



Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node.

DOI: [10.1200/JCO.22.00044](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00044)

Comentario: Dra. María Fernanda Sánchez - Dr. Ariel Fariña,
Servicio Radioterapia FALP.

La irradiación a la cadena mamaria interna es un tema controversial, ya que no se ha demostrado un beneficio en sobrevida global en estudios clínicos randomizados fase III y siempre ha existido el temor que aumente la toxicidad cardiovascular.

Actualmente este tema vuelve a la palestra con la reciente publicación de la actualización de los datos a 15 años del trabajo danés de Thorsen et al, que previamente con un seguimiento a 8 años había demostrado un beneficio a favor de irradiar CMI en aproximadamente 3% absoluto en sobrevida global. Este es un estudio prospectivo basado en cohorte poblacional realizado entre 2003 -2007, que asignó 3089 pacientes a radioterapia (RT) adyuvante y donde la indicación de irradiar la cadena mamaria interna (CMI) se basaba en la lateralidad de la enfermedad, de tal forma que 1492 pacientes con cáncer de mama derecha la recibieron y 1597 con cáncer de mama izquierda no la recibieron. Todos los demás sitios incluidos en el tratamiento fueron proporcionados independiente de la lateralidad. Las pacientes incluidas en el estudio correspondían a mujeres con cáncer de mama estadio temprano unilateral, todas con ganglios positivos, menores de 70 años y sin neoplasias previas. La mediana de edad fue 56 años, 41% eran premenopáusicas. La cirugía fue mastectomía total (65%) o parcial (35%) y todas con disección axilar. Los tumores pT2 fueron 58% y los ubicados en región central o medial correspondieron a un 40%. El estado ganglionar pN2 fue en el 41% de las pacientes. Se administraron 48 Gy en 24 fracciones en la CMI (los primeros 4 espacios intercostales), ya sea con electrones o por campos tangenciales. La dosis a mama/pared torácica y axila fue el mismo independiente de la lateralidad, y se incluía el nivel I axilar en caso de axila con 6 ganglios positivos. La mediana de seguimiento fue de 14,8 años, el outcome primario fue sobrevida global y secundario mortalidad por cáncer específica y recurrencia a distancia. Sus resultados muestran una sobrevida global a 15 años a favor de irradiar la CMI con un 60,1% versus 55,4%, (ganancia de 4.7% absoluta) con un HR ajustado a muerte de 0,86 (p=0,007). La mortalidad por cáncer de mama también fue menor en las pacientes con irradiación de CMI siendo 31,7% versus 33,9% en las pacientes sin RT a CMI (p=0,05). De igual forma, la recurrencia a distancia también fue menor en las pacientes con RT a CMI, siendo 35,6% versus 38,6% (p= 0,04). El análisis de subgrupos mostró que las pacientes con tumores pN1 de ubicación lateral no tendrían beneficio en sobrevida global (IC del 95 %, 0,80 a 1,24). Respecto a la toxicidad, no hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad por otras neoplasias ocurriendo en 61 y 75 pacientes, ni por causa cardiovascular, que ocurrió en 15 y 24 pacientes para las con y sin RT a CMI respectivamente.



Los autores concluyen que en pacientes con cáncer de mama estadio temprano con pN+ la RT a CMI disminuye la recurrencia a distancia y la muerte por cáncer de mama, lo que explicaría la mejoría en sobrevida global. Pese a no ser un estudio clínico prospectivo aleatorizado, este presenta 2 grandes fortalezas:

- Es un estudio de cohortes poblacional prospectivo con un gran número de pacientes, donde la indicación de la RT a CMI está basada solo en la lateralidad del cáncer, por lo que los factores pronósticos conocidos y probablemente también los confundentes están perfectamente balanceados (el cáncer de mama izquierda no es más agresivo ni de peor pronóstico que el de mama derecha). La tabla 1 de este artículo evidencia el claro balance de todas las variables conocidas en ambas cohortes.
- El beneficio en sobrevida global, disminución mortalidad cáncer específica y recurrencia a distancia son más generalizados a la población que un estudio clínico randomizado, ya que en estos últimos hay selección de pacientes para mejorar outcome.

Es importante mencionar 2 trabajos fase III que han evaluado directamente el beneficio de irradiar la CMI:

- El trabajo francés (Hennequin et al), multicéntrico fase III que no encontró diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (62% con RT a CMI versus 59% en RT sin CMI), aunque al igual que en trabajo Danés la CMI no aumentó la toxicidad cardiovascular. Las explicaciones para que esta diferencia no hubiera sido estadísticamente significativa incluyen el menor tamaño de la muestra, la inclusión de pacientes con axila (-) y el diseño del trabajo donde se estimó una diferencia en sobrevida global de 10% absoluto (demasiado optimista, ya que sabemos que el beneficio debería ser entre 3 a 4% absoluto aproximadamente), por lo que este trabajo no tiene poder para detectar diferencia en sobrevida global.
- El más reciente estudio Coreano (KROG 08-06) que con un seguimiento de 7 años no encontró diferencias en la supervivencia libre de enfermedad, siendo 85.3% en la rama con RT a CMI y 81.9% en las que no se irradiaba la CMI (HR 0.80, p= 0.22). El análisis de subgrupos mostró que en las pacientes con tumores de ubicación medial/central la RT a CMI mejoraba la sobrevida libre de enfermedad (91.8% versus 81,6% con HR: 0,42 y p=0,008) y la mortalidad por cáncer de mama (4.9% versus 10,2% con HR: 0,41 y p=0,04).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y que la IMRT permite incluir la CMI sin un aumento importante de la dosis en corazón o pulmón, debería considerarse fuertemente la irradiación de la CMI en pacientes con más de 4 linfonodos comprometidos (independientemente de la ubicación del tumor) y en aquellas con tumores centrales/mediales y 1-3 linfonodos (+) ya que existe una probable mejoría en sobrevida global, mortalidad por cáncer mama y el desarrollo de metástasis a distancia, sin implicar aumento de la toxicidad cardiovascular ni pulmonar.

Referencias

1. Thorsen LBJ, Overgaard J, Matthiessen LW, et al: Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study. *J Clin Oncol*, 2022
2. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø 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* 34:314-320, 2016
3. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al: Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 373:317-327, 2015
4. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al: Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373:307-316, 2015
5. 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 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:1602-1610, 2020
6. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al: Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:860-866, 2013
7. Kim YB, Byun HK, Kim DY, et al: Effect of elective internal mammary node irradiation on disease-free survival in women with node-positive breast cancer: A randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol* 8:96-105, 2022
8. Ou Huang, Liping Wang, Kunwei Shen, et al: Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* (2008)