

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN EL CÁNCER DE MAMA

Ana Mañas, Lara Miralles, Begoña Caballero, M^º Jesús Ruiz, Belén Belinchón, Isabel Rodríguez, Ane Escribano y Cristina de la Fuente.

Resumen

Objetivo: El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en Estados Unidos. Esta patología es igualmente frecuente en Europa y forma parte de las consultas diarias de los Servicios dedicados a la oncología (Oncología Radioterápica, Cirugía General, Ginecología, y Oncología Médica), aunque cada vez hay más Servicios implicados en el manejo de estas pacientes (Atención Primaria, Nutrición, Psico-oncología, Rehabilitación, Unidad del Dolor, Enfermería...). La revisión de las indicaciones del tratamiento radioterápico permite acercar esta modalidad terapéutica al resto de Especialidades. **Método:** Exposición de todas las situaciones clínicas susceptibles de radioterapia. **Resultado:** Existe evidencia científica que demuestra la necesidad de administrar radioterapia para disminuir el riesgo de recidiva loco-regional y ello influye en la supervivencia global. **Conclusiones:** El cáncer de mama precisa un abordaje terapéutico multidisciplinar siendo la radioterapia indispensable en el tratamiento conservador y en otros muchos casos.

Palabras clave: radioterapia, indicaciones, cáncer de mama.

Abstract

Purpose: Breast cancer is the first leading cancer-related cause of death among USA women. In Europe, breast cancer occurs as frequently as in the United States and thus we encounter this pathology on a regular basis in Oncology Services such as Radiation Oncology, General Surgery, Gynecology and Medical Oncology. Nevertheless, the number of services working with this kind of patients is increasing: Primary Health Care, Nutrition, Psycho-oncology, Rehabilitation centers, Pain Clinics and Nursing among others. Reviewing radiotherapy treatment indications shall bring this modality and its procedures closer to other medical specialties. **Methods:** Exposition of all clinical indications that might include radiotherapy treatment. **Results:** There is scientific evidence that proves that radiotherapy is needed in order to reduce locoregional risk of recurrence, which shall determine global survival. **Conclusions:** Breast cancer requires a multidisciplinary therapeutic approach for which radiotherapy is essential in the conservative treatment as well as in other cancer cases.

Key words: radiotherapy, indications, breast cancer.

Correspondencia:

Lara Miralles
Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario "La Paz".
Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.
E-mail: lmiralles.hulp@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama tiene en España una incidencia estimada anual de cincuenta nuevos casos por cien mil habitantes y más de cien nuevos casos en Estados Unidos (datos del año 2002). Es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en España y Estados Unidos, con una tasa estimada de diecisiete y treinta casos al año por cien mil habitantes respectivamente (datos del año 2005)⁽¹⁾.

La raza, el sexo, el nivel socio-económico, el país de origen, parecen influir en la epidemiología del cáncer de mama. Se ha observado una mayor incidencia en la raza caucásica frente a la afroamericana a partir de la menopausia. El riesgo de padecer un cáncer de mama en el varón es de 1:100 respecto a la mujer. La incidencia también es mayor en los niveles socio-económicos altos, posiblemente relacionado con el número de embarazos, la edad del primero de ellos y el estilo de vida. En cuanto al país de origen, es menos frecuente en Japón, India, Tailandia y Nigeria⁽²⁾.

El cáncer de mama precisa un abordaje multidisciplinar: quirúrgico, radioterápico, quimioterápico, hormonal y biológico. Según los factores de riesgo de cada caso, las pacientes serán sometidas a un tratamiento determinado o a la combinación de varios. Los dos primeros se ocupan del control loco-regional, mientras que la misión del resto es fundamentalmente evitar la diseminación a distancia.

Los avances tecnológicos y de la industria farmacéutica (terapias biológicas, entre otras) están permitiendo realizar tratamientos más complejos y conservadores, con menor toxicidad y morbilidad en órganos sanos vecinos, como es el caso de las técnicas quirúrgicas (ganglio centinela, cirugía conservadora tras quimioterapia citorreductora). Aquí también se incluyen las técnicas radio-

terápicas (Radioterapia conformada tridimensional, guiada por imagen (IGRT) y de alta precisión (IMRT)).

