-regional después de la quimioterapia neoadyuvante. Pero lo interesante es cuando miramos según la respuesta, en las pacientes grado 1-2, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante no parecía tener impacto importante sobre la recidiva loco-regional. En el grado 3 tenían un comportamiento parecido a las triple negativas y HER2+. Figura 2.

Figura 2.



En el grupo alemán con 3 estudios, el GeparTrio, el GeparQuattro y el GeparQuinto, el 60% de las pacientes fueron irradiadas y el 40% no. Compararon la tasa de recidiva locorregional con y sin radioterapia. La radioterapia fue a la pared torácica, a los supraclaviculares y a las axilas, pero el 15% solo recibió en la mamaria interna. No fue irradiación ganglionar total. Acá ven el estudio del punto primario. En general, cuando compararon radioterapia versus no radioterapia no hubo diferencia en la recidiva locorregional. Pero en el análisis multivariado lo que vieron es que la radioterapia posmastectomía, aunque no fue total ganglionar, redujo la recidiva locorregional, sobre todo en las pacientes que tenían ganglios clínicamente positivos, pero con respuesta patológica completa. Acá está la comparación de los tres grupos. Estos estudios retrospectivos sí demuestran beneficio de la radioterapia. Figura 3.

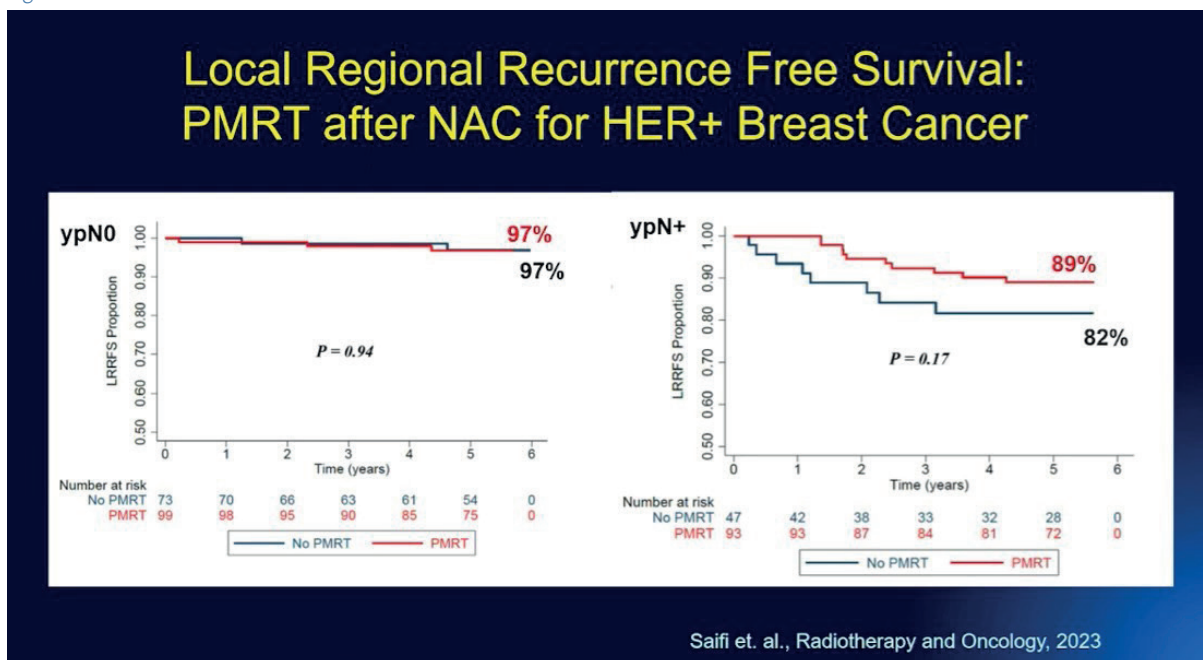
Figura 3.



