

Radioterapia en el cáncer de mama temprano

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

Resumen

La cirugía conservadora seguida de radioterapia post operatoria constituye el procedimiento estándar para el manejo del cáncer de mama temprano. Su equivalencia con la mastectomía radical ha sido demostrada en ensayos con largo seguimiento. Las técnicas utilizadas en la actualidad permiten evitar la mortalidad por toxicidad cardíaca descrita en ensayos anteriores. Algunos estudios con corto seguimiento sugieren que pacientes añosas, con factores de bajo riesgo podrían abstenerse de irradiación después de cirugía conservadora. Existen nuevos enfoques experimentales, usando irradiación parcial de mama, con radioterapia conformada 3D o braquiterapia, cuya validación está pendiente. La intensidad modulada, puede mejorar la dosimetría y, en algunos casos, reducir las complicaciones, sin modificar el control tumoral.

La mastectomía radical constituyó el primer tratamiento estándar del cáncer de mama. Descrita por Halsted a fines del siglo XIX, permaneció durante más de 60 años como la única opción terapéutica aceptada.

Desde los años 70 se generalizó el uso de cirugía conservadora con radioterapia postoperatoria, constituyendo en la actualidad el procedimiento más utilizado en el tratamiento del cáncer de mama

temprano (1), manteniéndose la mastectomía radical modificada, con o sin reconstrucción mamaria, como una alternativa para los pacientes con contraindicación de manejo conservador.

La equivalencia entre cirugía conservadora de mama con radioterapia y mastectomía radical ha sido demostrada en varios ensayos randomizados con evaluación a largo plazo (2-10), con resultados similares en sobrevida y riesgo de diseminación en pacientes con tumores de hasta 5 cm. y axila (+) o (-).

Así, el manejo conservador estándar actual del cáncer de mama temprano incluye mastectomía parcial, disección axilar o biopsia de linfonodo centinela con o sin disección, radioterapia sobre toda la mama con o sin linfonodos según etapa (11-15) y sobreimpresión en lecho tumoral, según edad, bordes e invasión (16-19).

La radioterapia reduce el riesgo de recurrencia local en 70%, y el riesgo de muerte en 8,1% en pacientes con axila comprometida y en 4% si la axila es negativa. Es decir, previene un muerte por cáncer por cada cuatro recurrencias locales evitadas (20-21). Este efecto es igual en todas las pacientes, independiente de la edad, de las características tumorales, de las terapias sistémicas y de la época del estudio.

Resumen

A pesar de ello, cerca de un 10% de las pacientes operadas con cirugía conservadora por cáncer invasor en EEUU no reciben irradiación, aún en centros seleccionados, siendo este porcentaje mayor en subgrupos considerados de menor riesgo, como cáncer in situ de bajo y mediano grado y etapas I en mujeres mayores de 70 años (22).

En publicaciones recientes con insuficiente seguimiento, se propone la cirugía conservadora sola seguida de tamoxifeno en pacientes ańosas con tumores bien diferenciados, receptores hormonales positivos y bordes amplios (23,24). Aunque la idea de evitar la irradiación puede resultar atractiva, no se ha definido ningún grupo de pacientes que no beneficie de la radioterapia (25). El cáncer de mama en octogenarias no es siempre indolente (26), y el aumento en la expectativa de vida de una población que envejece (27) hace posible una recurrencia tardía.

En un estudio prospectivo reciente del grupo de Harvard (28), una serie de pacientes de bajo riesgo tratada con tumorectomía sola presentó un 23% de recurrencias, lo que motivó el cierre prematuro del estudio. Por lo tanto, la abstención de radioterapia en el manejo conservador, se debería plantear sólo en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y con expectativa de vida limitada por la edad extrema o por comorbilidades. El tamoxifeno no debe usarse en reemplazo de la radioterapia sino como complemento en grupos seleccionados (29).

Uno de los factores esenciales para el control local es el margen quirúrgico libre (30). No se ha definido borde libre, pero debería ser al menos dos mm, e idealmente 10 mm. Si los márgenes quirúrgicos no son negativos, debe hacerse una nueva resección de los bordes, en vez de aumentar la dosis de la radioterapia en la sobreimpresión. No hay evidencia de que una dosis mayor permita un buen control local cuando existen márgenes comprometidos (31).