Sin embargo, se puede olvidar que estas pacientes precisan también un soporte psicológico, pues no sólo padecen el miedo a la enfermedad, sino todos los cambios de imagen, muchos de ellos por causa iatrogénica.

La radioterapia ha ido evolucionando y mejorando a lo largo de los años, tanto por los avances tecnológicos como por sus indicaciones. Y en este artículo se realizará una revisión del tratamiento con radiaciones ionizantes en el cáncer de mama, que se esquematiza de la siguiente forma:

I) Indicaciones del tratamiento radioterápico en el cáncer de mama

1. Tratamiento radioterápico de carcinomas no invasivos
2. Tratamiento radioterápico de carcinomas invasivos en estadios iniciales
3. Tratamiento radioterápico de carcinomas invasivos localmente avanzados
4. Tratamiento radioterápico del carcinoma recidivante
5. Tratamiento radioterápico del carcinoma diseminado

II) Dosis de irradiación

III) Irradiación parcial de la mama

IV) Secuencia de administración de la radioterapia y los tratamientos sistémicos

V) Fases del tratamiento radioterápico

I) INDICACIONES DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN EL CÁNCER DE MAMA

1. Tratamiento radioterápico de carcinomas no invasivos

Carcinoma lobulillar in situ (LCIS). El riesgo de desarrollar un carcinoma inva-

sivo es bajo, 21% aproximadamente a 15 años⁽³⁾. Por lo que el tratamiento recomendado es la observación tras su extirpación o la hormonoterapia (Tamoxifeno)^(4,5) y no se aconseja la radioterapia. Se ofrece la mastectomía bilateral, ya que el riesgo de presentar un carcinoma invasivo tras el diagnóstico de LCIS es similar en ambas mamas, a pacientes con mutación de los genes BRCA1 y 2, o con importante historia familiar de cáncer de mama.

El seguimiento consiste en realizar revisiones mediante anamnesis y exploración física cada seis-doce meses durante cinco años, y posteriormente las revisiones serán anuales. La mamografía se realizará una vez al año, salvo en los casos que se haya practicado mastectomía bilateral.

Carcinoma ductal in situ (DCIS). Dependiendo de la forma de presentación del DCIS (palpable o sólo detectable por mamografía) y de las características del mismo, el tratamiento será distinto. Se ofrece la mastectomía a aquellas mujeres con un DCIS extenso o con contraindicaciones para la radioterapia.

Estudios prospectivos randomizados^(6,7) (NSABP B-17 y EORTC 10853) demostraron que la asociación de radioterapia a toda la glándula mamaria tras cirugía conservadora, con márgenes quirúrgicos libres, disminuye el riesgo relativo de recidiva local frente al tratamiento quirúrgico exclusivo, aunque no hay diferencias en cuanto a la supervivencia global, frente a la mastectomía. Con respecto a la amplitud del margen quirúrgico, se considera el predictor independiente más importante del riesgo de recaída local y sólo hay consenso en aceptar que un margen menor de 1 mm es inadecuado y mayor de 10 mm, adecuado; considerando que a mayor amplitud de margen quirúrgico, menor riesgo de recaída local. Sin embargo,

en aquellos casos en los que el margen esté próximo y no se pueda reintervenir por su localización anatómica, hay que valorar administrar una sobreimpresión (*boost*) (Nivel de evidencia (N.E.): 2B). El tratamiento radioterápico consistiría en administrar 50 Gy (a 200-180 cGy/día) sobre la mama y en las mujeres menores de 51 años, un boost o sobreimpresión de 10-16 Gy sobre el lecho tumoral.

En tumores palpables al diagnóstico, el riesgo de presentar metástasis ganglionares es del 1% y en DCIS detectados por mamografía es de 0%, por lo que no se recomienda la linfadenectomía ni la irradiación axilar de rutina.

La técnica del ganglio centinela se considerará en aquellos casos en los que el tratamiento quirúrgico (mastectomía o excisión de la cola de la mama) pueda comprometer su interpretación posterior, si ésta fuera necesaria.

