

Conferencias

Medwave. Año X, No. 5, Mayo 2010. Creative Commons, Open Access.

Nuevas estrategias en radioterapia para cáncer de mama

Expositor: Rodrigo Arriagada⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia, y Universidad de Paris-Sud, e Institut Gustave-Roussy (IGR), Villejuif, Francia

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.05.4517>

Ficha del Artículo

Citación: Arriagada R. Nuevas estrategias en radioterapia para cáncer de mama. *Medwave* 2010 May;10(5). doi: 10.5867/medwave.2010.05.4517

Fecha de publicación: 1/5/2010

Resumen

Este texto completo es una transcripción editada y revisada de una conferencia que se dictó en el III Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama, realizado en Coquimbo entre los días 26 y 28 de agosto de 2009. El consenso fue organizado por la Sociedad Chilena de Mastología bajo la presidencia de la Dra. Soledad Torres.

Introducción

El principal tema a tratar en el presente documento corresponde a las nuevas estrategias de radioterapia (RT) en cáncer de mama (CM), pero además se revisarán tópicos fundamentales en el rol de la RT como son: el efecto de la dosis, la importancia del control local y el impacto en la sobrevida, los efectos iatrogénicos tardíos y una breve información de los volúmenes a tratar.

Efecto de la dosis

En 1985 publicamos, en conjunto con el *Princess Margaret Hospital* de Toronto, un trabajo de radioterapia exclusiva en 463 pacientes con enfermedad mamaria localmente avanzada. Con una modelización por análisis multifactorial, se encontró un efecto lineal de la dosis sobre 35 Gy y se predijo el efecto de una sobreimpresión tumoral de 15 Gy (1).

La Fig.1 muestra que el efecto de la dosis en cáncer localmente avanzado, representado en el rótulo de enfermedad clínica, es paralelo al efecto de la dosis en la enfermedad subclínica. Esta modelización permitió predecir que un aumento de 15 Gy en la dosis total, a partir de los 35 Gy, debería disminuir dos veces el riesgo de recidiva local.

Lo anterior fue corroborado por dos ensayos prospectivos: el primero fue el estudio de Lyon, con 1.024 pacientes, en el cual sólo se administró una dosis adicional de 10 Gy, lo que redujo el riesgo de recidiva local en 33 %, con un riesgo relativo de 0,66 (2); y el segundo ensayo fue el estudio EORTC con relación a la sobreimpresión, que incluyó a más de 5.300 pacientes. Se pudo demostrar que el aumento de la dosis de 16 Gy, redujo a la mitad el

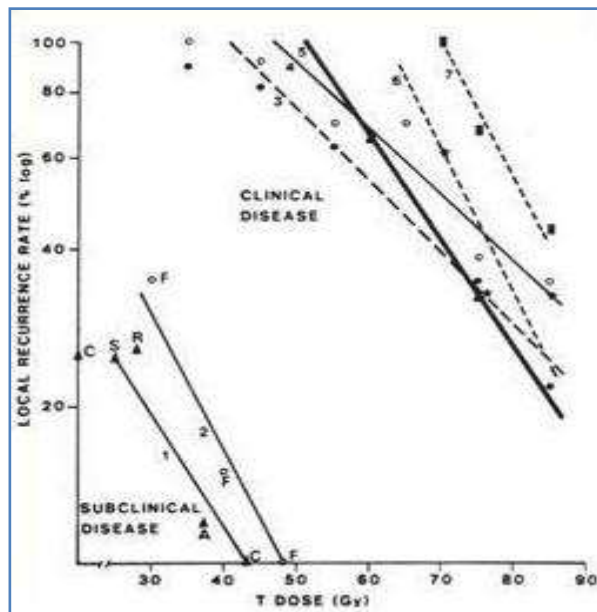


Figura 1. Predicción de dosis – efecto en CM.

riesgo de recidiva local, con un riesgo relativo de 0,51 (3). Este efecto fue independiente de la edad, pues existió una disminución cercana al 50% en todos los grupos etarios analizados. Sin duda, el efecto absoluto es más importante en pacientes jóvenes en quienes el riesgo de base de recidiva local es más alto cuando se realiza un tratamiento conservador. La dosis de sobreimpresión se

asoció a fibrosis moderada, pero el desarrollo de una fibrosis severa fue un acontecimiento infrecuente (4). Para controlar la enfermedad subclínica a una tasa del orden del 10% se necesitan dosis relativamente bajas (65-66 Gy), en cambio para controlar el mismo 10% en la enfermedad clínica es necesario administrar dosis cercanas a 100 Gy (5).

