

APLICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

INTRODUCCIÓN

El estándar de tratamiento en el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de la glándula mamaria es la cirugía, considerándose la mastectomía total (MT) la mejor alternativa para el manejo de lesiones extensas o multicéntricas y la mastectomía parcial (MP) la opción primaria para el tratamiento de tumores localizados. El riesgo de recurrencia local (RRL) pos MT es muy bajo; sin embargo, las recurrencias locales (RL) que se observan posterior a procedimientos preservadores oscilan entre un 25 % a 35 %, siendo la mitad de estas recidivas carcinomas invasivos ⁽¹⁻⁵⁾.

El 39 % de las lesiones *in situ* tienen el potencial de progresar a un cáncer invasivo en un período de 30 años, aun cuando sean tumores de bajo grado. Como fue mencionado, la mitad de las recidivas son de tipo invasivo y esto se asocia a una mayor mortalidad. Por esta razón, el CDIS es considerado un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinomas invasores con mayor riesgo de muerte en recaídas locales ipsilaterales posterior a una cirugía preservadora ⁽⁶⁾.

INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

El beneficio de la radioterapia (RT) en el control locorregional (CL) depende de los factores de riesgo presentes en cada paciente;

aquellas que tengan factores patológicos de alto riesgo, tales como: alto grado nuclear o histológico tienen un RRL a los 5 años de 24 % cuando son sometidas a MP sola, este riesgo disminuye a la mitad si se asocia la terapia radiante de forma complementaria a la cirugía preservadora.

Estudios aleatorios han demostrado una disminución significativa de las RL invasivas y no invasivas en el CDIS al asociar RT a la cirugía preservadora, sin impacto sobre la supervivencia global (SG). En dichos ensayos se evaluó la eficacia de la RT en disminuir el RRL en pacientes con CDIS posterior a cirugía preservadora, comparando cirugía preservadora más RT vs., cirugía sola. Se demostró una reducción de 35 % a 45 % de las RL en aquellas pacientes que recibieron RT, con un seguimiento promedio de 15 a 20 años ⁽¹⁻⁴⁾.

El seguimiento a largo plazo del estudio NSABP-B17 mostró que, a los 15 años la RT logró reducir en un 52 % las RL ipsilaterales invasivas al ser comparada con cirugía sola ($P < 0,001$). Sin embargo, la SG y las tasas acumulativas de mortalidad por todas las causas fueron similares en ambos grupos ⁽³⁾.

¿ESTARÍA INDICADO OMITIR IRRADIACIÓN EN ALGÚN GRUPO?

El estudio RTOG 9804 identificó grupos

de pacientes con CDIS consideradas de bajo riesgo, según las características patológicas estándar incluido el grado nuclear, tamaño tumoral y amplitud de los márgenes, para evaluar el beneficio de la RT después de cirugía conservadora comparada con observación. Con un seguimiento medio de 7,17 años, la RL fue de 0,9 % en el grupo de RT vs. 6,7 % en el grupo que se mantuvo en observación ($P < 0,001$). A pesar de ser baja la tasa de recurrencia local en el grupo tratado con MP sola, el beneficio absoluto de la administración de la RT se demostró con el tiempo. La reducción absoluta del riesgo a los 5 años fue del 10,5 % (RL de 7,5 % con MP más RT vs. 18,1 % con MP más observación) mientras que a los 10 años fue del 15,2 % (RL de 12,9 % con RT vs. 28,1 % con MP más observación) ⁽⁷⁾.

En el consenso de St. Gallen, el 58 % del panel de expertos se inclinó a omitir la RT o dejar en observación a las pacientes de bajo riesgo mayores de 70 años con CDIS G1, sugiriendo el tratamiento endocrino (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas) para prevenir las RL ⁽⁸⁾.

En los últimos años se ha tratado identificar un grupo de pacientes que sean de riesgo muy bajo que puedan ser dejadas en observación sin RT adyuvante, en base a datos clínicos y patológicos. Sin embargo, hasta la fecha todos los grupos han demostrado un beneficio estadísticamente significativo en el CL de la enfermedad con la administración del tratamiento radiante.

Solin y col., evaluaron, en un estudio prospectivo, pacientes con CDIS de bajo riesgo clínico y patológico tratadas solo con cirugía, enroladas en dos cohortes: la primera integrada por pacientes con tumores de grado bajo/intermedio con un tamaño 2,5 cm y la segunda compuesta por aquellas con tumores de alto grado que midieran 1 cm con margen de resección mayor de 3 mm. Se demostró que, en pacientes con pronóstico favorable, el riesgo de desarrollar RL ipsilateral y recurrencia invasiva aumentó en el tiempo, durante los 12 años de seguimiento,

sin definirse un *plateau* para ambos grupos. La recurrencia ipsilateral para el grupo 1 fue de 14,4 % y para el grupo 2 de 24,6 %, siendo las recurrencias invasivas a los 12 años de 7,5 % y 13,4 % respectivamente ⁽⁹⁾.

