

ROL ACTUAL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

GENERALIDADES

El abordaje moderno del tratamiento del cáncer de mama requiere de un enfoque multidisciplinario. Los aportes de cada modalidad terapéutica han permitido la obtención de resultados satisfactorios en términos oncológicos y de calidad de vida. En esa evolución permanente la radioterapia ha aportado al control local y sobrevida de las pacientes con enfermedad temprana así como locorregionalmente avanzada, y a la paliación sintomática de los casos avanzados y metastásicos. Se estima que el 66% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama requieren del empleo de la radioterapia en algún momento de su evolución: 57% en su tratamiento inicial y un 9% ante casos de recurrencia o progresión¹.

Las propuestas innovativas actuales buscan una personalización que permita una huella mínima en términos de duración y toxicidad potencial del tratamiento radiante, facilitando su combinación con las demás modalidades requeridas.

No existen contraindicaciones absolutas al tratamiento radiante salvo embarazo en curso, en cuyo caso se difiere la adyuvancia radiante hasta el nacimiento.

Son contraindicaciones relativas el antecedente de irradiación regional y las colagenopatías activas (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico).

SECUENCIA ÓPTIMA DEL TRATAMIENTO RADIANTE Y OTROS TRATAMIENTOS ADYUVANTES

El aumento de la indicación de tratamientos adyuvantes sistémicos ha generado dudas sobre la secuencia más efectiva de empleo conjunto de éstas y la radioterapia.

En líneas generales deben evitarse demoras innecesarias en el inicio de la radioterapia, dado que éstas se asocian con un aumento significativo del riesgo de recurrencia local. Estas demoras deberán ser lo más breves posibles una vez completado el proceso de cicatrización de la herida quirúrgica y completado el tratamiento sistémico en caso de que tuviera indicación.

Un meta-análisis canadiense basado en datos observacionales publicado en 2016 ha cuantificado este impacto adverso en un aumento absoluto en el riesgo de recurrencia local a 5 años de 0,5% por mes de demora². Si bien esto no aporta un nivel de evidencia 1, por razones éticas no es posible realizar ensayos prospectivos randomizados para investigar este tema.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN DISPONIBLES

De las variadas técnicas de irradiación disponibles debemos mencionar a la Radioterapia Tridimensional Conformada (RT 3DC) como la más empleada en la actualidad. La capacidad de asegurar una cobertura adecuada de los volúmenes blanco, reduciendo al mínimo posible la irradiación de los tejidos sanos vecinos, es el fundamento principal para su indicación. Su incorporación desde la década de los '80 ha permitido reducir sensiblemente las tasas de mortalidad por toxicidad cardíaca y pulmonar a través de los años, como se ha demostrado en estudios poblacionales sobre registros del SEER³. Debe ser considerado el standard técnico mínimo de la radioterapia mamaria.

La Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) es otra técnica que partiendo de la base de la radioterapia tridimensional aporta una mejora en la conformación y homogeneidad de dosis depositada sobre los volúmenes blanco, con la posibilidad de reducir aún más la irradiación no deseada de los órganos en riesgo. La relevancia del empleo de esta técnica se hace mayor teniendo en cuenta que existen parámetros estéticos de calidad que deben ser alcanzados y dependen en gran medida de la ausencia de áreas irradiadas con dosis por encima de ciertos niveles (puntos dosimétricos "calientes") ya que la toxicidad aguda cutánea del tratamiento, al igual que la fibrosis tardía son dosis-dependientes⁴. Las mamas con mayor volumen son más propensas a presentar este tipo de toxicidad⁵, representando un desafío su planificación.

Además de las técnicas de Radioterapia Externa ya mencionadas, la Braquiterapia de alta tasa de dosis puede ser empleada en la irradiación de volúmenes pequeños (como el boost, o el área de recurrencia local sobre un lecho de mastectomía ya irradiado). Mencionaremos más adelante su empleo en los esquemas de Irradiación Parcial Acelerada de la mama.

VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN Y DOSIS

Como ya se ha mencionado, el aporte principal de la radioterapia al tratamiento del cáncer de mama es en el control locorregional de enfermedad subclínica, por lo tanto, según el tipo de cirugía realizada y de los factores de riesgo de recurrencia que se desprendan del informe de anatomía-patológica, se definirán las áreas de riesgo que deben ser incluidas.

- Volumen Mamario: se irradia en todas las pacientes con cirugía conservadora de la mama. Habitualmente la planificación incluye campos tangenciales de fotones, cuya energía y balance se definen en función de los resultados de la planificación computada basada en una tomografía de la paciente en posición de tratamiento. Como los bordes mamarios carecen de un límite radiológico preciso, usualmente se emplean marcas radio-opacas al momento de tomografiar, para facilitar la definición de los mismos en el planificador. Las dosis de prescripción clásicamente empleadas en este volumen han sido de 4500 a 5000 cGy en fraccionamiento standard de 180 a 200 cGy/día. Sin embargo, en la actualidad, y con nivel

de evidencia 1, se ha demostrado la equivalencia de resultados en control local y cosmesis de esquemas hipofraccionados en ciertos grupos de pacientes. Es entonces deseable emplear dichos esquemas siempre que sea posible, para mayor conveniencia de las pacientes y optimización de los recursos del servicio de radioterapia. Extenderemos estos conceptos en el apartado de hipofraccionamiento.

- Boost: consiste en el refuerzo de dosis a nivel del lecho de tumorectomía. En las pacientes con cirugía conservadora, esta zona es la que exhibe la mayor tasa de recurrencias (80%), y según los factores de riesgo es necesario un aumento de dosis a dicho nivel para obtener un control local satisfactorio. Según el último consenso de ASTRO (2018)⁶, su indicación u omisión debería variar según los factores detallados en la tabla adjunta. Para una correcta delimitación de este volumen se hace imprescindible la colocación de clips metálicos en el lecho de la tumorectomía (en número de 6 idealmente), ya que la posición de la cicatriz puede no corresponderse exactamente con el área de interés. La dosis clásicamente prescrita oscila entre 1000 y 1600 cGy según el esquema de fraccionamiento del volumen mamario empleado y los factores de riesgo recurrencia⁷. Para su realización podrán emplearse haces de fotones o electrones, según la profundidad de la cavidad y disponibilidad en el centro tratante.

	Indicación		Omisión
Ca Invasor	≤ 50 años (cualquier grado)	Individualización	> 70 años y todos los siguientes: - RH + - G1-G2 - Margen negativo (de al menos 2 mm)
	ó		
51 a 70 años (G3)			
ó			
CDIS	Margen +	>50 años y todos los siguientes: - detección mamográfica - TT ≤ 2,5 cm - GN1- GN2 - Margen negativo amplio (≥ 3 mm)	
	≤ 50 años		
	ó		
	G3		
	ó		
	Margen positivo o cercano (< 2 mm)		

Otros de los factores de riesgo de recaída local a tener en cuenta para definir la indicación de boost son la presencia de invasión vásculo-linfática (IVL), el componente intraductal extensivo (CIE) y la multifocalidad.

- Lecho de Mastectomía: este volumen adquiere relevancia en los casos de alto riesgo de recurrencia luego de mastectomía radical modificada (enfermedad T3, T4 o N+). Abarca la

