

Editorial

Irradiación parcial de la mama. ¿Estamos preparados para cambiar nuestra práctica clínica?

La irradiación parcial de la mama (IPM) es uno de los temas que en la actualidad más controversia suscita sobre el papel de la radioterapia en el cáncer de mama localizado. Su indicación es motivo de continuo debate con ardientes defensores y detractores en los últimos años dentro de la literatura científica (1-3). En este número de la *Revista de Senología y Patología Mamaria*, el artículo firmado por Guinot y cols. de los Institutos Valenciano y Catalán de Oncología, con el título "*Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico*" (4), revisan de nuevo el papel de la irradiación parcial en los tumores de mama y muestran su experiencia en esta técnica utilizando braquiterapia. Los autores destacan las bondades de este tratamiento que cada día es ofertado con más frecuencia a las pacientes en la práctica clínica, a pesar de no disponer todavía de la suficiente evidencia científica, paso obligado para que cualquier nuevo tratamiento forme parte del manejo terapéutico estándar, fuera de ensayos clínicos (5).

La combinación de tumorectomía con márgenes negativos seguida de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) o linfadenectomía axilar con radioterapia es la única alternativa demostrada frente a la mastectomía en el carcinoma de mama estadios I-II. Hoy podemos afirmar con total rotundidad que esta estrategia reduce de forma sustancial el fallo local mediante un factor de 3, lo que quiere decir que la recidiva local disminuye desde el 30-15% sin radioterapia según los diferentes factores de riesgo, y hasta un 10-5% tras recibir radioterapia (6,7). La conservación de la glándula mamaria no empobrece la imagen corporal ni la autoestima, pero además, con los últimos datos publicados, también es posible afirmar que la radioterapia aumenta la supervivencia al conseguir un mayor control local y así impedir la posterior formación de metástasis a distancia, cosa que ocurriría si el tumor local no fuera controlado (son las llamadas oligometástasis). Otro hecho aceptado hoy día es que los tratamientos sistémicos y locales tienen efectos terapéuticos no com-

petitivos, aunque la mayor eficacia de ambos contribuye a una mejora del resultado final del tratamiento. La moderna quimioterapia tiene un efecto positivo sobre el control local y la radioterapia sobre la supervivencia. Estos datos descansan sobre múltiples estudios prospectivos y aleatorizados así como de varios metanálisis que se han ocupado de la utilidad de la radioterapia en este supuesto clínico (8-10).

Los últimos avances en el tratamiento conservador del carcinoma de mama operable han sido una mejor selección de los pacientes y de los tratamientos. La biopsia selectiva del ganglio centinela, el control de los márgenes de resección, una mayor eficacia de los tratamientos sistémicos, la radioterapia en 3D, etc., ha aumentado la supervivencia global, disminuyendo la recidiva local (< 5%) y con menor toxicidad. Todas estas mejoras han supuesto un importante esfuerzo en investigación clínica, pero en oncología los resultados siempre son mejorables, y disminuir la intensidad terapéutica sin renunciar a mantener el mismo índice de curaciones es la estrategia a seguir siempre en oncología (11). El primer intento ha sido evitar la radioterapia en el subgrupo de pacientes favorables, pues es conocido que casi la mitad de los pacientes a los que se les administra radioterapia no la necesitan. Los esfuerzos realizados hasta ahora en este sentido no han dado frutos, y no ha sido posible seleccionar el subgrupo de pacientes, incluso en tumores muy precoces, en los que la radioterapia no sea necesaria (12,13). La disminución del tiempo en que se administra el tratamiento es el siguiente aspecto a evaluar. Este acortamiento del tiempo de tratamiento evitaría retrasar la radioterapia innecesariamente, lo que podría incidir en un mejor control local, y facilitar el tratamiento a un mayor número de pacientes, que por motivos de lejanía física no pueden beneficiarse de la radioterapia (14). Otro dato aducido por los partidarios de la IPM es que en caso de pequeños tumores, con factores favorables (sin componente intraductal extenso, ni invasión ganglionar y personas mayores), la mayoría