Finalmente, esto se acaba de publicar este año, los ensayos TRYPHAE-NA y NeoSphere, sobre todo para el HER2+, donde la respuesta patológica completa sabemos que es muy alta. La población del estudio incluyó pacientes tratadas con mastectomía, 60% recibieron radioterapia posmastectomía y la respuesta patológica completa fue de 55% en estos análisis combinados de los dos estudios. Con una mediana de seguimiento de 5 años, la tasa de recidiva locorregional fue de 7,4%. Lo que no sorprende, porque la enfermedad HER2+ tiene más recidiva. Pero en el análisis multivariado, cuando compararon con radioterapia o sin radioterapia el estado ganglionar y la falta de

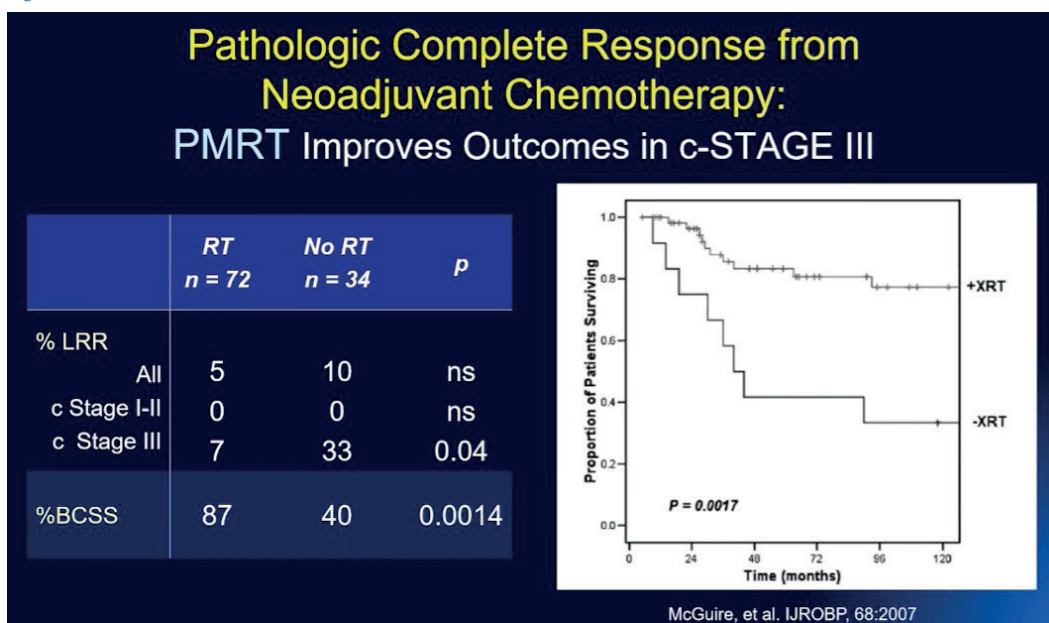
respuesta ganglionar se asociaron más con la recidiva locorregional. Pero en las que tuvieron ypN0 no hubo beneficio de la radioterapia en estas pacientes HER2, y las que eran ganglio positivo después de la neoadyuvancia, había sí una tendencia, pero no era de valor estadísticamente significativo. La cohorte era pequeña. Pero sí se ve el beneficio cuando hay más de 4 ganglios después de la quimioterapia neoadyuvante. O sea que la respuesta a la neoadyuvancia y el subtipo, son los motores de la recidiva locorregional. Figura 4.

Figura 4.