- zona base de implantación de la mama y, al igual que en el volumen mamario, se suelen emplear elementos radio-opacos para auxiliar en su delimitación en la tomografía de planificación. En ausencia de radioterapia previa se prescriben 4500 a 5000 cGy con fraccionamiento standard de a 180 - 200 cGy/día. También suele indicarse como adyuvancia en caso de recurrencia, en pacientes sin antecedentes de irradiación previa, empleándose la misma dosis a la cual se puede agregar un boost en caso de margen positivo.
- Región Supraclavicular: la irradiación de esta región ganglionar incluye siempre en la práctica el vértice axilar (3° nivel axilar o fosa infraclavicular), y tiene indicación de tratamiento electivo en todos los casos de radioterapia post mastectomía, o post cirugía conservadora en los que se considere indicada la irradiación ganglionar regional dado que disminuye en forma significativa la recurrencia regional y las metástasis a distancia⁸⁻⁹. Suelen prescribirse 4500 a 5000 cGy con fraccionamiento standard, salvo en aquellos casos de recurrencia clínica, donde además puede agregarse un boost o sobredosis a nivel de la adenopatía, hasta una dosis total de 6000 cGy.
 - Región Axilar (1° y 2° niveles): este volumen tiene un bajo nivel de indicación de tratamiento radiante ya que el vaciamiento axilar completo (de 1° y 2° niveles) es considerado suficiente como tratamiento de la axila, aún en presencia de ganglios positivos. Las únicas indicaciones de radioterapia axilar completa son: ausencia de exploración axilar, ganglio centinela positivo sin disección axilar posterior (trial AMAROS¹⁰) y presencia de ruptura capsular con invasión extranodal extensa, en el contexto de una positividad ganglionar axilar > 25% respecto del número de ganglios resecaados, ya que en esta circunstancia el riesgo de recaída axilar es elevado. La dosis de prescripción es de 4500 – 5000 cGy. Se evitará en cualquier otra circunstancia la irradiación de 1° y 2° niveles luego de vaciamiento axilar dada la incidencia de hasta 40% de linfedema de miembro superior por ambas intervenciones (cirugía + RT) asociadas.
 - Cadena mamaria interna (a nivel de los primeros 3 o 4 espacios intercostales ipsilaterales): requiere planificación computada y se pueden emplear haces de fotones, electrones o una combinación de ambos. Existe controversia acerca de los beneficios de incluir este volumen de forma electiva como parte del volumen de irradiación ganglionar regional, dependiendo esto de pautas institucionales. En nuestro Instituto indicamos irradiación de este volumen únicamente en caso de compromiso clínico conocido o probable (migración del trazador en la centellografía radioisotópica, adenopatía palpable o visible en la tomografía). Suele prescribirse una dosis de 4500 a 5000cGy.

La irradiación del volumen mamario luego de la cirugía conservadora del CDIS disminuye el riesgo de recurrencia local en *todos* los grupos de riesgo, con resultados equiparables en control local a los alcanzados con mastectomía¹¹. Sin embargo, en algunas pacientes con muy bajo riesgo de recurrencia local (tamaño tumoral menor de 1 cm, grado nuclear bajo o intermedio y márgenes de resección negativos amplios), podría omitirse la radioterapia, ya que la magnitud del beneficio en este grupo de pacientes es muy baja. Respecto de la consideración de prescribir un boost en el lecho de la tumorectomía, se tendrán en cuenta los factores de riesgo mencionados anteriormente en el apartado de volúmenes de irradiación y dosis.

CARCINOMA INVASOR - RADIOTERAPIA POST CIRUGÍA CONSERVADORA

A lo largo de los años, numerosos trabajos científicos han avalado como standard terapéutico el uso de radioterapia adyuvante post cirugía conservadora obteniendo control local equivalente al de pacientes mastectomizadas en todos los grupos estudiados¹². La RT postoperatoria del volumen mamario reduce por si sola el riesgo de cualquier primera recurrencia (tanto locorregional como a distancia) a 10 años en 15% y el riesgo de mortalidad causa específica a 15 años en 4%¹³.

RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA DEL VOLUMEN MAMARIO

Aún no está definido cuál es el fraccionamiento óptimo para la irradiación post operatoria en caso de cirugía conservadora. La radioterapia standard del volumen mamario tiene una duración de entre 5 y 6 semanas, empleando un fraccionamiento convencional de 180 a 200cGy/día y alcanzando dosis totales de 4500 a 5000 cGy en 25 a 28 fracciones, como se ha expresado anteriormente. El racional para la radioterapia fraccionada ha sido que, disminuyendo la dosis por fracción, y aumentando el número de fracciones, puede disminuirse el daño tardío de los tejidos, el cual se relaciona principalmente con la dosis por fracción. Desde hace más de 20 años han comenzado a investigarse esquemas alternativos de fraccionamiento para optimizar control local, sobrevida, toxicidad y conveniencia para las pacientes.