Efecto en el control local y la sobrevida

El control loco-regional tiene importancia en la sobrevida, lo que ha sido demostrado en el meta-análisis publicado por el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (6) en donde se aprecia que el porcentaje de las recidivas locales con RT disminuyen tres veces con relación al grupo control. Este efecto se observa en los primeros cinco años; no obstante, el efecto en la mortalidad por CM no se observa precozmente, ya que el efecto beneficioso del tratamiento se produce recién a los 10 a 15 años, con una reducción de 4 %, estadísticamente significativa (6). Lo anterior fue ratificado en los ensayos de cirugía conservadora con y sin RT en más de 7.000 pacientes, demostrándose el mismo efecto a nivel de recidivas locales y en la mortalidad.

En cuanto a los 26 estudios aleatorios con mastectomía total y disección axilar, con o sin RT, que incluyeron aproximadamente 11.000 mujeres, es importante recalcar que, en la mayoría de los ensayos, la RT fue administrada tanto a la pared torácica como a las áreas ganglionares. Por lo tanto, no es posible analizar separadamente los volúmenes irradiados. Además, en 19 de los 26 ensayos las pacientes recibieron algún tipo de tratamiento sistémico en los dos brazos de los estudios. En lo que se refiere a recurrencia local, en las pacientes con cuatro o más ganglios linfáticos positivos existe una reducción importante de 22% en las recidivas locales; para aquellas con uno a tres ganglios comprometidos, la reducción alcanza a 16 %, lo que es significativo. En cambio, para las pacientes con ganglios axilares negativos la reducción absoluta es sólo de 2,8% aun cuando la diferencia es estadísticamente significativa.

Al analizar la mortalidad por CM en el grupo con cuatro o más ganglios comprometidos, se observa una reducción significativa de 11 %; en el grupo con uno a tres ganglios positivos la mortalidad se reduce a 6,4 %; y no existe beneficio alguno en pacientes con ganglios axilares negativos.

Respecto a la mortalidad global, las pacientes con cuatro o más ganglios comprometidos presentan una reducción de 8,4 % a 20 años, y para las pacientes con uno a tres ganglios la reducción es de 2,7 % lo cual es también significativo. No obstante, las pacientes con ganglios negativos muestran un deterioro significativo de 6.8% en la sobrevida global (7).

Efectos iatrogénicos tardíos por radioterapia

Los ensayos que analizaron el rol de la radioterapia sumaron una muestra cercana a las 30.000 pacientes, con una mediana de seguimiento de 10 años. En estas series se determinaron la incidencia de CM contralateral, de tumores secundarios y de enfermedades cardíacas.

La incidencia de cáncer contralateral demuestra un leve aumento en el grupo de pacientes tratadas con RT, el cual es de 1,7 % a 20 años, lo que es significativo. Algo similar ocurre con los datos de mortalidad no relacionada con CM (lo que se entiende como mortalidad por enfermedad intercurrente) la cual también se incrementa en 2,2%; los tumores secundarios aumentaron en 1,8 % a los 20 años de seguimiento en el grupo irradiado, lo que es significativo. El exceso de tumores secundarios correspondió a cáncer de pulmón, de esófago, leucemias y sarcomas de tejidos blandos. En el ámbito de las enfermedades cardiovasculares, el aumento relativo de la mortalidad por enfermedad cardíaca fue de 28% (estadísticamente significativo) y el aumento absoluto de 1,5% a los 20 años.

Radioterapia adyuvante: volúmenes blancos y estándares de tratamiento

Se sabe que la irradiación mamaria total está indicada en todas las pacientes después de un tratamiento conservador. La irradiación parcial de la misma está en evaluación como veremos más abajo. La irradiación complementaria o sobreimpresión del lecho tumoral, se indica sin duda en las pacientes jóvenes, pero el beneficio es global para todas las edades como descrito anteriormente.

