

## EDITORIAL

## La irradiación parcial de la mama: un ejemplo de la utilización del método científico para los avances en oncología

El tratamiento conservador del carcinoma de mama es actualmente el estándar en los casos de tumor precoz. Aunque para los oncólogos más jóvenes sea natural preservar la mama, por la implicación psicológica que supone la amputación para la mujer, hay que recordar que los primeros casos de curación del cáncer de mama se lograron con la mastectomía radical (MRM) que describió Halsted. La extirpación de la mama, de ambos pectorales y el vaciamiento axilar completo se convirtió en el primer tratamiento curativo. A partir de este punto la historia de la medicina y de la oncología ha evolucionado hacia un tratamiento progresivamente más reducido.

Tras los trabajos de Fisher (1) y Veronesi (2) quedó claro que la cirugía conservadora seguida de radioterapia era una alternativa a la MRM con idénticos resultados. El tratamiento conservador de mama incluye dos tiempos: la cirugía seguida de la radioterapia adyuvante. La extirpación del tumor ha evolucionado desde una cuadrantectomía hasta una tumorectomía con márgenes suficientes. En esa misma línea ya se ha constatado que en tumores pequeños, de menos de 2 cm, es posible obviar el vaciamiento axilar por la técnica del ganglio centinela.

La irradiación externa se administra con fotones de baja energía (habitualmente 6 MV) de un acelerador lineal. Se abarca todo el volumen mamario que actualmente se determina mediante imágenes de un TAC "de planificación" para incluir toda la glándula. De este modo se dan 2 Gy por fracción cinco días a la semana hasta alcanzar 46-50 Gy en unas cinco semanas. Habitualmente se añade una dosis de refuerzo, que llamamos sobreimpresión o *boost* en el cuadrante afecto, donde existe un riesgo más alto de recaída, sobre todo en pacientes de menos de 60 años aun sin tener factores de mal pronóstico local.

Hay ciertas situaciones que complican la administración de la radioterapia externa, como ocurre en las mamas muy voluminosas y péndulas, cuya irradiación es muy poco homogénea, lo que hace entonces que las dermatitis agudas y crónicas sean marcadas. También

hay algunas pacientes de edad avanzada que toleran mal los desplazamientos para dar las 25 ó 30 sesiones planeadas. Por ello se han planteado alternativas para irradiar la mama sólo en parte y acortar el tiempo total de tratamiento.

El motivo de irradiar toda la glándula mamaria es el riesgo de recaída en zonas distantes del tumor inicial, por persistencia de células tumorales fuera de la zona extirpada, multifocalidad o multicentricidad. Sin embargo hay datos que confirman que el riesgo de recaída en otros cuadrantes es escaso cuando se trata de tumores pequeños, en ausencia de carcinoma intraductal extenso (CIE) y sin afectación ganglionar. Holland (3) estudia piezas de mastectomía para conocer el riesgo de carcinoma residual tras una tumorectomía y comprueba que es proporcional a la distancia del tumor primario, siempre que no exista CIE. En su estudio el 90% de las recaídas ocurrirían en el mismo cuadrante. Faverly y Holland (4) describen el carcinoma de mama de extensión limitada (BCLE) como aquel que no presenta células tumorales más allá de 1 cm del tumor primario, y encuentra que un 50% de tumores invasivos lo son. Estos serían candidatos a un tratamiento más localizado.

Existen actualmente un gran número de ensayos fase I y fase II que han estudiado la irradiación parcial de la mama, con técnicas muy variadas entre las cuales se incluyen braquiterapia intersticial con multicatómetros usando LDR-PDR-HDR, braquiterapia con HDR usando un balón único (MammoSite®), radioterapia externa conformada en 3D, radioterapia externa con IMRT, radioterapia intraoperatoria usando electrones (ensayo ELIOT) o usando kilovoltage (ensayo TARGIT), braquiterapia con un implante de semillas permanente o finalmente radioterapia con protones. En todos los casos la mayor ventaja que tiene la irradiación parcial de la mama es que permite realizar los tratamientos en un corto espacio de tiempo (3,5-6 días), claramente inferior al tratamiento estándar de radioterapia externa (5-7 semanas).

Las técnicas intraoperatorias están realizadas esencialmente con el grupo de Milán que tiene su experiencia con irradiación intraoperatoria con electrones (estudio ELIOT) en más de 1.000 pacientes mediante una sesión única de 21 Gy con el lecho quirúrgico abierto. Otros estudios, sobre todo ingleses y alemanes, utilizan radioterapia convencional de baja energía con rayos X para dar también una sesión única de 20 Gy a la superficie del lecho quirúrgico abierto mediante aplicadores esféricos (Intrabeam®) (5).

