

## GENERALIDADES

La radioterapia ha aportado al control local y a la sobrevida de las pacientes con enfermedad temprana, así como a la enfermedad avanzada locorregional y a la paliación sintomática de casos avanzados y metastásicos.

Deben evitarse demoras innecesarias en el inicio de la radioterapia, El impacto adverso en un aumento absoluto en el riesgo de recurrencia local a 5 años de 0,5% por mes de demora.

El sistema de planificación estándar es la radioterapia 3D. 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. Habiendo logrado 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 SEER

Se puede lograr una mayor homogeneidad de la dosis en el *target* y preservar los tejidos normales utilizando RT de intensidad modulada (IMRT), la toxicidad aguda cutánea del tratamiento, al igual que la fibrosis tardía son dosis-dependientes Se pueden usar técnicas de control respiratorio que incluyen inspiración profunda, apnea y posición ventral para tratar de reducir aún más la dosis al corazón y pulmón adyacente.

## VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN Y DOSIS

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:** Las dosis de prescripción en este volumen han sido de 4500 a 5000 cGy / 180 a 200 cGy/día. Sin embargo, en la actualidad, y con nivel de evidencia<sup>1</sup> se ha demostrado la equivalencia de resultados en control local y cosmesis de esquemas hipofraccionados en ciertos grupos de pacientes.
- **Boost:** consiste en el refuerzo de dosis a nivel del lecho de tumorectomía aplicable según los factores de riesgo presentes. Según el último consenso de ASTRO (2018), su indicación se define según los factores detallados en la tabla adjunta. La prescripción oscila entre 1000 y 1600 cGy según el esquema de fraccionamiento del volumen mamario empleado y los factores de riesgo recurrencia.

INDIVIDUALIZAR		
INDICACION		OMISION
CA INVASOR	< 50 años (cualquier grado) -51 a 70 años (G3) -Margen + -IVL+	> 70 años y todos los siguientes - RH + - G1-G2 - Margen negativo (de al menos 2mm)

		- Intraductal extensivo (CIE) - Multifocalidad	
CA SITU	IN	≤ 50 años G3 Margen positivo o cercano (< 2 mm)	>50 años y todos los siguientes: - detección mamográfica - TT ≤ 2,5 cm - GN1- GN2 - Margen negativo amplio (≥ 3 mm)

- **Lecho de Mastectomía:** Alto riesgo de recurrencia luego de mastectomía radical modificada (enfermedad T3, T4 o N+). Dosis prescripción 4500 a 5000 cGy /180 - 200 cGy/día. También suele indicarse como adyuvancia en caso de recurrencia, en pacientes sin antecedentes de irradiación previa, empleándose la misma dosis, y a la cual se puede agregar un *boost* en caso de margen positivo.
- **Región Supraclavicular:** la irradiación de esta región ganglionar incluye siempre el vértice axilar (3º 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 distancia. Suelen prescribirse 4500 a 5000 cGy /180-200 cgy, 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 (1º y 2º niveles):** este volumen tiene un bajo nivel de indicación de tratamiento radiante ya que el vaciamiento axilar completo (de 1º y 2º 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 AMAROS8) 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 1º y 2º 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):** 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 el Instituto Roffo indicamos irradiación de este volumen en caso de compromiso clínico conocido, enfermedad voluminosa axilar asociada a tumor central o de cuadrantes internos. Suele prescribirse una dosis de 4500 a 5000cGy.

## **Radioterapia de volumen mama después de una cirugía conservadora**

La RT por sí sola reduce el riesgo a 10 años de cualquier primera recurrencia (incluidas las locorregionales y distantes) en un 15% y el riesgo a 15 años de mortalidad relacionada con el cáncer de mama en un 4%

Las contraindicaciones para la terapia conservadora de la mama que requiere RT incluyen:

Absoluta • RT durante el embarazo • Microcalcificaciones difusas sospechosas o de apariencia maligna • Enfermedad Multicéntrica • Margen patológico difusamente positivo • Homocigoto (inactivación bi-alélica) para la mutación ATM (categoría 2B)

Relativo • RT previa a la pared torácica o volumen mamario; el conocimiento de las dosis y los volúmenes prescritos previos es esencial. • Enfermedad activa del tejido conectivo que afecta la piel (especialmente esclerodermia y lupus) • Margen patológica positiva • Mujeres con una predisposición genética conocida o sospechada al cáncer de mama: (Pueden tener un mayor riesgo de recurrencia de mama ipsilateral o cáncer de mama contralateral con terapia de conservación de la mama. Se puede considerar la mastectomía bilateral profiláctica para reducir el riesgo. (Síndrome mama y ovario o Li-Fraumeni conocido o sospechado categoría 2B)

## **Radioterapia hipofraccionada en volumen mamario**

La evidencia de la Sociedad Americana de Terapia Radiante Oncológica (ASTRO) de 2021 , 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.

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: 41.6 Gy en 13 fracciones de 320 cGy (rama experimental A) y 39 Gy en 13 fracciones de 300 cGy (rama experimental B); en el START B: 40.05 Gy en 15 fracciones de 267cGy. El brazo control en los 3 estudios fue de 50 Gy 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).

## **Radioterapia parcial acelerada de mama postcirugía conservadora. APBI**

El concepto de irradiación mamaria parcial acelerada (APBI) es un enfoque atractivo para acortar sustancialmente el tiempo total de tratamiento. El fundamento de APBI es que la mayoría de las fallas locales ocurren en la vecindad del sitio del tumor primario.