La irradiación de la pared torácica es válida sólo para pacientes a alto riesgo de recidiva loco-regional, es decir, aquellas con ganglios linfáticos positivos y solamente en algunos casos seleccionados con ganglios negativos.

En cuanto a los volúmenes de irradiación, los ensayos que evaluaron la aplicación de RT postmastectomía compararon el porcentaje de recurrencia loco-regional con o sin irradiación loco-regional, pero sin separar pared torácica de los ganglios linfáticos. Por otro lado, la mayoría de los ensayos que evaluaron la RT después de cirugía conservadora compararon la asociación o ausencia de irradiación mamaria. En consecuencia, el valor específico de la irradiación de ganglios linfáticos supraclaviculares y de la cadena mamaria interna (CMI) ha sido evaluado sólo por dos ensayos recientes.

La irradiación axilar resulta inútil si no existe compromiso ganglionar o cuando éstos son positivos pero se ha realizado una disección axilar completa, ya que el riesgo de recidiva axilar es de 1,2 % en estos casos. Sumado a lo anterior, el riesgo de complicaciones en extremidades superiores aumenta con la RT axilar, incluyendo edema, dificultad al movimiento, esclerosis pectoral, plexopatía braquial y muy infrecuentemente aparición de sarcomas de la extremidad (7).

La irradiación de los ganglios supraclaviculares es inútil si los ganglios axilares son negativos, pero controversial si son positivos. Lo que se sabe es que ciertas complicaciones también aumentan con la irradiación: edema de extremidad, complicaciones vasculares, neumopatías e incluso plexopatía braquial si la dosis es alta.

La irradiación de la CMI es un tema de controversia, puesto que existen ensayos sin resultados definitivos en este tema. El riesgo en estos casos es importante debido a que se irradian órganos torácicos e incluso cuerpos vertebrales, lo que podría explicar el aumento de leucemias en los primeros cinco años.

A modo de muestra, las indicaciones actuales del Instituto Gustave-Roussy en RT son: en casos de cirugía conservadora y ganglios negativos, sólo se aplica RT en mama o pared torácica; y en ganglios positivos, se suma RT supraclavicular y de mamaria interna a la irradiación de pared torácica o mama. En cambio en pacientes mastectomizadas y con ganglios negativos, no reciben RT, salvo si la cirugía es incompleta o si se trata de tumores grado tres e infiltración vascular importante; y en aquellas con ganglios positivos se les indica RT de pared torácica, supraclavicular y mamaria interna (Tabla 1). Sin embargo, como se indica en la tabla, las pacientes son candidatas para entrar a estudios aleatorios que evalúan o evaluaron los volúmenes que deberían ser irradiados.

Surgery	N	Breast/ chest wall	SC - IMC
Breast-conserving	N -	Yes	No
	N +	Yes	Yes *
Mastectomy	N -	No **	No
	N +	Yes	Yes *

* Waiting for EORTC trial results
 ** Except if incomplete surgery, or grade III and IVE +++; if high risk: SUPREMO randomised trial

Tabla 1. Protocolo de indicaciones para RT.

Compromiso ganglionar e irradiación de cadena mamaria interna

En lo referente a la irradiación de la CMI, se inicia un capítulo nuevo mientras se esperan los resultados a largo plazo del ensayo EORTC, en el cual lo valioso es el enfoque hacia la población de alto riesgo de compromiso de CMI. Según los resultados obtenidos en una publicación en 1988, se concluyó que la irradiación de la CMI podía dar un beneficio en la sobrevida para pacientes con alto riesgo de invasión de la CMI (ganglios linfáticos positivos y tumores situados en cuadrantes internos y centrales)

(8). Con el surgir de las biopsias de ganglios centinelas, también aparecen dichos ganglios a nivel de la CMI, pero ha sido poco habitual practicar biopsias de estos ganglios (9). No obstante, son Veronesi et al. quienes publican, en el 2008, su experiencia con pacientes de alto riesgo de invasión de CMI, en quienes se demostró el compromiso ganglionar por exploración quirúrgica y se les administró RT, con lo cual se logró obtener 95% de sobrevida a cinco años (10).