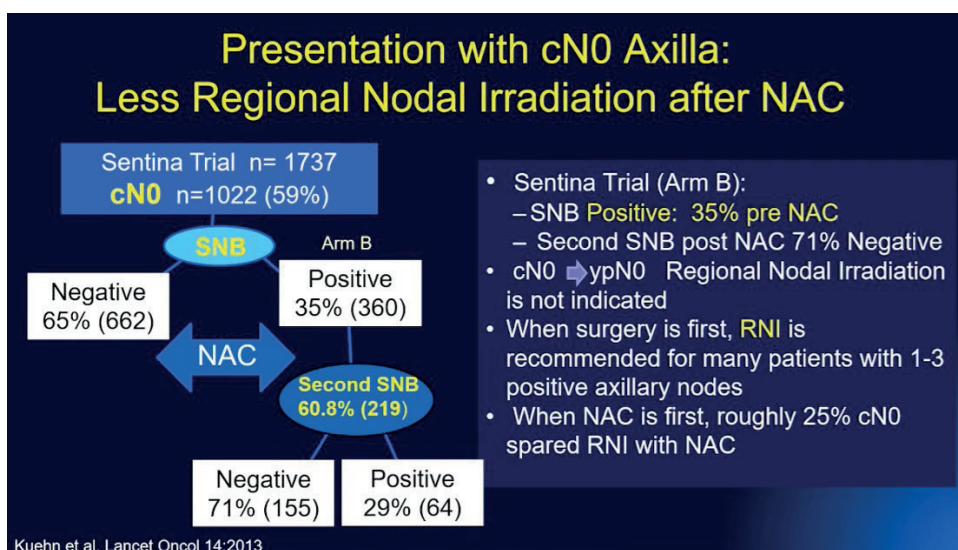
Estas son todas candidatas que muestro ahora, que eran operables, o sea que tenían enfermedad N1 antes de la quimioterapia. En el MD Anderson hay datos sobre N2-3 localmente avanzado antes de la neoadyuvancia. En esta población la pregunta es distinta. Acá tuvieron seis estudios clínicos prospectivos de quimioterapia neoadyuvante y las pacientes con enfermedad localmente avanzada, o sea, estadio clínico IIIb o más y con mucha enfermedad patológica residual, la radioterapia no solamente disminuye la recidiva locorregional sino que mejora la sobrevida. Entonces, hay que seguir la radioterapia, aunque tengan respuesta en estos casos avanzados. En un subgrupo de esta población, esto se presentó hace muchos años, también del MD Anderson, cuando analizaron las pacientes que tuvieron respuesta patológica completa y analizaron el outcome con o sin radioterapia. Incluso con respuesta patológica completa, las pacientes que tenían estadio IIIb N2 o más, la radioterapia disminuye la recidiva locorregional y mejora la sobrevida específica. Figura 5.

Figura 5.



Finalmente, ¿qué hacemos entonces? Enfermedad N1 operable, la respuesta disminuye la recidiva locorregional. Subtipo tumoral, grado 1-2, no cambia la respuesta, pero hay baja recidiva locorregional. Entonces, qué pasa con las pacientes que se presentan con enfermedad N0 clínicamente y que siguen así después, ¿hay rol para la radioterapia?, no. Esto es una de las cosas que es un logro de la quimioterapia neoadyuvante. Sabemos por el estudio Sentina que, si no tiene ganglios, si hacen de entrada biopsia de ganglio centinela, 35% van a tener ganglios positivos, y después de quimioterapia neoadyuvante, una segunda biopsia de ganglio centinela, igual hay algunas que siguen positivas.

Però también sabemos que con radioterapia en las que tienen ganglios ausentes o N0, en general no reciben radioterapia, ya se está desescalando la radioterapia con la quimioterapia neoadyuvante en las pacientes que siguen ypN0, 25% de los N0, entonces no tienen que recibir quimioterapia neoadyuvante de entrada. Figura 6.



Todas estas preguntas sobre el manejo llevaron al diseño de este estudio que ven acá, el NSABP B-51/RTOG 1304. Eran T1-3 N1, o sea operables, que debían tener una biopsia positiva de ganglio axilar y recibieron tratamiento neoadyuvante con respuesta a ypN0 después de 4 ciclos de quimioterapia combinada con un taxano. Luego se randomizaron RT solo del volumen mamario u observación, versus irradiación ganglionar después de mastectomía o tumorectomía. Se reclutaron 1.600 pacientes. En 2020 completamos el número de pacientes y me parece que en el ASCO del año próximo vamos a poder presentar los resultados. Figura 7.

Figura 7.