El RTOG 9804 es un estudio fase III que evaluó en el tiempo el efecto de la irradiación mamaria posterior a escisión quirúrgica en pacientes con CDIS de bajo riesgo; con un seguimiento de 13,9 años, demostró que la incidencia de RL ipsilateral fue de 7,1 % con RT vs. 15,1 % con observación ($P = 0,0007$) y para la RL invasiva fue del 5,4 % para la RT vs. 9,5 % para el grupo manejado con observación ($P = 0,027$). En el análisis multivariable, solo la RT ($P = 0,0007$) y el uso de tamoxifeno ($P = 0,0047$) se asociaron a reducción de RL ipsilateral. Concluyeron que la RT disminuye la incidencia de RL ipsilateral incluyendo las invasivas en pacientes con CDIS de bajo riesgo, siendo este resultado perdurable a 15 años ⁽¹⁰⁾.

Se han desarrollado de forma más reciente perfiles genéticos para predecir la recurrencia local en pacientes con CDIS. Solin y col., analizaron 327 pacientes con CDIS tratadas con cirugía sin RT, evaluando el RRL ipsilateral de acuerdo con el *score* del Oncotype[®]; las RL ipsilaterales a 10 años fueron de 10,6 %, 26,7 %, 25 %, para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. Las recurrencias invasivas fueron 3,7 %, 12,3 %, 19,2 %, en cada grupo respectivo. Resultados similares han sido obtenidos por Rakovitch y col. ^(11,12).

En el análisis multivariable, los factores asociados a RL incluyen: RT, edad al momento del diagnóstico, tamaño de la lesión y multifocalidad. Ajustando estos factores, el valor del *score* de riesgo se ha asociado con el RRL. Las plataformas genéticas tipo Oncotype DX CDIS[®] nos ayudan a estimar el riesgo individual de RL posterior a una cirugía preservadora:

Pacientes con *score* bajo tienen un riesgo de 10,6 % de RL a 10 años, siendo las pacientes

con menor beneficio de RT.

Pacientes con *score* alto tienen un riesgo mayor de RL, el cual es de 25,4 % cuando son tratadas solo con cirugía, por ello es el grupo de mayor beneficio para RT.

Un tercer grupo de pacientes con factores clínico-patológicos favorables en quienes el *score* de la firma genética determina que son de alto riesgo, y este grupo se beneficiaría claramente del tratamiento radiante. Es necesario mayor seguimiento e investigación antes de modificar las pautas convencionales de tratamiento ⁽¹³⁾.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RADIANTE

El esquema de tratamiento estándar o clásico con RT comprende la irradiación de toda la glándula mamaria después de la cirugía preservadora con dosis de 1,8 Gy a 2 Gy/día para un total de 45 Gy–50 Gy, con o sin dosis adicional al lecho tumoral, en 25 a 33 fracciones que son administradas en un lapso de 5 a 6 semanas. Recientemente se ha presentado un renovado interés en el uso de regímenes hipofraccionados en el tratamiento del CDIS, basados en la buena experiencia obtenida en el tratamiento radiante de carcinomas invasivos. La irradiación se debe iniciar entre cuarta a sexta semana posterior a la cirugía.

Offersen y col., compararon el esquema estándar de 50 Gy en 25 fracciones contra 40 Gy administrados en 15 sesiones en pacientes con CDIS o carcinomas invasivos con ganglios negativos posterior a cirugía preservadora. La RL a 9 años fue equivalente en ambos grupos, al igual que la SG y la tolerancia. La enfermedad cardíaca y pulmonar fue rara y no influenciada por el régimen de fraccionamiento. La recomendación es utilizar esquemas hipofraccionados, ya que logran disminuir el número de visitas a los centros asistenciales ^(14,15).

La irradiación parcial de la mama y la radioterapia intraoperatoria pudieran ser una

opción terapéutica en pacientes seleccionados de riesgo muy bajo (aun cuando no hay una definición exacta de este grupo): CDIS de grado bajo, tumores unifocales, menores de 2 cm, receptores hormonales positivos, márgenes amplios y edad mayor de 60 años. Los criterios adecuados de selección varían mucho entre las distintas instituciones, por lo que no es un estándar de tratamiento ^(16,17).