Nuevas estrategias en radioterapia: preguntas abiertas

El estudio SUPREMO (**S**elective **U**se of **P**ostoperative **R**adiotherapy aft**E**r **M**astect**O**my), actualmente en curso, y que debería incluir 3.000 pacientes en total, evalúa la irradiación de la pared torácica en pacientes mastectomizadas, con ganglios negativos y con factores de riesgo de recidiva local, o pacientes con 1-3 ganglios axilares invadidos. En tal estudio no se incluyen, por el momento, a pacientes con tumores T3, las cuales reciben RT por razones históricas sin existir fundamentos específicos; sin embargo, se plantean cambios en el protocolo del estudio para poder incluir a estas pacientes.

Varios centros en el mundo han desarrollado el concepto de irradiación parcial acelerada de la mama (APBI), para responder preguntas como: ¿necesita la mama ser irradiada en su totalidad o sólo un volumen parcial?, o ¿se puede hacer esta irradiación en un tiempo más corto? Para este concepto, se parte de la base que la mayor parte (80-90%) de las recidivas locales ocurren en el cuadrante original, sin embargo los datos son variables en las diferentes series y varían también de acuerdo al tiempo de seguimiento. La idea de administrar dosis altas por fracción a un volumen pequeño de mama, permite proteger a corazón y pulmón, y eventualmente obtener mejores resultados estéticos. En el IGR, C. Bourcier y H. Marsiglia han puesto en práctica estos conceptos.

En tumores pequeños, el APBI permite: a) reducir el volumen irradiado de la mama (limitando el volumen de irradiación a la cavidad de tumorectomía + 1 a 2 cm de margen); b) una mayor dosis por fracción (braquiterapia o RT externa); c) otorgar un tratamiento completo en sólo una semana en lugar de seis a siete semanas para lo cual existen diferentes técnicas de tratamiento: **braquiterapia intersticial** con débito bajo o alto; **terapias intracavitarias** por fotones de ortovoltaje, por electrones intraoperatorios o por braquiterapia de superficie conocida como *mammosite*.

En lo que se refiere a la RT externa, tres técnicas mayores han sido descritas: la de **Vicini**, en Royal Oak, consta de varios campos concentrados en el lecho operatorio tumoral estando la paciente en posición supina, con RT de intensidad modulada (IMRT) (11); **Formenti**, en *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de Nueva York, quien aplica pares opuestos de mini-tangenciales con la paciente en decúbito prono y la mama péndula para separarla del

cuerpo (12), y **Taghian** en *Massachusetts General Hospital* de Boston, técnica que se ha aplicado también en el Instituto Gustave-Roussy, y que utiliza tres campos: dos tangenciales con fotones y uno directo con electrones (13, 14, 15).

Existen ensayos aleatorios en curso que comparan la RT de mama total *versus* la parcial acelerada o APBI. El primero es el NSABP B-39/RTOG 0413 que posee el mayor número de pacientes incluidas, cercano a los 3.400. Cada centro define la técnica APBI a usar, ya sea braquiterapia intersticial, *mammosite* o RT externa con técnica de Vicini. Otros estudios son: GEC-ESTRO, con 1.170 pacientes, que aplica braquiterapia intersticial en el grupo de RT parcial; el estudio de *University College of London* con 1.600 pacientes con RT intraoperatoria y el del Instituto Europeo de Oncología en Milán, el cual es el estudio más pequeño con 800 pacientes con RT intraoperatoria por electrones a una dosis única de 21 Gy (16). Por último, se encuentran los ensayos RAPID, de Ontario, que tiene 2.128 pacientes previstos, en el cual se compara la dosis de 42,5 Gy fraccionada en 16 aplicaciones *versus* 38,5 Gy en 10 fracciones; y el estudio IMPORT del Reino Unido, con 1.935 pacientes.

Los resultados preliminares de estos estudios no están aún disponibles. La única referencia es la de Polgar, en Budapest, que forma parte del estudio ESTRO que, tras una media de seguimiento de 66 meses y con una muestra de pequeño tamaño, muestra que la RT parcial es bien tolerada y no existen hasta la publicación diferencias en términos de recidiva local (Polgar, IJROBP 2007).