La edad constituye también un factor independiente de riesgo de recurrencia. Aunque no es contraindicación para la conservación de la mama, las pacientes más jóvenes, menores de 35 años deben ser alertadas de este riesgo antes de decidir cirugía conservadora (32).

La radioterapia post mastectomía radical es otro tema de debate. Tradicionalmente su indicación ha estado asociada al tratamiento de pacientes con cáncer localmente avanzado o con tumor primario mayor a 5 cm o que presentan más de tres linfonodos comprometidos (33). Sin embargo, existe evidencia creciente en series canadienses y europeas, con largo seguimiento, que sugieren un beneficio con radioterapia en pacientes con compromiso axilar, independiente del número de linfonodos comprometidos. La crítica a estas series es el escaso número de linfonodos estudiados, sugiriendo una disección axilar inadecuada, pero el beneficio existe también en el subgrupo de pacientes con más de ocho linfonodos examinados, lo que significaría una indicación formal de radioterapia (34-37). Los pacientes con axila negativa y con compromiso vascular linfático asociado a otros factores pronósticos como tamaño tumoral, localización, grado histológico y edad podrían también beneficiarse.

RADIOTERAPIA REGIONAL

Además de la radioterapia de toda la mama, el tratamiento de los linfonodos regionales está indicado en caso de compromiso axilar. La radioterapia de fosa supraclavicular ipsilateral debe efectuarse si existen linfonodos positivos o después de quimioterapia neoadyuvante. La irradiación axilar se indica cuando existe compromiso axilar masivo, con invasión de la grasa (38-39). Así mismo, la radioterapia podría reemplazar a la disección axilar en pacientes con linfonodo centinela positivo (40) o en axila no explorada clínicamente negativa en pacientes seleccionados, sin que esto afecte la so-

brevidad (41).

La irradiación de la cadena mamaria interna no ha demostrado mejorar el control local ni la sobrevida global (42), y están en curso ensayos randomizados para definir su utilidad.

COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

La irradiación de la mama es en general bien tolerada. Los efectos laterales precoces incluyen fatiga, edema de la mama, eritema e irritación de la piel, los que se manejan con medidas locales (43). Entre los efectos tardíos, relativamente infrecuentes, puede aparecer dolor local, resultado cosmético subóptimo por fibrosis o telangiectasias (44). Otros efectos más infrecuentes son pneumonitis actínica sintomática, pericarditis, y fracturas costales.

En 1987 se publicó un metaanálisis comparando mastectomía con radioterapia vs. sin radioterapia (45). El resultado del análisis mostró un aumento de mortalidad en el grupo irradiado a partir de los 10 años de efectuada la radioterapia. Revisiones posteriores a estos resultados, y nuevas series reportando toxicidad, establecieron que este efecto aparecía en las series más antiguas, en pacientes con cáncer de mama izquierda, en que el miocardio recibía altas dosis de radiación, produciendo un exceso de mortalidad cardiovascular (46).

Ensayos recientes, con una técnica optimizada, demuestran la desaparición de ese riesgo (47-48), haciendo más evidente el beneficio de la radioterapia en la sobrevida global (20). Aún persisten riesgos marginales de segundos primarios como cáncer pulmonar, esofágico (49), sarcomas (50), leucemias (51) y mama contralateral.

NUEVOS ENFOQUES: IRRADIACIÓN PARCIAL E INTENSIDAD MODULADA

Uno de los temas de controversia es

la irradiación parcial acelerada de la mama.

Debido a que la mayoría de las recurrencias tumorales se presentan en la vecindad del lecho tumoral, la propuesta es irradiar sólo ese sector de la mama con técnicas que permitan reducir la duración del tratamiento. Se han diseñado varias técnicas, que incluyen la irradiación intraoperatoria del lecho en fracción única, con electrones (52) o fotones de baja energía (53), braquiterapia de la cavidad quirúrgica con una sonda de globo (54,55), braquiterapia intersticial (56,57) y radioterapia externa conformal en múltiples campos con fraccionamiento acelerado (58). Su aplicación a pacientes de bajo riesgo hace improbable un impacto en la sobrevida, pero persisten dudas sobre la probabilidad de recidiva local y secuelas debido al volumen y fraccionamiento empleados, existiendo ya reportes de complicaciones (59).