El uso del *boost* o refuerzo sobre el lecho tumoral se asocia a una reducción significativa de la RL ipsilateral. En un análisis de datos agrupados de 10 instituciones académicas, se evaluaron los resultados en 4 131 pacientes con CDIS tratadas con MP y RT. Recibieron RT con *boost* al lecho tumoral (con una dosis media de 14 Gy) 2 661 pacientes vs. 1 470 pacientes tratadas con RT sin *boost*. La media de seguimiento fue de 9 años. Se observó un descenso en la RL ipsilateral a los 5 años en el grupo que recibió *boost*, comparadas con las que no lo recibieron. La sobrevida libre de recurrencias (SLR) fue en el grupo de RT más *boost* de 97,1 % vs. 96,3 % en el grupo sin refuerzo de dosis al lecho tumoral; a los 10 años 94,1 % vs. 92,5 %; a los 15 años 91,6 % vs. 88 %, respectivamente ⁽¹⁸⁾.

La RT posmastectomía en CDIS se debe considerar en aquellas pacientes con márgenes estrechos (≤ 1 mm) o positivos, demostrado en la evaluación histopatológica de la pieza quirúrgica ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

Para la planificación de la RT, a la paciente se debe realizar tomografía de tórax con o sin contraste en el inmovilizador de mama con colocación de marcadores fiduciaros alrededor de la glándula mamaria a irradiar y en la cicatriz quirúrgica, a esto se le conoce como simulación. Una vez adquiridas las imágenes, se debe delimitar el tejido “blanco” (glándula mamaria) a irradiar y los órganos adyacentes a riesgo (corazón y

pulmones). Son de preferencia los equipos de RT de alta tecnología para la irradiación guiada por imágenes (IGRT) con planificación conformada tridimensional (3DCRT), de intensidad modulada (IMRT) o de arcos volumétricos modulados (VMAT). Antes de iniciar el tratamiento, debe procederse a la adquisición de imágenes de verificación en el equipo de RT, estas pueden ser radiografías simples (imágenes portales) o imágenes tomográficas obtenidas gracias a un tomógrafo computarizado de haz cónico acoplado al acelerador lineal, esto permite la verificación radiológica mediante un *match* o superposición de imágenes para constatar que los volúmenes planificados correspondan y se puedan fijar los parámetros que serán requeridos para hacer reproducible el tratamiento en cada sesión.

RECOMENDACIONES

El tratamiento estándar en el manejo del CDIS es la irradiación de la mama posterior a cirugía preservadora.

Se están desarrollando actualmente herramientas para identificar los grupos de bajo o muy bajo riesgo en los cuales se pudiera de-escalar tratamiento, por tanto, esto puede ser ofrecido bajo protocolos de investigación, hasta que sea validado.

Deben utilizarse esquemas hipofraccionados de irradiación de forma rutinaria.

Son de elección los equipos de alta tecnología que permiten la planificación guiada por imágenes.

REFERENCIAS

1. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ*: Long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):21-29.
2. Donker M, Litiere S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radio-therapy in ductal carcinoma *in situ*: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4054-4059.
3. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):478-488.
4. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma *in situ*: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3613-3618.
5. Barrio AV, Van Zee K J. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: Controversies and current management. *Adv Surg*. 2019;53:21-35.
6. Lebeau A, Kuhn T. Updates in the treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Breast Cancer*. 2016;28(1):49-58.
7. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: A prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma *in situ* comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):709-715.
8. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen-Vienna 2021: A brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care*. 2021;16:135-143.
9. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma *in situ* of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3938-3944.
10. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma *In Situ*: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol*. 2021;39:3574-3582.
11. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, M Butler SM, Hughes L, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:701-710.
12. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-

- conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(2):389-398.
13. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Baehner FL, Miller DP, et al. Multigene expression assay and benefit of radiotherapy after breast conservation in ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(4):djw256.
 14. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Danish Breast Cancer Group Radiation Therapy Committee. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma *in situ* in a randomized phase III trial: The DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:3615-3625.
 15. Krug D, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):25.
 16. Rivera R, Banks A, Casillas-Lopez A, Rashtian A, Lewinsky B, Sheth P, et al. Targeted Intraoperative radiotherapy for the management of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Breast J.* 2016;22(1):63-74.
 17. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Ductal carcinoma *in situ*: Treatment and prognosis. Up to date 2017. Disponible en:URL: <https://www.uptodate.com/contents/ductal-carcinoma-in-situ-treatment-and-prognosis>
 18. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma *in situ* with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1060-1068.
 19. Rashtian A, Iganej S, Amy Liu IL, Natarajan S. Close or positive margins after mastectomy for DCIS: Pattern of relapse and potential indications for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(4):1016-1020.
 20. Chadha M, Portenoy J, Boolbol SK, Gillego A, Harrison LB. Is there a role for postmastectomy radiation therapy in ductal carcinoma *in situ*? *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:423520.
 21. Montero LA, Aristei C, Meattini I, Arenas M, Boersma L, Bourgier C, et al. The Assisi Think Tank Meeting Survey of post-mastectomy radiation therapy in ductal carcinoma *in situ*: Suggestions for routine practice. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:207-213.