Respecto a APBI, el consenso de la sociedad de RT norteamericana acepta tal procedimiento en la práctica clínica. Para esto define tres grupos: uno que puede recibir RT acelerada fuera de un ensayo clínico, otro con ciertas precauciones o en donde no es segura su indicación, y otro en que no está indicado el tratamiento (17). En contraste, una revisión danesa de la literatura, concluye que los criterios de inclusión en los protocolos de irradiación parcial de mama poseen una homogeneidad entre estudios muy baja, y por ende, emergen más preguntas que respuestas, por lo cual no consideran la terapia como un tratamiento de rutina por el momento (18); mientras que el consenso de *Saint Gallen* define que APBI debe ser considerado todavía un proceso experimental (19).

En la actualidad, el consorcio formado por el Instituto Gustave-Roussy, el Netherlands Cancer Institute y el Karolinska de Estocolmo, conocido como *Consortio Descartes*, se propone desarrollar un protocolo original en RT acelerada preoperatoria, la cual consiste en una RT guiada por imagenología para una óptima administración de la terapia. Este procedimiento sólo se aplica a pacientes mayores a 65 años con adenocarcinomas unifocales a la mamografía (sin microcalcificaciones difusas) y a la resonancia nuclear, en que el tamaño tumoral sea de 1 a 3 cm de diámetro y con biopsia de

ganglio centinela negativa. La dosis evaluada es de 40 Gy en 10 fracciones y en dos semanas, tomando en cuenta los estudios de factibilidad realizados por Boston y el IGR. El foco de atención de este ensayo es el estudio de los factores de radiosensibilidad y radio-resistencia; aunque el mayor interés se concentra en la ejecución de una biopsia inicial por aspiración con aguja fina obteniendo muestras para estudios de marcadores tumorales asociados a muestras sanguíneas, imágenes funcionales como resonancia magnética funcional y PET, que es opcional. Tras la aplicación de la dosis de RT se realiza una segunda aspiración al segundo día de tratamiento y otra al final del mismo. El objetivo es recolectar información de los cambios precoces que sucedan a nivel genómico y proteómico y que ayuden a predecir la respuesta a la RT preoperatoria en el momento de la cirugía, la que se lleva a cabo seis semanas después de terminada la RT.

Otros estudios sobre la dosis de sobreimpresión

Uno de ellos incluye pacientes jóvenes después de tratamiento conservador en quienes se sabe que tienen un alto riesgo de recidiva local. En efecto, como demostrado en varias series clínicas, las pacientes menores de 40 años y con tratamiento conservador tienen un riesgo más alto de recidiva a 15 y 20 años comparado con el mismo grupo de pacientes mastectomizadas; mientras que en aquellas mayores de 40 años no se observan grandes diferencias entre los dos grupos terapéuticos (20).

Esto ha llevado al grupo holandés a efectuar el diseño para un estudio de dosis de sobreimpresión en pacientes menores de 50 años, con estadios T1 a 2 y N0 a 1. Este consiste en comparar la sobreimpresión clásica de 16 Gy a una dosis reforzada de 26 Gy. Hasta el momento se han incluido más de 1.000 pacientes.

En lo que se refiere a los carcinomas ductales in situ, el grupo TROG (*Trans Tasman Radiation Oncology Group*) ha diseñado un estudio, prospectivo multicéntrico (adoptado por el BIG), en el cual se analiza el rol de la sobreimpresión en pacientes con riesgo aumentado de recidiva después de tratamiento conservador. El protocolo aplica, en forma aleatoria, irradiación básica global de la mama que se subdivide en un fraccionamiento estándar y otro acortado (hipofraccionamiento) y una segunda asignación aleatoria con o sin sobreimpresión equivalente a 16 Gy en fraccionamiento convencional. El esquema de fraccionamiento estándar contempla una dosis de 50 Gy sobre toda la mama dividida en 25 aplicaciones, y con o sin una sobreimpresión de 16 Gy en 8 sesiones; en tanto que el fraccionamiento acortado consta de una dosis de 42,5 Gy dividida en 16, con o sin una sobreimpresión de 15 Gy en 6 sesiones. Los criterios de inclusión de tal estudio corresponden a mujeres menores de 50 años y a las mayores o igual a 50 años con uno de los siguientes factores de riesgo: presentación sintomática, tumor palpable, enfermedad multifocal, tamaño tumoral de 15 mm o más, tumor de grado nuclear intermedio o alto,

necrosis central, histología tipo comedo, y resección radial de márgenes menor a 10 mm.