Desde 2002 se utiliza un dispositivo para braquiterapia intracavitaria, llamado MammoSite®, que consiste en un globo hinchable que se coloca en el mismo acto quirúrgico, cerrando la cavidad, o en un segundo tiempo, para dar dosis en la superficie de la cavidad (6). Se suele fraccionar la dosis en 8-10 fracciones. En Estados Unidos ha comenzado a utilizarse con frecuencia por la comodidad y rapidez, aunque en un 20% de casos hay que retirar el aplicador por mala colocación. Los resultados publicados hasta ahora son muy interesantes y están perfectamente resumidos en la revisión de Strauss y Dickler del año 2009 (7). En España existen dos centros que están utilizando esta técnica (Hospital 12 de Octubre en Madrid e Instituto Universitario Dexeus en Barcelona).

La experiencia más larga con irradiación parcial de mama es con braquiterapia intersticial con LDR-PDR-HDR, sobre todo en Europa. En los años noventa comenzaron a aparecer las primeras publicaciones con braquiterapia exclusiva del cuadrante afectado seleccionando grupos de buen pronóstico y bajo riesgo de recaída local. Actualmente existen numerosos estudios fase II que demuestran excelentes resultados que están resumidos en la revisión sistemática publicada por Offersen y Overgaard en el año 2009 (8) y en el editorial de Van Limbergen del 2009 (9): siete de estos estudios fase II con como mínimo de 6 a 12 años de seguimiento demuestran tasas de recidiva local de aproximadamente 0,45% por año (de 0,3 a 0,8%).

Todos los estudios aportan resultados favorables que permiten considerar la irradiación parcial acelerada de la mama (*APBI: accelerated partial breast irradiation*) en casos de bajo riesgo como un tratamiento alternativo a la radioterapia externa, que sigue siendo hoy por hoy el tratamiento estándar.

Siguiendo un escrupuloso método científico después de todos estos ensayos fase I-II, se han iniciado en la comunidad científica de oncología radioterápica siete estudios fase III que actualmente están en curso y uno que ya está publicado (10). Este último estudio fase III publicado se ha realizado en el National Institute of Oncology de Budapest, con 255 pacientes, la mitad con RT externa 50 Gy a toda la glándula, y la otra mitad con irradiación parcial, 86 con braquiterapia intersticial con Ir-192 de alta tasa y 40 con electrones. A 3 años no hay diferencia en el control local (1,9 vs. 1,3%) y tiene menos toxicidad con alta tasa (3%) que con RT (17%) (8,11,12).

Los estudios actualmente en curso son los siguientes: en Norteamérica se está desarrollando por el NSABP y la RTOG (NSABP B-39/RTOG 0413) un estudio fase III que incluirá 4.300 pacientes, y que compara la RT externa con tres opciones de irradiación parcial de la mama: braquiterapia intersticial con tubos plásticos, braquiterapia endocavitaria con MammoSite® y RT conformada en 3D. El Grupo Europeo de Braquiterapia GEC-ESTRO, ha finalizado prácticamente la inclusión de pacientes (1.170 pacientes) en un estudio fase III en tumores de mama de bajo riesgo, comparando RT externa 50 Gy sobre la mama y sobreimpresión de 10 Gy con electrones en 6 semanas, frente a braquiterapia exclusiva con la administración de 32 Gy en 8 fracciones de 4 Gy en 4-5 días. Hay dos hospitales españoles participando en este estudio (Instituto Catalán de Oncología en Barcelona y el Instituto Valenciano de Oncología en Valencia). Como colofón de esta experiencia española tenemos el artículo de Guinot y cols., publicado en este número, con resultados de la braquiterapia con HDR a largo plazo (13). El ensayo fase III RAPID/Ontario *Clinical Oncology Group* incluirá 2.128 pacientes, comparando la radioterapia externa (42,5 Gy/16 fracciones/22 días o 50 Gy/25 fracciones/25 días en ambos casos con un *boost* opcional de 10 Gy) con la radioterapia parcial de la mama con 3D (38,5 Gy/10 fracciones/5-8 días). El estudio fase III IMPORT-Low de Reino Unido incluirá 1.935 pacientes y compara la radioterapia externa de toda la mama (40 Gy/15 fracciones/3 semanas) con la radioterapia externa parcial de la mama con IMRT (brazo I: 36 Gy/15 fracciones/2,4 Gy por fracción o brazo II: 40 Gy/15 fracciones). El estudio también fase III ELIOT de Milán ha finalizado la inclusión de los 824 pacientes previstos y compara en un brazo radioterapia externa con 50 Gy en 25 fracciones más un *boost* de 10 Gy contra una dosis única de radioterapia intraoperatoria con electrones de 21 Gy. El estudio fase III TARGIT está incluyendo un total de 1.600 pacientes comparando radioterapia externa 50 Gy a 2 Gy por fracción *versus* 20 Gy con fotones de baja energía (50 kV) aplicados en intraoperatorio con el aplicador Intrabeam®. Finalmente el último estudio fase III es el RAPID de Canadá y el IRMA de Italia, y en ambos ensayos fase III comparan la radioterapia externa 3D de toda la mama (50 Gy a 2 Gy por fracción) con la irradiación parcial de la mama también con radioterapia externa 3D (38,5 Gy en 10 fracciones, 2 veces por día durante 5 a 8 días).