En este sentido, en la década del 90 se han iniciado tres grandes estudios prospectivos randomizados en Canadá (Whelan)¹⁴ y en el Reino Unido (Trials START A y B)¹⁵, ambos países con medicina socializada, con la intención de lograr acortar los tiempos de tratamiento para aumentar su capacidad asistencial y mejorar la calidad de vida de las pacientes. En éstos se han comparado esquemas de hipofraccionamiento (disminución del número total de fracciones, con aumento de la dosis por fracción) con los esquemas de fraccionamiento habitualmente empleados. Basándose en modelos radiobiológicos y en estudios de fase I y II previos, se determinó que en la rama experimental la dosis total alcanzada debía ser menor a la habitual, aunque biológicamente equivalente a ésta, de modo de conservar una baja tasa de toxicidad en los tejidos. El principal

objetivo de estos estudios fue comparar ambas ramas en cuanto a control local, sobrevida y toxicidad tanto aguda como tardía.

En los últimos años han sido publicados sus resultados a largo plazo con un seguimiento medio de 10 años, que demostraron equivalencia (no inferioridad) de los esquemas de hipofraccionamiento investigados con la radioterapia normofraccionada o convencional, en todos los parámetros clínicos evaluados (efectividad oncológica, tolerancia y resultado cosmético final).

Según lo expresado en la última guía basada en la evidencia de la Sociedad Americana de Terapia Radiante Oncológica (ASTRO) de 2018⁶, este esquema de hipofraccionamiento podría ser indicado de forma segura en pacientes de cualquier edad, tanto con diagnóstico de carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma invasor de cualquier estadio, siempre y cuando la intención sea tratar exclusivamente el volumen mamario total luego de cirugía conservadora (+/- boost en el lecho de tumorectomía), sin ningún campo adicional para irradiación de áreas ganglionares regionales, con tumores de cualquier grado histológico, independientemente del estado de los márgenes y del subtipo biológico, que hayan recibido cualquier tratamiento sistémico previo, o que se encuentren en plan de tratamiento simultáneo con trastuzumab u hormonoterapia.

En pacientes con prótesis mamaria o colagenopatías activas, la calidad de la evidencia para indicar de forma segura el hipofraccionamiento aún es baja, de modo que en nuestro Instituto indicamos fraccionamiento convencional.

Además, deben cumplirse ciertos requisitos en la planificación del tratamiento hipofraccionado: homogeneidad de dosis en el volumen mamario de +/- 5% de la dosis prescrita, y que se limite al mínimo posible la exposición cardíaca al haz de radiación, dado que el fraccionamiento standard administrado con técnicas modernas de radioterapia ha demostrado en el seguimiento a largo plazo disminuir la toxicidad cardiovascular y su consiguiente mortalidad asociada. Este último requisito es elemental además, ya que en la actualidad se emplean esquemas cardiotóxicos de quimioterapia, no utilizados durante el desarrollo de esos trials.

Los esquemas de fraccionamiento experimental evaluados han sido, en el estudio canadiense: 42,5 Gy en 16 fracciones de 266 cGy; en el START A: 4160cGy en 13 fracciones de 320 cGy (rama experimental A) y 3900cGy en 13 fracciones de 300 cGy (rama experimental B); en el START B: 4005 cGy en 15 fracciones de 267cGy. El brazo control en los 3 estudios fue de 5000 cGy en 25 fracciones de 200 cGy.

En nuestro Instituto utilizamos el esquema de hipofraccionamiento del trial START B.

En aquellos casos en los que se estime que existe un mayor riesgo de recurrencia local, podrá adicionarse en forma segura un boost *secuencial* al lecho tumoral de 1000 cGy, normofraccionado (200 cGy/día), según lo realizado en los trials START, o hipofraccionado también (250 cGy/día).

IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA DE LA MAMA (IPA)

Dada la detección del cáncer de mama en estadios cada vez más tempranos (debido al screening y mayor sensibilidad de los métodos de diagnóstico empleados), la tendencia a emplear tratamientos oncológicos cada vez más conservadores, y el avance de nuevas y más precisas técnicas de irradiación, ha comenzado a investigarse en las últimas décadas la factibilidad y efectividad de la Irradiación Parcial Acelerada de la mama (IPA) en tumores en estadios tempranos y de bajo riesgo. Esta técnica consiste en irradiar exclusivamente el cuadrante mamario resecado, dado que la mayoría de las recurrencias (80%) ocurren en este sitio. Por ser menor el volumen a irradiar es posible administrar una dosis diaria aún mayor que la administrada al volumen mamario total, pudiendo completarse el tratamiento, según la modalidad de irradiación empleada, en tiempos que van de algunos minutos a 1 semana (hipofraccionamiento acelerado) en lugar de las 5 a 6 semanas habituales. Otra de sus principales ventajas consiste en la menor irradiación de tejidos sanos vecinos.

Las modalidades de Irradiación Parcial Acelerada pueden ser:

- Invasivas:
- Braquiterapia intersticial de alta o baja tasa de dosis (BQT HDR o LDR)
 - Braquiterapia intracavitaria con balón (Mammosite, SAVI)
 - Radioterapia intraoperatoria con electrones (ELIOT) o kilovoltaje (Targit)

- No invasivas:
- Radioterapia Tridimensional Conformada (RT 3DC) o Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

Son precisamente las modalidades no invasivas, de radioterapia externa, las de mayor aplicabilidad en nuestro medio dada la amplia disponibilidad de aceleradores lineales de electrones y menor complejidad logística intrínseca.

La Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) ha actualizado recientemente las guías de consenso para su adecuada indicación, según la edad de las pacientes y determinados factores histológicos determinantes del riesgo de recaída ¹⁶. Han definido un grupo de pacientes con bajo riesgo de recaída local en el que podría indicarse la IPA en forma segura, fuera del contexto de un ensayo clínico randomizado.

Se trata de pacientes:

- ≥ 50 años
- sin mutación de los genes BRCA 1-2
- operadas en forma conservadora por carcinomas unicéntricos y unifocales de histología ductal infiltrante (u otras favorables como tubular, medular, coloide o mucinoso)
- T1, de cualquier grado histológico y con márgenes negativos ≥ 2 mm
- sin componente intraductal extensivo asociado
- sin invasión vásculo-linfática o infiltración perineural asociadas

- con enfermedad pN0 (i- i+), por biopsia de ganglio centinela o vaciamiento axilar
- receptores estrogénicos positivos
- que no hayan recibido QT neoadyuvante
- CDIS (Tis), solamente si todos los siguientes factores se cumplen: detectado mamográficamente, de grado nuclear bajo o intermedio, tamaño tumoral $\leq 2,5$ cm, con márgenes negativos ≥ 3 mm

No serán candidatas aquellas pacientes con radioterapia mamaria previa o portadoras de colagenopatías activas.

Las pacientes deberán mantener un estricto seguimiento a largo plazo de modo de detectar eventuales recaídas o toxicidad tardía.

Serán elementales para la indicación de esta modalidad de tratamiento, aplicar un estricto control de calidad y definir en forma precisa el volumen blanco. Para esto es un requisito sine qua non la colocación de clips quirúrgicos en el lecho operatorio.

Aún no está definida la modalidad óptima a aplicar en cada caso ni la adecuada selección de pacientes para su indicación, por lo que no debería considerarse aún un tratamiento standard.

Se aguardan aún los resultados de varios estudios prospectivos randomizados en los que se comparan las diferentes modalidades de IPA entre sí y con el tratamiento normo o hipofraccionado del volumen mamario total. Sus resultados *a largo plazo* en cuanto a control local, toxicidad tardía y cosmesis no están aún disponibles.