Hipofraccionamiento

Otra interrogante sobre las modalidades de radioterapia es si se debe o no realizar un hipofraccionamiento. Se han obtenido resultados en diferentes estudios como el canadiense de Tim Whelan, con 1.234 pacientes sin compromiso ganglionar, quienes recibieron una dosis de 42,5 Gy en 16 fracciones en tres semanas, con un seguimiento de 5,5 años (21); en los ensayos del Reino Unido, *START A* y *START B* (2.236 y 2.215 pacientes, respectivamente), y en el estudio de Yarnold con 1.410 pacientes con 10 años de seguimiento (22) (Tabla 2).

Study	Patients	hypo RT	FU (yrs)
Whelan	1234, N-	42.5 Gy / 16 fx / 3 wks	5.5
Yarnold/ Owen	1410, all N	42.9 / 13 fx 39 Gy / 13 fx / 5 wks	10
START A	2236, all N	41.6 Gy / 13 fx 39 Gy / 13 fx 5 wks	5
START B	2215, all N	40 Gy / 15 fx / 3 wks	5

Tabla 2. Características de los diferentes ensayos de hipofraccionamiento.

Los resultados publicados por Whelan, en el año 2002, muestran que no hay diferencias significativas en cuanto a recidiva, tanto en el grupo hipofraccionado como convencional (23). El ensayo de Whelan se basó en los modelos radiobiológicos de Jack Fowler para el cálculo de las dosis (24), y se estableció una dosis equivalente de 50 Gy en 25 sesiones de 2 Gy, y 42,5 Gy en 16 fracciones de 2,7 Gy. Los criterios de inclusión corresponden a pacientes con carcinomas invasores de mama sólo con tratamiento conservador y con ganglios axilares negativos; en tanto que los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedad que comprometía los márgenes quirúrgicos y un espesor de la mama mayor a 25 cm. Se usaron factores de estratificación clásicos (edad: menor a 50 años o con 50 o más años; tamaño: menor o igual a 2 cm y mayor a 2 cm; terapia sistémica: tamoxifeno, quimioterapia o nada; y centro de tratamiento).

Entre los años 1993 y 1996 se incluyeron 1.234 pacientes, la gran mayoría postmenopáusicas, de las cuales 612 pacientes se sometieron a RT estándar y 622 a protocolo hipofraccionado, con una media de seguimiento de 12 años en la actualidad. El tamaño tumoral mayor o igual de 2 cm sólo comprendía 33% de las pacientes, la gran mayoría de las pacientes contaban con receptores estrogénicos positivos y con grado histológico bajo. El 41% de las pacientes recibieron tamoxifeno y sólo 11%

quimioterapia. Los resultados en el riesgo de recidiva local no mostraron diferencia alguna y tampoco en la sobrevida global ni en los resultados estéticos en los diferentes grupos etarios, de tamaño tumoral o de tratamiento sistémico. Los autores concluyeron que el hipofraccionamiento permitía un excelente control local, sin aumento de la morbilidad (toxicidad de piel y tejidos blandos, aspecto cosmético de la mama y muertes no asociadas a cáncer), este esquema parece más conveniente al ser menos costoso y disminuir el tiempo total de tratamiento (25).

Los ensayos *START*: comentarios y precauciones

Los estudios *START* tenían como factores de inclusión: tumores operable de mama, con clasificación anatomopatológica T1-3 y N0-1; que necesitaran tratamiento conservador o mastectomía (aunque cerca del 85% de las pacientes recibió tratamiento conservador y 90% tenían un tumor T1 ó 2), con una edad promedio de 57 años y ganglios negativos en 75 % de las pacientes).

Los resultados del estudio previamente efectuado en el *Royal Marsden Hospital* fueron comparados a los de los estudios *START*, ya que muestran datos interesantes como el que una diferencia de dosis de 10% por fracción (aumento de 3 Gy a 3,3 Gy de la dosis total) causa una disminución importante y significativa (15 a 10%) del riesgo de recidiva local a 10 años, pero que se acompaña por un aumento en el deterioro cosmético (6,4 a 11%) también significativo (26).