Se informan resultados excelentes con tasas bajas de recurrencia local equivalentes a la irradiación del volumen total para la irradiación parcial de la mama utilizando técnicas de haz externo.

La APBI podría considerarse una opción de tratamiento aceptable en pacientes con bajo riesgo de recurrencia local, por ejemplo, aquellas > 50 años, con cáncer de mama unifocal, con ganglios negativos, no lobulillar, hasta 3 cm sin presencia de componentes intraductales extensos o invasión vascular y con márgenes negativos >2 mm, ER-positivo y BRCA negativo; especialmente si van a recibir tratamiento hormonal adyuvante [III, C] 14.

La APBI también se puede considerar para DCIS de grado nuclear bajo / intermedio, tamaño  $\leq 2,5$  cm con margen negativo de  $\geq 3$  mm [III, C].

Prescripción de dosis: Un ciclo de 34 Gy en 10 fracciones administradas dos veces al día con braquiterapia o 38,5 Gy en 10 fracciones administradas dos veces al día con terapia de fotones de haz externo.

En todos los casos en que se utilice, el lecho tumoral debe poder identificarse con claridad (seroma o clips metálicos)

## **Radioterapia posmastectomía**

La PMRT en pacientes con ganglios positivos reduce el riesgo a 10 años de cualquier recidiva (incluidas las locorreregionales y a distancia) en un 10% y el riesgo a 20 años de mortalidad relacionada con el cáncer de mama en un 8%<sup>15</sup>. Se recomienda para pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con márgenes de resección comprometidos,  $\geq 4$  ganglios linfáticos axilares afectados [I, A] y tumores T3-T4 independientemente del estado ganglionar [II, B]. 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 específica.<sup>16.17</sup>

Se debe prestar especial atención al uso de material bolus para garantizar que la dosis cutánea sea adecuada (T4).

## **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 sobrevida. 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. Si la reconstrucción es inmediata con material heterólogo, se debería colocar un implante temporario.

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

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*.

### **Radioterapia para la neoplasia in situ (neoplasia intraepitelial)**

WBRT después de BCS para DCIS disminuye el riesgo de recurrencia local, con una supervivencia igual a la de la mastectomía [I, A]. La disminución del riesgo de recurrencia local por RT es evidente en todos los subtipos de CDIS.

En algunos pacientes con CDIS de bajo riesgo (tamaño del tumor <10 mm, grado nuclear bajo / intermedio, márgenes quirúrgicos adecuados), el riesgo de recurrencia local después de la escisión es bajo y omitir la radiación puede ser una opción. Se puede considerar la sobreimpresión del lecho tumoral en pacientes con mayor riesgo de recurrencia local [III, B]. La APBI sólo debe considerarse para pacientes de bajo riesgo muy seleccionados.

La mastectomía total con márgenes claros en DCIS es curativa y no se recomienda la PMRT. La RT no está justificada para la neoplasia intraepitelial lobulillar, con la excepción del subtipo pleomórfico que debe considerarse desde el punto de vista de la perspectiva del tratamiento como CDIS de alto grado.

## **RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD IRRESECABLE DE INICIO.**

### **RT postneoadyuvancia**

- Pacientes con buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante: pueden ser sometidas a mastectomía o cirugía conservadora según el nivel de respuesta. 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 completa.

- 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

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.

De no ser 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 ganglionares positivas clínicas, mientras que, en aquellas negativas, será de 5000cGy

Desde hace muchos años resulta claro el aporte paliativo del tratamiento locorregional

## **RADIOTERAPIA LOCORREGIONAL EN EL CÁNCER DE MAMA ESTADÍO IV**

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 JCO (2009), 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).

Existen 2 estudios randomizados (Tata Memorial Hospital, Mumbai y Turkish Fed of Soc for Breast Diseases): en el primero sin diferencias significativas, en 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.

De realizarse la radioterapia locorregional exclusiva, 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: resección local, irradiar 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

## **BIBLIOGRAFIA**

1-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. Clin Oncol 2016; 28(12):739-749

2-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 Oncol 2005; 6(8): 557-65.

3-Pignol JP, et al. A multicenter randomized trial of breast-intensity modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. JCO 2008; 26:2085-2092.

4-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.

5-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 Oncol 2015; 16: 47-56.

6-Whelan T, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. NEJM 2015; 373: 307-316.

7-Poortmans PM, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. NEJM 2015; 373: 317-327.

8- Rutgers E, Donker M, Poncet C, et al. Abstract GS4-01: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). Cancer Res 2019;79:GS4-01-GS4

9-Darby S, Mc Gale P, Correa C 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 randomized trials. Lancet 2011; 378: 1707-1716.

10-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 Oncol 2018.

11-Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicenter,

randomized, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 1048-1060.

12- Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al. Accelerated partial breast irradiation using intensive and modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomized controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 451-463.

13-Polgar C, Ott OJ, Hildebrandt G et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 259-268

14-McGale P, Taylor C, Correa C et al. 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 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127-2135.

15-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 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127-2135.

16-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.

17-Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W et al. Omitting radiation therapy after lumpectomy for pure DCIS does not reduce the risk of salvage mastectomy. *Breast* 2018; 37: 181-186.

18-Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 73-79.

19-NCCN Guidelines Version 5. 2020

20-Scotti V, et al. Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 119-124.

21-Le Scodan R, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *JCO* 2009; 27 (9): 1375-1381.

22-Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 oct;16(13):1380-8.

23-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 *J Clin Oncol* 34, no. 15\_suppl (May 2016) 1005-1005

24-King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013) *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl) abstr 1006.