de los fracasos se producen cerca del tumor primitivo; como muestra el estudio de Milán III, que con un seguimiento de 12 años sólo el 15% de los fallos en la mama acontecen en otros cuadrantes (14). Existen otros factores a tener en cuenta para optar por la IPM como son un mejor aprovechamiento de los aceleradores lineales al evitar el tratamiento estándar (5-6 semanas de radioterapia), con el consiguiente beneficio en lo referente a las listas de espera, sin olvidar el posible beneficio en el coste final del tratamiento. Todo lo anterior parece justificar tratamientos más adaptados al riesgo, como es el caso de la IPM.

Los investigadores que dudan de la idoneidad de este tratamiento argumentan por el contrario que:

1. En la actualidad no se está en condiciones de seleccionar a los pacientes que se benefician de la IPM, y deberán completarse los ensayos fase III actualmente en marcha con el suficiente tiempo de seguimiento para conocer si en los tumores favorables la IPM es una alternativa a la radioterapia de toda la mama. No podemos olvidar que por cada cuatro recidivas locales prevenidas con la radioterapia se impide una diseminación sistémica, es decir, se salva a una paciente que moriría de su cáncer de mama (10). Esto obliga a ser cautos y tener datos con la suficiente evidencia que demuestren que la IPM sea una alternativa segura a la radioterapia total de la mama.

2. Los estudios piloto (15) y los pocos estudios que existen son fase II (16,17) y parecen demostrar que la IPM es una buena alternativa a la irradiación de toda la glándula, aunque carecen de suficiente tiempo de seguimiento, y sabemos que con más seguimiento aumentan el número de fallos locales y de nuevos tumores. Los criterios de inclusión en cada ensayo de la irradiación parcial de la mama son además muy diferentes, lo que suministra una gran heterogeneidad a los datos. Además, la forma de administrar la IPM es muy variable, desde irradiación parcial externa hipofraccionada con fotones, electrones o braquiterapia.

3. La mayoría de las recidivas parecen estar próximas a la localización primaria del tumor, pero con la introducción de la Resonancia Nuclear Magnética en el carcinoma de mama como parte inicial del diagnóstico, se ha comprobado que el 40% de las lesiones están alejadas del cuadrante inicial y en más del 22% de los casos estas son malignas (18). En el clásico trabajo de Holland (19), tras estudiar las piezas de mastectomía de tumores limitados, T1-2, casi el 30% tiene tumor residual tras el estudio histopatológico y de estos la mayoría son multicéntricos. En el estudio de la EORTC sobre la utilidad o no del *boost* en el tratamiento conservador, después de analizar los datos de más de 5.500 pacientes, se demuestra que sólo el 47% de las recidivas están cerca de tumor primitivo (20). Todo lo anterior justifica las incertidumbres que sobre la IPM tienen no pocos investigadores.

4. Respecto al control tumoral, la dosis óptima requerida en la IPM para obtener un control de más del 90% de los casos es aún desconocida, aunque esto debería ser un

requisito inexcusable para iniciar un estudio investigacional (11). La dosis efectiva biológica (DEB) de 50 Gy a toda la mama y una sobreimpresión posterior de 10-16 Gy es más alta que la obtenida en los protocolos de IPM, ya sea en 5 días con IMRT, braquiterapia, ortovoltaje, en fracción única como ocurre con el balón (MammoSite®) o con radioterapia intraoperatoria (Elliot®). El control tumoral con la DEB de los protocolos de IPM es muy inferior si se acepta un α/β de 10 Gy como ocurre en la mayoría de los tumores sólidos. Incluso aceptando un α/β más bajo (4 Gy), con las correcciones que suponen la proliferación celular y la menor reoxigenación de las altas dosis libradas en pocas fracciones, la DEB está por debajo de la conseguida por el tratamiento convencional (21,22). En algunos ensayos institucionales publicados, la tasa de recidiva local cuando se emplea braquiterapia exclusiva llega al 16% a los 5 años y lo que es más grave, el 75% de las recidivas acontecen en localizaciones no alcanzadas por ninguna de las técnicas empleadas en la IPM (23).