En el estudio *START A* se utilizaron dosis de 3,2 Gy o menores, con lo que no se demostró diferencia en cuanto a recidiva ni complicaciones; en tanto que el *START B*, que comparó dosis de 50 y 40 Gy con 2 y 2,67 Gy de dosis por fracción respectivamente, demostró que con el hipofraccionamiento se produce mejoría en la sobrevida que es significativa, lo cual está relacionado con una disminución de las metástasis a distancia también significativa, aunque lo extraño es que esta disminución no está relacionada con una disminución en las recidivas locales, que es el único medio que podría explicar que la RT tenga un efecto sobre las metástasis a distancia.

Por lo tanto, los comentarios sugirieron que los esquemas de hipofraccionamiento evaluados conducen a pequeñas diferencias de pronóstico y de secuelas para las pacientes con cáncer precoz de mama; en contraste a lo observado en otros tipos de tumores, como los de cabeza y cuello, en que se han demostrado mejores resultados con los tratamientos hiperfraccionados. Esto confirmaría la hipótesis inicial que el CM posee características biológicas diferentes (como el cáncer de próstata). Se subrayó que con la dosis de 3,3 Gy por fracción (con una dosis total de 42,9 Gy) se obtuvieron los mejores resultados en el estudio del *Royal Marsden Hospital* a los cinco años, pero también los peores resultados cosméticos; no obstante, con una dosis de 3,2 Gy por fracción o menor, los resultados fueron similares al del tratamiento

convencional. Por último, los resultados del *START B* son difíciles de explicar, porque el hipofraccionamiento demostró que se produce una mejoría en la sobrevida, pero sin efecto sobre el control local, por lo que la explicación más plausible es que se trate de un resultado falso negativo en lo que se refiere a estos criterios.

La heterogeneidad en estos estudios, en cuanto a la extensión de la cirugía y de los tratamientos sistémicos, tuvo que ser corregida a través del proceso de aleatorización; sin embargo, la limitación más importante fue el corto periodo de seguimiento (de cinco a seis años). Sin duda estos esquemas son convenientes, porque reducen el número de visitas de los pacientes y las listas de espera en varios centros oncológicos, que es un gran problema en los países europeos y otros (26).

La gran precaución que se debe tener en cuenta con el uso del hipofraccionamiento está constituida por los potenciales efectos tardíos, ya que los resultados cosméticos pueden empeorar después de cinco años de seguimiento (27), los efectos secundarios tardíos de la RT aumentan con el tiempo, incluso después de 15 años (28); y la toxicidad puede incrementarse si se agrega quimioterapia con antraciclinas o incluso la combinación de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, lo que podría provocar un aumento de insuficiencia cardíaca congestiva después de diez años de seguimiento (29). Se insiste entonces en la importancia del seguimiento a largo plazo, mayor a 15 años (26).

Conclusiones

- Las áreas de verdadera controversia disminuyen en lo que se refiere a las indicaciones de la RT adyuvante.
- Se ha demostrado que el control local es importante en términos de sobrevida, pero también la técnica de RT es importante en términos de complicaciones.
- Las dudas sobre la irradiación ganglionar deberán esperar los resultados de los ensayos para ser respondidas y las indicaciones deberían ser concentradas en pacientes de alto riesgo.
- El desafío principal es la disminución de complicaciones con la implementación de adecuadas indicaciones, en pacientes con riesgo elevado, y con la aplicación de excelentes técnicas de RT.
- En pacientes mastectomizadas con ganglios linfáticos negativos, se deben definir factores de riesgo consistentes de recidiva local, ya que estas pacientes pueden tener un aumento en la mortalidad por RT.
- La exploración de técnicas de súper sobreimpresión en pacientes jóvenes, de sobreimpresión en carcinoma ductal in situ, de RT parcial de mama y de RT hipofraccionada, necesitan de un seguimiento a largo plazo.
- El seguimiento a largo plazo de buena calidad es importante y debería ser aplicado a todos los nuevos esquemas de RT y también a otros tratamientos

adyuvantes relativamente nuevos (taxanos, antiaromatasa, herceptina).