RADIOTERAPIA POST MASTECTOMÍA (RTPM)

Sólo algunas de las pacientes mastectomizadas requieren radioterapia adyuvante, y son aquellas que presentan por sus características un elevado riesgo de recurrencia locorregional. Las siguientes constituyen las indicaciones standard actuales: tumores de más de 5 cm de diámetro (T3), con invasión de piel o pared torácica (T4), resección con márgenes positivos o cercanos no pasibles de ser ampliados, compromiso de 4 o más ganglios axilares, y presencia de ruptura capsular con extensión extraganglionar. No es *aún* standard la indicación para pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, aunque sí se recomienda fuertemente su *consideración*, quedando a criterio del médico y equipo tratante la evaluación personalizada caso por caso. Existe evidencia que justifica su uso por aumento significativo del control local y de la sobrevida causa específica¹⁷⁻¹⁸.

En *todos* los casos en los que se indique radioterapia post mastectomía se irradiarán tanto el lecho de mastectomía como las áreas ganglionares regionales (fosa supraclavicular y vértice axilar +/- cadena mamaria internay/o niveles axilares 1 y 2, según lo expresado anteriormente en el apartado volúmenes de irradiación y dosis).

RADIOTERAPIA Y CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA MAMARIA

La reconstrucción post mastectomía no debería modificar la indicación ni el timing óptimo de la radioterapia postoperatoria, ya que ésta mejora el control local y aumenta la supervivencia.

En términos generales se puede decir que el impacto negativo de la radioterapia sobre el resultado cosmético final es menor cuando se realizan reconstrucciones con tejidos autólogos versus heterólogos, y cuando la reconstrucción es diferida versus inmediata. En aquellos casos en los que haya indicación de radioterapia post mastectomía y se planee una reconstrucción inmediata con material heterólogo, se debería colocar un implante *temporario*.

Existe aún falta de consenso sobre el enfoque ideal para la integración de la radioterapia post mastectomía y la reconstrucción mamaria, así como una gran discordancia entre los radiooncólogos en cuanto a la modalidad a emplear según el caso.

Algunos de los aspectos técnicos a tener en cuenta son:

- en caso de haberse colocado un expansor, la necesidad de desinsuflarlo previo a la radioterapia, dado que éste podría modificar la angulación de los campos de irradiación y así generar una mayor exposición de la mama contralateral
- el posible impacto estético adverso de realizar un boost sobre la cicatriz, o colocar un bolus sobre la piel
- el fraccionamiento de dosis elegido
- la técnica de RT a emplear debería ser aquella que minimice la heterogeneidad de dosis en el volumen blanco, de modo de minimizar los posibles resultados estéticos adversos secundarios a fibrosis o necrosis

Logrando una combinación y secuencia óptimas entre las técnicas quirúrgica y radiante, se obtienen resultados satisfactorios en más del 80% de los casos.

Es digno de mención que en los casos de remodelación mamaria realizada durante la cirugía conservadora (que se realiza movilizandando parte de la glándula remanente para cubrir el defecto generado por la resección) resulta imprescindible la colocación de clips metálicos en los límites del lecho operatorio, ya que de esto dependerá la correcta localización del boost.

Finalmente debe destacarse que, para alcanzar resultados óptimos será esencial la adecuada coordinación multidisciplinaria previa a la cirugía, lo que facilitará una correcta planificación y secuenciación de los tratamientos¹⁹.

RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD IRRESECABLE DE INICIO

Luego de la confirmación histológica y del subtipo biológico se iniciará la neoadyuvancia con quimioterapia u hormonoterapia, según corresponda. De acuerdo con la respuesta obtenida se considerará la factibilidad quirúrgica, cuyo resultado a su vez determinará la radioterapia complementaria locorregional.