Los criterios de inclusión en cada estudio son ligeramente diferentes pero coinciden en que deben seleccionarse tumores no superiores a 3 cm, que sean únicos, con márgenes libres y excluir los casos con componente intraductal extenso, es decir, con más de un 25% de carcinoma intraductal junto al componente infiltrante, los casos multicéntricos o multifocales, o con microcalcificaciones persistentes en la mamografía previa. No hay pleno consenso en cuanto al tipo histológico, el límite de edad, la afectación ganglionar o la coincidencia con quimioterapia.

Por tanto podemos concluir que la irradiación parcial de la mama se contempla como una alternativa al tratamiento estándar con radioterapia externa de toda la glándula mamaria si se escogen casos de bajo riesgo. Con los datos presentados, se puede asimismo evidenciar que la braquiterapia intersticial es la técnica con más años de experiencia en irradiación parcial acelerada de la mama, con resultados de estudios fase I y II que confirman su eficacia y bajo riesgo de complicaciones. Hay en marcha siete estudios fase III para responder a la pregunta de si este nuevo planteamiento podrá utilizarse de forma asistencial como primera elección. El dilema es si debemos esperar diez años para tener datos definitivos y poder ofrecer a las pacientes un tratamiento que se valora como beneficioso para ellas. Los avances en oncología no pueden depender de plazos tan largos, como ocurre con las nuevas técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), el ganglio centinela o la quimioterapia neoadyuvante. Pero, aunque los datos sean estimulantes, es imprescindible recordar que la irradiación parcial acelerada de la mama es un tratamiento alternativo en estudio, por lo que no se deben tratar pacientes fuera de un ensayo aunque los datos actuales nos obligan ya a explicar a las pacientes que existe esta alternativa. La irradiación parcial de la mama es un ejemplo del método científico aplicado a un tratamiento novedoso del cáncer de mama y hay que potenciar la aplicación de dicho método en otras áreas de investigación oncológica clínica.

F. Guedea

*Servicio de Oncología Radioterápica. Instituto Catalán de Oncología (ICO). Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*  
*Profesor Titular de la Universidad de Barcelona.*  
*Vicepresidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567-75.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozi R, Luini A, 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(16): 1227-32.
3. Holland R, Connolly J, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 113-7.
4. Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001; 91(4): 647-59.
5. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, D'souza D, et al. TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15(2): 84-91.
6. Zannis V, Beitsch P, Vicini F, Quiet C, Keleher A, Garcia D, et al. Descriptions and outcomes of insertion techniques of a breast brachytherapy balloon catheter in 1403 patients enrolled in the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Am J Surg* 2005; 190(4): 530-8.
7. Straus JB, Dickler A. Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques. *Radiother Oncol* 2009; (91): 157-65.
8. Offersen B V, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; (90): 1-13.
9. Van Limbergen E. Accelerated partial breast irradiation with intracavitary balloon brachytherapy may be not as simple as it was supposed to be. *Radiother Oncol* 2009; (91): 147-9.
10. Mannino M, Yarnold J. Accelerated partial breast irradiation trials: diversity in rationale and design. *Radiother Oncol* 2009; (91): 16-22.
11. Polgar C, Major T, Fodor J, Nemeth G, Orosz Z, Sulyok Z, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; (60): 1173-81.
12. Polgar C, Fodor J, Major T, Nemeth G, Lovey K, Orosz Z, et al. Breast conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma-5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; (69): 694-702.
13. Guinot JL, Chust ML, Carrascosa M, Tortajada MI, Muelas R, Arribas L. Braquiterapia peroperatoria en cáncer de mama: resultados a largo plazo de un estudio fase I-II. *Rev Senología Patol Mam* 2009; 22(3): 94-9.