Referencias

1. Arriagada R, Mouriessse H, Sarrazin D, Clark R, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985 Oct;11(10):1751-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet J, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):963-8 ↑ | [PubMed](#) |
3. Bartelink H, Horiot J, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1378-87. ↑ | [PubMed](#) |
4. Bartelink H, Horiot J, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3259-65. Epub 2007 Jun 18. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Arriagada R, Bourcier C. Effect of radiation dose on local control in breast cancer. *Radiother Oncol.* 2008 Feb;86(2):285-6; author reply 286. Epub 2007 Sep 29. ↑ | [PubMed](#) |
6. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 Dec 17;366(9503):2087-106. ↑ | [PubMed](#) |
7. Dewar JA, Sarrazin D, Benhamou E, Petit JY, Benhamou S, Arriagada R, et al. Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987 Apr;13(4):475-81. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Arriagada R, Lê MG, Mouriessse H, Fontaine F, Dewar J, Rochard F, et al. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother Oncol.* 1988 Mar;11(3):213-22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Arriagada R, Guinebretière J, Lê M. Do internal mammary chain nodes matter in the prognosis of axillary node-negative breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(3):307-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol.* 2008

- Sep;19(9):1553-60. Epub 2008 May 7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Baglan K, Sharpe M, Jaffray D, Frazier R, Fayad J, Kestin L, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Feb 1;55(2):302-11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 12. Formenti S, Truong M, Goldberg J, Mukhi V, Rosenstein B, Roses D, et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: preliminary clinical results and dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Oct 1;60(2):493-504. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Taghian A, Bourgier C. Counterpoint: Conformal external beam for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy.* 2009 Apr-Jun;8(2):184-8; discussion 190. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 14. Taghian A, Kozak K, Katz A, Adams J, Lu H, Powell S, et al. Accelerated partial breast irradiation using proton beams: Initial dosimetric experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1404-10. Epub 2006 May 26. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 15. Taghian A, Kozak K, Doppke K, Katz A, Smith B, Gadd M, et al. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 15;64(4):1092-9. Epub 2006 Jan 6. ↑ | [PubMed](#) |
 16. Strnad V, Polgar C. Interstitial brachytherapy alone versus external beam radiation therapy after breast conserving surgery for low-risk invasive carcinoma and low-risk ductal carcinoma in situ (dcis) of the female breast. clinicaltrials.gov 2006. ↑
 17. Smith B, Arthur D, Buchholz T, Haffty B, Hahn C, Hardenbergh P, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15;74(4):987-1001. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 18. Offersen B, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009 Jan;90(1):1-13. Epub 2008 Sep 8. ↑ | [PubMed](#) |
 19. Goldhirsch A, Ingle J, Gelber R, Coates A, Thürlimann B, Senn H, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29. Epub 2009 Jun 17. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 20. Arriagada R, Lê M, Guinebretière J, Dunant A, Rochard F, Tursz T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2003 Nov;14(11):1617-22. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Whelan T, Kim D, Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct;18(4):257-64. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 22. Yarnold J, START Trialists' Group, Bentzen S, Agrawal R, Aird E, Barrett J, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008 Apr;9(4):331-41. Epub 2008 Mar 19. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 23. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Aug 7;94(15):1143-50. ↑ | [PubMed](#) |
 24. Fowler J. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989 Aug;62(740):679-94. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 25. Suh W, Pierce L, Vicini F, Hayman J. A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 1;62(3):790-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 26. Bartelink H, Arriagada R. Hypofractionation in radiotherapy for breast cancer. *Lancet.* 2008 Mar 29;371(9618):1050-2. Epub 2008 Mar 19. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. Curran D, van Dongen J, Aaronson N, Kiebert G, Fentiman I, Mignolet F, et al. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Co-operative Group (BCCG). *Eur J Cancer.* 1998 Feb;34(3):307-14. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 28. Jung H, Beck-Bornholdt H, Svoboda V, Alberti W, Herrmann T. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2001 Dec;61(3):233-46. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Hoening M, Botma A, Aleman B, Baaijens M, Bartelink H, Klijn J, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Mar 7;99(5):365-75. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 30. Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol.* 2008 Sep;19(9):1553-60. Epub 2008 May 7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.