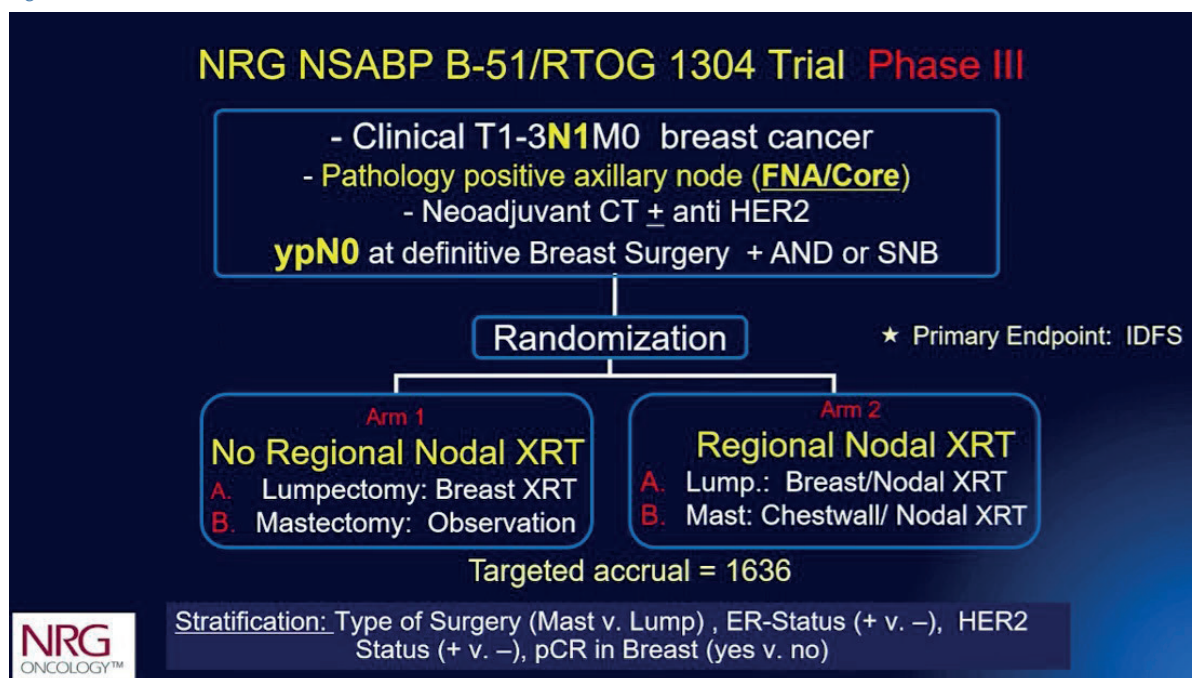


Figura 8.

NRG NSABP B51/ RTOG 1304 Patient Characteristics (12/28/2020)

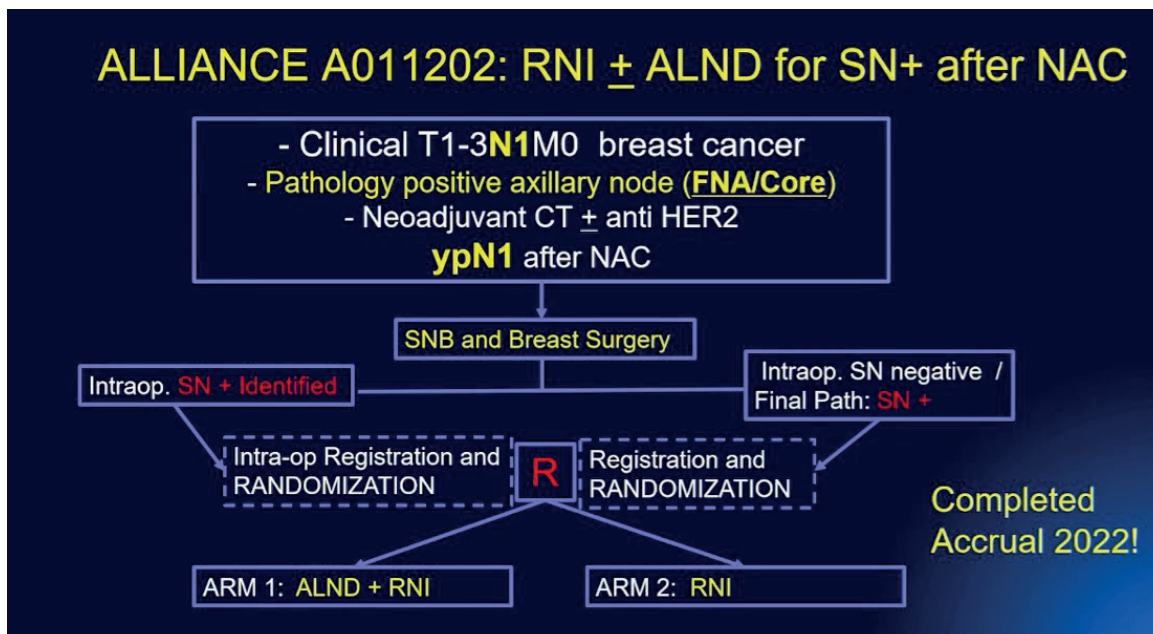
Characteristic		%
Receptor Status	TN	22.7
	HR+,HER2-	21.1
	HER2+	56.2
pCR Breast	yes	78.2
	No	21.8
Surgery	Mastectomy	42.3
	Lumpectomy	57.7