5. La toxicidad de los tejidos sanos de alrededor del tumor es otro aspecto controvertido. Los conocimientos radiobiológicos actuales nos indican que una dosis alta en una única fracción consigue una menor reparación del daño potencialmente letal en los tejidos normales de alrededor, lo que puede implicar unos peores resultados estéticos, tal vez la principal razón para realizar una cirugía limitada de la mama. En un estudio de la Universidad de Boston, con poco seguimiento y pocos pacientes tratadas con braquiterapia de alta tasa de dosis, el número de necrosis obtenidas es muy alta, aunque posteriormente con un número mayor de pacientes, un mejor refinamiento técnico y unos criterios de inclusión más selectivos los resultados mejoran (24,25). Para evaluar la toxicidad tardía es necesario un mayor tiempo de seguimiento y los resultados estéticos casi siempre empeoran, como ha sido demostrado recientemente en el estudio 10801 de la EORTC (26). Estudios con más de 10 años de seguimiento con IPM y altas dosis por fracción demuestran unos pobres resultados cosméticos y alta incidencia de fibrosis (27).

6. Un problema más general que afecta a todas las técnicas de IPM es que un volumen no despreciable de tejido mamario normal recibe una dosis de radiación relativamente baja, pero potencialmente carcinogénica, lo que incrementa la posibilidad de segundas neoplasias. Es biológica y clínicamente conocido que dosis relativamente altas en toda la mama conllevan un menor riesgo de inducir nuevos tumores que dosis mucho más pequeñas, debido a que las dosis de 40 Gy-50 Gy producen muerte celular y dosis bajas transformación neoplásica (28).

7. La cirugía más empleada en el carcinoma de mama es la tumorectomía con un margen de seguridad de 1 cm alrededor del lecho del tumor. En el estudio de Milán que comparó cuadrantectomía contra cuadrantectomía con radioterapia, y a pesar de incluir sólo tumores menores de 2,5 cm y ser la cuadrantectomía una cirugía más amplia

que la tumorectomía, a los 10 años la recurrencia local en el brazo sin radioterapia ha sido de 23,5%. El volumen blanco de tratamiento obtenido con el MammoSite® tras la tumorectomía o incluso en la braquiterapia de alta tasa es parecido al conseguido con cuadrantectomía (29). El Hospital Guy de Londres, en uno de los primeros estudios con braquiterapia exclusiva realizados (Ir-192), muestra un alto número de recidivas locales que obligó a parar el tratamiento. Todo esto invita a ser cautelosos en las indicaciones de la IPM (30).

8. La parte más crítica sobre la radioterapia externa en los tumores de mama localizados han sido las toxicidades en órganos críticos, como son plexopatías braquiales, cardiopatías, neuropatías, etc., debido a las técnicas deficientes en los estudios de los años sesenta y setenta. Estos efectos indeseables han disminuido radicalmente al aplicar una radioterapia moderna en 3D, lo que se ha visto reflejado en el último metanálisis publicado, donde la mejoría de la supervivencia global es consecuencia de la desaparición casi total de las muertes tóxicas como venía ocurriendo hasta ahora. Con las mejorías en los pTV con la radioterapia conformada en 3D, el beneficio de la radioterapia en los tumores malignos de mama será todavía mayor, y las toxicidades ya han dejado de ser un problema importante para la radioterapia convencional mamaria (10).

9. En cuanto al coste de los diferentes tratamientos, es difícil realizarlo al tener que extrapolar datos de otros países con diferentes sistemas de salud y diferentes sistemas para evaluar el precio final. Si nos basamos en datos de países donde se han realizado este tipo de estudios radioeconómicos, como es los EE.UU., y aceptando las enormes diferencias de los parámetros de gestión sanitaria, se ha comparado:

—Radioterapia externa convencional con 50 Gy y *boost* posterior con electrones de 10 Gy (20).