La intensidad modulada (IMRT) utiliza alta tecnología para variar la intensidad de los haces de la radiación, permitiendo irradiar la mama con una dosis más homogénea. Los primeros reportes confirman una mejor dosimetría en el volumen tratado y menor exposición del corazón, del pulmón, y de la mama contralateral que podrían significar una reducción de los efectos secundarios agudos y de largo plazo (60-63).

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Osborne MP, Ormiston N, et al : Breast conservation in the treatment of early breast cancer. A 20-year follow-up. *Cancer*. 1984 Jan 15;53(2):349-55.
- 2> Jacobson JA, Danforth DN, et al: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995 Apr 6;332(14):907-11.
- 3> Morris AD, Morris RD, et al.: Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*. 1997 Jan-Feb;3(1):6-12.
- 4> Epstein AH, Connolly JL, et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Oct;17(4):755-60.
- 5> Fisher B, Anderson S et al.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995 Nov 30;333(22):1456-61.
- 6> van Dongen JA, Voogd AC, et al: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143-50.
- 7> Fisher B, Anderson S, et al.: Twenty-Year Follow-Up Of A Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, And Lumpectomy Plus Irradiation For The Treatment of Invasive Breast Cancer: *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- 8> Veronesi U, Cascinelli N, et al: Twenty-Year Follow-Up of A Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery With Radical Mastectomy For Early Breast Cancer *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- 9> Poggi MM, Danforth DN, et al.: Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003; 98(4):697-702.
- 10> Jatoi, I, Proschan, MA.: Randomized Trials of Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy for Primary Breast Cancer: A Pooled Analysis of Updated Results. *Am J Clin Oncol*. 28(3):289-294, 2005.
- 11> Clark RM., McCulloch PB. et al.: Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 84(9):683-9, 1992.
- 12> Fisher B, Wickerham DL, et al.: Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings. *Semin Surg Oncol*. 1992 May-Jun;8(3):153-60.
- 13> Liljegren G., Holmberg L. et al.: Sector resection with or without post-operative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. *Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst*. 1994 May 4;86(9):717-22.
- 14> Clark RM, Whelan T, et al: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst*. 1996 Nov 20;88(22):1659-64.
- 15> Vinh-Hung V., Verschraegen C: The Breast Conserving Surgery Project Breast-Conserving Surgery With or Without Radiotherapy: Pooled-Analysis for Risks of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115ñ21.
- 16> Bartelink H., Horiot J C, et al, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups: Recurrence Rates After Treatment of Breast Cancer With Standard Radiotherapy With or Without Additional Radiation. *N Eng J Med*. 2001; 345(19):1378-1387.
- 17> Poortmans P., Bartelink H, et al, on behalf of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Groups: The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC boost versus no boost randomized trial *Radiotherapy and Oncology* 72 (2004) 25ñ33.
- 18> Whelan T, MacKenzie R, et al.: Randomized Trial of Breast Irradiation Schedules Alter Lumpectomy for Women With Lymph Node-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143ñ50.
- 19> Owen J R., Ashton A. et al: Effect of radiotherapy fraction size on tumour

control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:456-471.

20> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): 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; 366: 2087-2106.

21> Levitt SH. The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. *Cancer*. 1994 Oct 1;74(7):1840-6.

22> Buchholz TA, Theriault RL, et al.: The use of radiation as a component of breast conservation therapy in National Comprehensive Cancer Network Centers. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):361-9.

23> Fyles AW, McCready DR, et al Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):963-70.

24> Hughes KS, Schnaper LA, et al; CALGB-RTOG-ECOG .Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(10):971-7.

25> Smith B. D. , Gross C. P. , Smith G. L. , Galusha D. H. , Bekelman J. E., Haffty B. G.: Effectiveness of Radiation Therapy for Older Women with Early Breast Cancer: *J Natl Cancer Inst* 2006;98:681-690.

26> Evron E, Goldberg H, et al. Breast cancer in octogenarians. *Cancer*. 2006 Apr 15;106(8):1664-8.

27> National Vital Statistics Reports, Vol. 51, No. 3, Dec. 19, 2002.

28> Lim M, Bellon J R. et al A Prospective Study of Conservative Surgery Without Radiation Therapy in Select Patients With Stage I Breast Cancer: *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2006; 65(4):1149-1154.

