

Radioterapia en el manejo del cáncer intraductal de mama

Dr. Antonio Sola V.
Instituto Oncológico,
Clínica Las Condes.

Resumen

La radioterapia postoperatoria constituye un integrante esencial del manejo conservador del cáncer de mama in situ. Diversos estudios prospectivos y retrospectivos demuestran una reducción del riesgo de recurrencia invasora y no invasora de aproximadamente un 50% o más de los casos, sin afectar significativamente las tasas de sobrevida. Existen algunos ensayos retrospectivos sesgados que sugieren que en pacientes seleccionados, con lesiones de bajo grado y bordes quirúrgicos amplios, la radioterapia podría obviarse. Sin embargo, hasta ahora no se ha logrado definir un grupo de riesgo en el que no exista beneficio de la radioterapia luego del manejo conservador.

La radioterapia post operatoria forma parte del tratamiento conservador estándar del cáncer ductal in situ. Sus objetivos son reducir el riesgo de recidiva invasora, de la necesidad de mastectomía, de eventos relacionados a cáncer de mama, y finalmente del riesgo de muerte por cáncer. Los estudios retrospectivos disponibles muestran que la mastectomía logra el mejor control local, con cifras de recidiva entre 1 y 5% (1-7). Algunas series, como la de Petit, presentan un riesgo algo mayor asociado a la preservación del pezón (8). La cirugía conservadora sola presenta cifras de recidiva local entre 15 y 32%,

según diferentes autores, dependiendo del tiempo de seguimiento, de la amplitud de la cirugía y de las características de las pacientes. En series retrospectivas, la irradiación redujo significativamente el riesgo de recidiva local a 4% -18%, sin afectar el riesgo de diseminación, de cáncer contralateral ni de mortalidad por cáncer de mama (9-12).

Se han publicado tres estudios prospectivos randomizados comparando cirugía conservadora sola o con irradiación. El ensayo NSABP B-17, randomizó entre 1985 y 1990 a 818 pacientes con tumores en su mayoría no palpables sometidos a mastectomía parcial, a observación vs. radioterapia mamaria sin sobreimpresión (13). La adición de radioterapia resultó en una reducción en el riesgo de recidiva ipsilateral de 39 a 17.1%, y de recurrencia invasora (14) de 21,1 a 8,1%.

El estudio europeo EORTC 10853 randomizó 1010 pacientes a radioterapia mamaria vs observación luego de cirugía conservadora. La irradiación redujo significativamente la recidiva in situ e invasora, sin afectar el riesgo de diseminación ni la sobrevida (15).

El grupo británico-australiano-neozelandés randomizó a 1694 pacientes portado-

ras de cáncer intraductal o microinvasor con cirugía conservadora a observación, tamoxifeno solo, radioterapia sola o radioterapia con tamoxifeno. La radioterapia redujo el riesgo de recidiva *in situ* e invasora en forma significativa. En esta serie, que incluyó pacientes con receptores estrogénicos positivos y negativos, el tamoxifeno no agregó un beneficio adicional a la radioterapia (16).

Están en curso o evaluación los ensayos RTOG 9804 y ECOG E-5194 que comparan irradiación vs. observación en carcinoma intraductal de bajo riesgo y el estudio BASO-BRCSG (17), comparando radioterapia más tamoxifeno vs. tamoxifeno solo en pacientes de bajo riesgo con receptores de estrógenos positivos sometidos a cirugía conservadora. El ensayo sueco, Swedish DCIS Trial, iniciado en 1989, cerró sin lograr el reclutamiento suficiente (18).

Una pregunta no respondida está relacionada con la posibilidad de prescindir del uso de irradiación postoperatoria en subgrupos de pacientes altamente seleccionados con carcinoma intraductal de bajo riesgo.

En un estudio retrospectivo se sugiere que las pacientes con tumores pequeños, de bajo grado y márgenes quirúrgicos amplios no obtienen beneficio de la radioterapia postoperatoria (19); sin embargo, el análisis de esa serie revela importantes sesgos, con análisis por subgrupos de poblaciones no comparables, que invalidan sus conclusiones.

La respuesta podría estar sugerida por el estudio prospectivo del grupo de Harvard, de una rama de observación sin terapia complementaria luego de cirugía conservadora en pacientes con carcinoma intraductal de bajo riesgo. El estudio, diseñado para reclutar 200 pacientes con tumores de hasta 2.5 cm, G1-2, sin microinvasión, con bordes quirúrgicos de 1 cm o más, debió ser interrumpido lue-

go de incluir 158 pacientes, al alcanzar una tasa de recidiva anual de 2.4%, con una proyección de 12% a 5 años (20). La conclusión es que aún en pacientes muy bien seleccionadas, de bajo grado y bordes ampliamente negativos el alto riesgo de recidiva local obliga a considerar el uso de radioterapia complementaria.

En resumen, sabemos que la mastectomía obtiene el mejor control local, que se requiere de buenas imágenes para definir la extensión de la lesión y que es necesario tener bordes quirúrgicos negativos.