—Radioterapia externa convencional con 50 Gy a toda la mama sin *boost* posterior (NSABP-04) (31).

—Radioterapia externa parcial acelerada 42,5 Gy en 16 fracciones (32).

—Radioterapia externa de toda la mama utilizando IMRT (33).

—Irradiación parcial acelerada de la mama utilizando el MammoSite® (34).

—Irradiación Parcial Acelerada empleando braquiterapia y técnicas de alta tasa de dosis (35,36).

—Irradiación Parcial Acelerada en 3D con fotones (37).

—Irradiación Parcial Acelerada con IMRT.

Las conclusiones de los investigadores después de valorar los costes directos e indirectos son: que no todos los esfuerzos en disminuir el tiempo total del tratamiento reduce costes y desde una perspectiva económica exclusiva, cualquier técnica de radioterapia externa es más barata que técnicas de braquiterapia (38), aunque esto está condicionado por la heterogeneidad de los sistemas nacionales de salud.

La irradiación parcial de la mama es un tratamiento sobre el que todavía existen muchas incertidumbres y que debe mantenerse dentro del campo de la investigación clínica hasta no disponer de datos más sólidos sobre su verdadera utilidad (39). Parece una ironía que tras concluir dos importantes estudios clínicos fase III, que han sido capaces de disminuir en cerca del 40% el tiempo de tratamiento con radioterapia (32,40), sus resultados no hayan tenido prácticamente ninguna repercusión en la práctica clínica como bien denuncia Thomas Buchholz del MDAnderson de Houston (41) y, por el contrario, la aparición de formas más sofisticadas de tratamiento como son el MammoSite® (42), la radioterapia intraoperatoria con el acelerador móvil Novac7 (estudio ELLIOT) (43), o nueva técnica de rayos X de 50 kV con los aplicadores esféricos (Intrabeam™) (44), se argumente la disminución total del tiempo de tratamiento como el gran logro de los nuevos tratamientos en el carcinoma de mama y que esto haya provocado una revolución en el papel de la radioterapia en el carcinoma precoz de la mama. La forma en que se apliquen los tratamientos depende de las habilidades de los médicos que las ejecutan y de los medios que se disponen, y son sólo alternativas técnicas pero nunca deben formularse como una alternativa terapéutica oncológica si no se han contrastado mediante el método científico (45). Todavía es pronto para conocer si la IPM es la vía de investigación más apropiada para reducir la intensidad terapéutica en los tumores de mama con buen pronóstico o será la investigación molecular aplicada la que va a seleccionar a los pacientes que necesiten o no tratamientos menos intensivos (46,47). Lo único que debe preocuparnos es responder a la pregunta: ¿existen suficientes datos científicos en la actualidad que avalen la IPM fuera de estudios de investigación? La respuesta es probablemente *no* a día de hoy.

En oncología no existen atajos, y un menor control local puede tener unas consecuencias devastadoras para las pacientes con carcinoma de mama precoz tratados de forma conservadora. Por lo tanto, sólo con la conclusión de los ensayos clínicos aleatorizados fase III ya en marcha, y tras un tiempo prudencial de seguimiento (10 años no parecen demasiados para valorar los resultados en supervivencia del tratamiento del cáncer precoz de mama), podremos saber si la disminución de la intensidad de la radioterapia en el carcinoma estadio I-II es una alternativa real al tratamiento convencional.

M. de las Heras

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1205-10.