29> Fisher B, Bryant J, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen, radiation therapy, or

both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20(20):4141-9.

30> Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am*. 2000 Jan-Feb;6(1):28-33.

31> Dibiase S J., Komarnicky L T. et al: Influence of Radiation Dose on Positive Surgical Margins in Women Undergoing Breast Conservation Therapy: *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, Vol. 53, No. 3, Pp. 680-686, 2002.

32> Kim SH, Simkovich-Heerd A, et al.: Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg*. 1998 Jul;187(1):1-8.

33> Recht A, Edge S, Solin L, et al: Post-mastectomy radiotherapy guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1539-1569, 2001.

34> Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337:949-955, 1997.

35> Overgaard M, Jensen M-J, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 353:1641-1648, 1999.

36> Truong PT, Olivetto IA, et al.: Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1337-47.

37> Ragaz J, Olivetto I, Spinelli J, et al: Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97:116-126, 2005.

38> Leonard C., Corkill M., Tompkin J. et al: Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:47-53.

39> Fisher B.J., Perera F.E., Cooke A.L., et al: Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: an indication for radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:551-559.

40> Galper S, Recht A, et al.: Is Radiation Alone Adequate Treatment to the Axilla for Patients With Limited Axillary Surgery? Implications for Treatment After a Positive Sentinel Node Biopsy. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.*, Vol. 48, No. 1, Pp. 125-132, 2000.

41> Louis-Sylvestre C, Clough K, et al: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):97-101.

42> Fowble B, Hanlon A, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):883-94.

43> Whelan TJ, Levine M, Julian J, et al: The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: Results of a randomised trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer* 88:2260-2266, 2000.

44> Kurtz JM, Miralbell R: Radiation therapy and breast conservation: Cosmetic results and complications. *Semin Radiat Oncol* 2:125-131, 1992.

45> Cuzick J, Stewart H, Peto R, Fisher B et al. Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep*. 1987 Jan;71(1):7-14.

46> Rutqvist LE, Lax I, et al.: Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery

alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(5):887-96.

47> Giordano S H. , Kuo Y-F, Freeman J L., Buchholz T A, Hortobagyi G N., Goodwin Js S.: Risk of Cardiac Death After Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer *J Natl Cancer Inst* 2005;97:419 ñ 24.

48> Darby S C, McGale P, Taylor C W, Peto R Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557ñ65.

49> Zablotska L B., Chak A, Das A, Neugut A I.: Increased Risk of Squamous Cell Esophageal Cancer after Adjuvant Radiation Therapy for Primary Breast Cancer *Am J Epidemiol* 2005;161:330ñ337.

50> Huang J, Mackillop WJ: Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92:172-180.

51> Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003 21:1195-2004.

52> Orecchia R, Veronesi U: Intraoperative Electrons. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:76-83.

53> Vaidya J S, Tobias J S, et al: Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 165ñ73.

54> Pawlik TM, Perry A, Strom EA, et al.: Potential applicability of balloon catheter-based accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast carcinoma. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):490-8.

55> Shah N M., Wazer D E. The MammoSite Balloon Brachytherapy Catheter for Accelerated Partial Breast Irradiation *Semin Radiat Oncol* 2005;15:100-107.

56> Vicini F A., Douglas, A W.: Breast Brachytherapy: North American Expe-

rience *Semin Radiat Oncol* 2005;15:108-115.

57> Polgár C, Strnad V, Major T.: Brachytherapy for Partial Breast Irradiation: The European Experience. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:116-122.

58> Formenti S C.: External-Beam Partial-Breast Irradiation *Semin Radiat Oncol* 2005;15:92-99.

59> Evans S B., Kaufman S A. et al: Persistent Seroma After Intraoperative Placement of Mammosite For Accelerated Partial Breast Irradiation: Incidence, Pathologic Anatomy, and Contributing Factors *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2006; 65(2) 333ñ339.

60> Hurkmans CW, Cho BCJ et al: Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol* 62:163-171.

61> Hong L, Hunt M, Chui C, et al: Intensity modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:1155-1164, 1999.

62> Chang SX, Deschesne KM, Cullip TJ, et al: A comparison of different intensity modulation treatment techniques for tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:1305- 1314, 1999.

63> Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, et al: Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:1336-1344, 2002.