De acuerdo a los estudios retrospectivos y ensayos randomizados disponibles, la radioterapia reduce la tasa de recidiva local en más de 50%, en todos los subgrupos por lo que continúa siendo parte esencial del manejo conservador del cáncer mamario intraductal. Quedan sin embargo, preguntas pendientes: ¿Existen marcadores biológicos predictivos de invasión o de recurrencia invasora? ¿Qué casos podrían ser tratados con cirugía conservadora sola y cuáles requieren radioterapia? ¿Qué casos pueden recurrir a pesar de la radioterapia, para considerar mastectomía?

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Jourdain O, Tunon de Lara C, Quenel N. et al. Les récidives après traitement des carcinomes intracanalaires du sein. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998;27:403-12.
- 2> Ciatto S, Grazzini G, Iossa A, Del Turco MR. et al. *In situ ductal carcinoma of the breast: analysis of clinical presentation and outcome in 156 consecutive cases*. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:220-4.
- 3> Silverstein MJ. *Ductal carcinoma *in situ* of the breast*. *Annu Rev Med* 2000;51:17-32.
- 4> Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B. et al. *Ductal Carcinoma *in situ* of the breast. Results of conservative and radical treatments in 716 patients*. *Eur J Cancer* 2001;37:2365-72.
- 5> Fourquet A, Sigal-Zafrani B, Clough KB. *Breast-conserving surgery plus radiation therapy in ductal carcinoma *in situ*: The Institut Curie Experience*. In: Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, Ed.: *Ductal Carcinoma *in situ* of the breast*, 2nd Edition, 2002: 367-72. Lippincott, William & Wilkins, Philadelphia.
- 6> Tunon-de-Lara C, de-Mascarel I, Mac-Grogan G. et al. *Analysis of 676 ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast from 1971 to 1995: diagnosis and treatment; the experience of one institute*. *Am J Clin Oncol* 2001;24:531-536.
- 7> Ward BA, Mc Khann CF, Ravikumar TS. *Ten-year follow up of breast carcinoma *in situ* in Connecticut*. *Arch Surg* 1992;127:1392-5.
- 8> Petit JY, Vilcoq JR, Contesso G, Zafrani B, Mouriesse H, Barreau-Pouhaer L. *Le traitement des cancers intracanalaire*s. In: Lansac J, Lefloch O, Bougnoux P, editors. *Dépistage du cancer du sein et conséquences thérapeutiques*. Paris: Masson; 1989. p. 115-20.
- 9> Cutuli B., Cohen-Solal-Le Nir, C.,† De Lafontan B. et al : *Breast-Conserving Therapy For Ductal Carcinoma *In Situ* of The Breast: The French Cancer Centers' Experience*; *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.*, 2002;53(4):868-879.
- 10> Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA, et al. *Fifteen year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast*. *J Clin Oncol* 1996;14:754-63.
- 11> Solin LJ., Fourquet A, Vicini F A. et al: *Long-Term Outcome after Breast-Conservation Treatment with Radiation for Mammographically Detected Ductal Carcinoma *In Situ* of the Breast*. *Cancer* 2005;103:1137-46.
- 12> Winchester DP, Strom EA: *Standards for Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma *In Situ* (DCIS) of the Breast*. *CA Cancer J Clin* 1998;48:108-128.
- 13> Fisher B, Dignam J, Wolmark N. et

al.: Lumpectomy and Radiation Therapy for the Treatment of Intraductal Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17 J Clin Oncol 1998;16:441-452.

14> Fisher B, Land S, Mamounas E. et al: Prevention of Invasive Breast Cancer in Women With Ductal Carcinoma in Situ: An Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience Semin Oncol 2001;28:400-418.

15> Julien JP, Bijker N, Fentiman IS. et al, on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the

EORTC randomised phase III trial 10853 Lancet 2000; 355: 528-33.

16> UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS) Working Party* on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand: Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial Lancet 2003; 362: 95-102.

17> Yarnold J.I, Bundred N., Dewar JW. et al.: DCIS II trial: a randomised trial testing observation (no radiotherapy) against radiotherapy in women with low-risk completely excised oestrogen receptor (ER) positive ductal carcinoma

in situ (DCIS) of the breast on adjuvant endocrine therapy Radiother Oncol October 2004; 73(Suppl 1): S34-S35.

18> Ringberg A, Möller T.: Accrual rate-limiting factors in a Swedish randomised ductal carcinoma in situ (DCIS) trial - a demographic study Eur J Cancer 2000;36(4):483-488.

19> Silverstein MJ, Lagios MD., Grossen S. et al: The Influence of Margin Width on Local Control of Ductal Carcinoma In Situ of The Breast; N Engl J Med 1999;340:1455-61.

20> Wong J S., Kaelin C M., Troyan S L et al.: Prospective Study of Wide Excision Alone for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. J Clin Oncol 2006; 24:1031-36.



Herceptin®
trastuzumab
Precision • Power • Promise



**NO SE DEBE TOMAR UNA DECISIÓN
DE TRATAMIENTO
SIN CONOCER EL ESTATUS***

HER2

 Targeting Cancer
With Care
Roche Oncology

 Roche

Innovación para la salud

* Bast, j Clin Oncol, 2001. - Bilous, Mod Pathol, 2003. - Goldhirsch, Ann Oncol, 2005.