2. Patel RR, Das RK. Image-guided breast cancer brachytherapy: A alternative to whole-breast radiotherapy. *Lancet Oncology* 2006; 7: 407-15.
3. Bartelink H. Commentary on the paper "A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated". A critical review of an innovative approach. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2143-6.
4. Guinot JL, Arribas L, Guedea F, Polo A, Gutiérrez C, Pera J. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senología Patol Mam* 2006 (en prensa).
5. Green S, Benedetti J, Crowley JJ. *Clinical Trials in Oncology*. 2nd ed. Boca raton: Chapman & Hall/CRC; 2003.
6. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: Results of a survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 365-73.
7. Fisher B, Byrant J, Digmaan JJ, et al. 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: 4141-9.
8. Whelan TJ, Julian J, Wrigth J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A met-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-9.
9. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2869-78.
10. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
11. Schwatz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Proceedings of the consensus conference on breast conservation, Milan, Italy, April 28-May 1, 2005. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1281-8.
12. Shelley W., Brundage M, Hayter C, et al. A shorter fractionation schedules for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1219-28.
13. Pierga JY, Girre V, Laurence V, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancer in women over 70 years of age. *The Breast* 2004; 13: 369-75.
14. Punglia RS, Weeks JC, Neville BA, et al. Effect of distance to radiation treatment facility on use of radiation therapy after mastectomy in older women. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 56-63.
15. Kishnan L, Jewell WR, Tawfik OW, et al. Breast conservation therapy with tumor bed irradiation alone in a selected group of patient with stage I breast cancer. *Breast J* 2001; 1: 91-6.
16. Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL, et al. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1993-2001.
17. Wazer DE, Berle L, Graham R, et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 889-97.
18. Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Additional breast lesions in patients eligible for breast conserving therapy by MRI: Impact on pre-operative management and potential benefit of computerised analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1393-401.
19. Holland R, Veiling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 carcinomas. Implications of clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 879-900.
20. BartelinkH, Horiot JC, poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standar radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
21. Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1393-404.
22. Hall E. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2004.
23. Parera F, Yu E, Engel J, et al. Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six years minimum follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1239-46.
24. Wazer DE, Lowther D, Boyle T, et al. Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 107-11.
25. Wazer DE, Kaufman S, Cuttino L, et al. Accelerated partial breast irradiation: An analysis of variables associated with late toxicity and long term cosmetic outcome after high dose interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 489-95.
26. Curran D, van Dongen JP, Aaronson NK, et al. Quality of life of early stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. *Eur J Cancer* 2004; 34: 307-14.
27. Magee B, Young EA, Swindell R. C-B trial. *Br J Cancer* 1998; 78 (Supl. 2): 24.
28. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 83-8.
29. Veronesi U, Marubini E, Mariano L, et al. Radiotherapy after breast conserving surgery in small breast carcinoma. Long term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
30. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al. Iridium implant treatment without external radiotherapy for operable breast cancer: A pilot study. *Eur J Cancer* 1991; 27: 447-50.
31. Fisher B, Anderson S, Bryan J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
32. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-50.
33. Chui C, Hong L, Hunt M, et al. A simplified intensity modulated radiotherapy technique for breast. *Med Phys* 2002; 29: 522-9.
34. Keisch M, Vicini F, Kuske RR, et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 289-93.
35. Vicini FA, Jaffray D, Horwitz EM, et al. Implementation of 3D-virtual brachytherapy in the management of breast cancer: A description of a new method of interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 629-35.
36. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1205-11.
37. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 302-11.
38. Shu WW, Pierce LJ, Vicini FA, et al. 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; 62: 790-6.
39. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, et al. Partial breast irradiation after breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 1-8.
40. Yarnold J, Asthon A. Fractionation sensitivity of change in breast appearance after radiotherapy for early breast cancer: Results of a Phase III randomized trial. *Breast Cancer Treat* 2001; 69: 154.
41. Thomas Buchholz. Partial Breast Irradiation-Is it ready for prime time? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1214-6.
42. Streeter OE, Vicini FA, Keisch M, et al. MammoSite radiation therapy system. *Breast* 2003; 12: 481-96.
43. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated *Eur J Cancer* 2001; 37: 2178-83.
44. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. The novel technique of delevring targeted intraoperative radiotherapy (target) for early breast cancer. *Eur J Sug Oncol* 2002; 28: 447-54.
45. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
46. Pierce LJ, Strawderman M, NMarod SA, et al. Effect of radiotherapy after conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3360-9.
47. Sartor CI. Epidermal growth factor family receptors and inhibitors: Radiation response modulators. *Sem Radiat Oncol* 2003; 13: 22-30.