Accrual met 12/28/2020!!

Acá podemos ver la población. No sorprende que más de la mitad de nuestra población es HER2+. La pCR se logró en el 80%. Pudimos incluir pacientes de mastectomía y tumorectomía casi igual, un poquito más de tumorectomía. Así que el año que viene o este les contaremos los resultados. Figura 8.

Esto parecido, ALLIANCE A011202, T1-3 N1 operable, con biopsia positiva patológicamente confirmada, neoadyuvancia por lo menos 4 ciclos con taxano de base, ypN1 después de la quimioterapia. Ganglio centinela positivo durante la cirugía o después de patología final. Son randomizadas a recibir RNI con o sin vaciamiento axilar. Se acaba de completar a finales de 2022 el ingreso de pacientes y estamos esperando los resultados. Figura 9.

Figura 9.



En conjunto, ¿cuáles son mis recomendaciones? Esta es mi editorial personal, lo que yo pienso. Si es clínicamente N0 y patológicamente también N0, observo, no irradio a estas pacientes y evito así 25% de las que hubieran tenido ganglio centinela positivo de entrada. Si son clínicamente N+ y patológicamente positivo, irradiación ganglionar regional y el ALLIANCE nos dice si van a necesitar o no la disección axilar. Si son cN2-3 ypN0 esto es enfermedad de la mama localmente avanzada y siempre va a requerir irradiación de ganglios regionales y va a necesitar siempre la quimioterapia sistémica independiente de la respuesta. Clínicamente N1 ypN0, estamos esperando el resultado del NSABP B-51/RTOG1304, pero la mayoría de estas pacientes igual las trato con RNI. ¿A quién no se lo doy? Si tiene grado 1-2 y receptor de estrógeno positivo y clínicamente es N0, o con un solo ganglio positivo o con una micrometástasis, no estoy dando radioterapia en casos selectivos que son estadios muy tempranos de entrada, porque sé por otros lados que en grado 1-2, receptores estrogénicos positivos, N1 previo, no tiene una respuesta tan significativa. Figura 10.

Figura 10.

Recommendations: RNI Post Neoadjuvant Chemotherapy

- Clinical cN0/ yp N0: observation (*Will avoid RNI in cN0 → ~ 25% SN+ with surgery 1st*)
- Clinical cN+ / ypN+: regional nodal irradiation
- Clinical cN2-3/ ypN0: regional nodal irradiation (*Locally advanced disease!*)
- Clinical cN1/ ypN0: (*Await findings from NRG B51-RTOG1304*)
 - Regional nodal irradiation in most
 - Observation – selective cases of ER+/PR+/HER2-, Clinical T1-2, cN1 pre-NAC → ypT0-1, N0

Estas son mis recomendaciones personales y con esto les agradezco su atención.