- Pacientes con buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante: pueden ser sometidas a mastectomía o cirugía conservadora según el nivel de respuesta. En ambos casos se indicará radioterapia adyuvante sobre el lecho de mastectomía o volumen mamario +/-boost en el lecho, con el agregado en ambos casos de radioterapia en áreas ganglionares regionales. Los campos de irradiación estarán siempre determinados por el *máximo* estadio clínico inicial (pre neoadyuvancia) y/o estadio patológico final, independientemente de la respuesta tumoral al tratamiento sistémico, de manera que se realizará la irradiación locorregional así se hubiera alcanzado una respuesta patológica completa²⁰.
- Pacientes no respondedoras a la quimioterapia neoadyuvante: se indicará radioterapia sobre el volumen mamario y áreas ganglionares regionales hasta 5000cGy, seguido de un boost sobre el tumor primario y las adenopatías persistentes de 1000 a 2500cGy, según tolerancia y respuesta.

RADIOTERAPIA EN EL CARCINOMA INFLAMATORIO DE LA MAMA

El tratamiento trimodal (quimioterapia neoadyuvante, mastectomía radical modificada y radioterapia locorregional) ha demostrado mejorar el control local y la sobrevida en estas pacientes. El lecho de mastectomía se irradia aplicando sobre el mismo un bolus (material sintético de una densidad equivalente a la de los tejidos blandos), de modo de asegurar la adecuada irradiación de toda la piel y la cicatriz. Se irradiarán siempre la región supraclavicular y el vértice axilar, pudiendo incluirse la cadena mamaria interna y el resto de la axila según el caso.

En un artículo de revisión de series retrospectivas publicado en 2013²¹, ante la presencia de factores pronósticos adversos, como edad menor a 45 años, márgenes cercanos o positivos, o pobre respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, se ha sugerido el beneficio de escalar la dosis utilizando esquemas de hiperfraccionamiento (1,5 Gy, dos veces por día, hasta una dosis total de 45 Gy) + un boost en el sitio primario de 15 Gy, también hiperfraccionado.

En las pacientes que no respondan adecuadamente a la quimioterapia neoadyuvante, y que por consiguiente no se consideren candidatas quirúrgicas, se podrá realizar radioterapia preoperatoria con la intención de lograr un downstaging que permita la cirugía; o definitiva, si no se presume una resección con márgenes negativos. En este último caso, la dosis será de 6000cGy en el volumen mamario y en áreas adenopáticas positivas clínicas, mientras que en aquellas negativas, será de 5000cGy.

RADIOTERAPIA LOCORREGIONAL EN EL CÁNCER DE MAMA ESTADÍO IV

Desde hace muchos años resulta claro el aporte paliativo del tratamiento locorregional radical en pacientes con enfermedad sistémica al momento del diagnóstico, pero simultáneamente se investiga el posible impacto positivo en términos de sobrevida.

En un estudio publicado en el Journal of Clinical Oncology (JCO) en 2009²² se evaluó en forma retrospectiva y comparativa el impacto en sobrevida global del tratamiento locorregional (ya sea con radioterapia exclusiva, cirugía + radioterapia locorregional adyuvante o cirugía exclusiva) versus el tratamiento sistémico exclusivo. Se demostró un beneficio significativo en sobrevida a 3 años en el primer grupo (32 vs 21 meses).

Sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva de este estudio, la diferencia podría deberse a un sesgo de selección de las pacientes en las que se ofrece este tratamiento local (jóvenes, con mejor performance status y enfermedad oligometastásica, candidatas a recibir tratamiento sistémico combinado, y con buena respuesta al mismo). Dadas estas características es de esperar que las mismas tengan un mejor pronóstico independientemente de haber recibido tratamiento locorregional adicional. Para poder determinar por lo tanto si es real este beneficio se propuso efectuar estudios prospectivos randomizados²³.

Existen 2 estudios randomizados publicados (Tata Memorial Hospital, Mumbai y Turkish Federation of Societies for Breast Diseases) el primero sin diferencias significativas, el segundo con mejora en ciertos grupos. En un análisis de subgrupos del US Translational Breast Cancer Research Consortium patient registry tampoco surge una ventaja clara, de modo que no hemos alcanzado una respuesta categórica aún.^{24 25 26}

De realizarse la radioterapia locorregional exclusiva, las dosis deberán ser mayores que las administradas en caso de tratamiento adyuvante. Se irradiará el volumen mamario y las áreas ganglionares regionales a 5000cGy, seguido de un boost en el tumor primario y en las adenopatías clínicas de entre 2000 y 2500cGy, según lo comentado previamente en el apartado de radioterapia en enfermedad locorregionalmente avanzada.

RECURRENCIA LOCAL

Los casos más favorables de recurrencia local son los pasibles de resección, que no presentan evidencia de otros sitios de compromiso y han tenido un período libre de enfermedad prolongado.

- Pacientes con mastectomía y sin radioterapia previa: se recomienda, luego de la resección local, irradiar todo el lecho de mastectomía y áreas ganglionares regionales a dosis de 50 Gy. Si la resección resultara con márgenes cercanos o positivos, o no fuera factible, se agregará un boost de 16 a 20 Gy respectivamente a dicho nivel.

- Pacientes con mastectomía y radioterapia locorregional previa: se emplearán campos de reirradiación limitados al lecho de resección, o a la lesión misma en caso de irreseccabilidad. La dosis de prescripción se adecuará a los límites de tolerancia de los órganos sanos vecinos, teniendo en cuenta lo recibido en la radioterapia previa. No se reirradiarán en forma electiva las áreas ganglionares regionales.
 - Pacientes con cirugía conservadora y radioterapia previa: clásicamente se efectúa una mastectomía de rescate. En cuanto a la indicación de irradiación locorregional posterior a la misma, ésta dependerá de los volúmenes irradiados previamente y de las características tumorales actuales.
- En casos muy seleccionados, como por ejemplo en pacientes que rechacen la mastectomía, podría ofrecerse una nueva tumorectomía con reirradiación del lecho de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Foroudi F, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer. *IJROBP* 2002; 53(5): 1240-1253.
- 2- Gupta S, et al. The effect of waiting times for postoperative radiotherapy on outcomes for women receiving partial mastectomy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oncology* 2016; 28(12):739-749.
- 3- Darby S, et al. 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 Oncology* 2005; 6(8): 557-65.
- 4- Pignol JP, et al. A multicenter randomized trial of breast-intensity modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *JCO* 2008; 26:2085-2092.
- 5- Moody AM, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol* 1994;33:106-112.
- 6- Smith B, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2018.
- 7- Bartelink H, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015; 16: 47-56.
- 8- Whelan T, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *NEJM* 2015; 373: 307-316.
- 9- Poortmans PM, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *NEJM* 2015; 373: 317-327.

- 10- Donker M, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncology* 2014; 15: 1303-1310.
- 11- Goodwin A, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast – a systematic review of the randomized trials. *Breast* 2009; 18:143-149.
- 12- Eifel P, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(13): 979-989.
- 13- Darby S, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-1716.
- 14- Whelan T, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *NEJM* 2010;362(6):513-520.
- 15- Haviland J, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncology* 2013;14:1086-1094.
- 16- Correa C, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Practical Radiation Oncology* 2017; 7(2):73-79.
- 17- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127-2135.
- 18- Kyndi M, et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90: 74-79.
- 19- Ho A, et al. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet Oncology* 2017;18: e742-753.
- 20- NCCN Guidelines Versión 1. 2018.
- 21- Scotti V, et al. Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 119-124.
- 22- Le Scodan R, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *JCO* 2009; 27 (9): 1375-1381.
- 23- Hartmann S, et al. Primary Metastatic Breast Cancer: The Impact of Locoregional Therapy. *Review Article. BreastCare* 2014;9:23-28.

- 24- [Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Oct;16\(13\):1380-8.](#)
- 25- [Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study \(Protocol MF07-01\).DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1005 Journal of Clinical Oncology 34, no. 15_suppl \(May 2016\) 1005-1005](#)
- 26- King TA, Lyman J, Gonen M, Reyes S, Hwang ES, Rugo HS, Liu MC, Boughey JC, Jacobs LK, McGuire KP, Storniolo AM, Isaacs C, Meszoely IM, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013) J Clin Oncol. 2016;34(suppl) abstr 1006.