Ante la diversidad de opciones terapéuticas, un grupo de expertos se reunió en Van Nuys (Holanda) y elaboró una Clasificación o Índice pronóstico del DCIS, utilizando cuatro variables (tamaño tumoral, distancia de los márgenes, grado histológico y edad), y se les asignó una puntuación de 1 a 3 para generar tres grupos de riesgo (ver Tabla 1) y recomendar un tratamiento a cada uno de ellos, pues su implantación precisa ensayos clínicos. Así, de la suma de la puntuación obtenida por cada variable, aparecen estos tres grupos de riesgo:

- Primer grupo (de 4 a 6 puntos):
Cirugía conservadora.
- Segundo grupo (de 7 a 9 puntos):
Cirugía conservadora seguida de radioterapia sobre la mama.
- Tercer grupo (de 10 a 12 puntos):
Mastectomía total.

Las Guías clínicas de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* re-

Tabla 1. **Clasificación de Van Nuys**

Puntuación	1	2	3
Tamaño	< o =15	16-40	>41
Distancia de los márgenes (mm)	>10	1-9	<1
Grado histológico	1	2	3
Edad (años)	>60	40-60	<40

comiendan la radioterapia adyuvante a la cirugía conservadora cuando el tamaño del DCIS es igual o superior a 5 mm. Por otro lado, la quimioprevención con Tamoxifeno demostró ser beneficiosa sobre todo para aquellas pacientes con receptores de estrógeno positivos, tras el estudio NSABP B-24, observando disminución del riesgo de recidiva ipsilateral y del desarrollo de un carcinoma de mama contralateral⁽⁸⁾.

Las revisiones post-tratamiento se realizarán mediante Historia clínica y exploración física cada seis meses durante cinco años y posteriormente serán anuales. La mamografía se realizará una vez al año.

2. Tratamiento radioterápico de carcinomas invasivos en estadios iniciales (I, IIA, IIB o T3N1M0)

Múltiples estudios randomizados han demostrado que la mastectomía con linfadenectomía axilar es equivalente a la tumorectomía con linfadenectomía axilar y radioterapia adyuvante sobre la mama, como tratamientos de primera elección en la mayoría de las pacientes diagnosticadas de carcinoma invasivo de mama con estadios I y II (N.E.: 1). En estos casos, al realizar la tumorectomía y linfadenectomía axilar, dependiendo de los hallazgos patológicos la actitud terapéutica adyuvante será distinta:

- Si se obtienen cuatro o más ganglios axilares afectos, se admi-

nistrará radioterapia sobre toda la mama y una sobreimpresión o boost en el lecho tumoral (especialmente indicado si la mujer tiene 50 años o menos). También se irradiará el área supraclavicular (N.E.: 1). Sólo está indicada la radioterapia sobre la cadena mamaria interna si se objetiva afectación clínica o histológica a dicho nivel, de no ser así el tratamiento queda a discreción del oncólogo radioterápico (N.E.: 3). La radioterapia se podrá administrar concurrente a la quimioterapia si el esquema es CMF, o posteriormente, si se emplean otros fármacos con mayor efecto radiosensibilizante.

- Si se obtienen uno a tres ganglios axilares afectados, se irradiará toda la mama, recomendando además si la paciente tiene menos de 51 años, una sobreimpresión en el lecho quirúrgico (N.E.: 1). Se considerará en cada caso la irradiación de la región supraclavicular (N.E.: 2B). Se irradiará la cadena mamaria interna si se demuestra su afectación clínica o histológicamente; mientras que si no se cumple este requisito, el tratamiento queda a criterio del oncólogo radioterápico (N.E.: 3). Dependiendo de los fármacos quimioterápicos empleados, se podrá administrar la radioterapia

concurrente o posterior al tratamiento sistémico.

- Si la linfadenectomía axilar es negativa, se administrará de forma adyuvante tratamiento radioterápico sobre toda la mama. La sobreimpresión en el lecho quirúrgico está indicada sobre todo si la mujer tiene 50 años o menos, porque reduce el riesgo de recurrencia local.

En mujeres mayores de 70 años con un carcinoma de mama estadio I y receptores estrogénicos positivos, se realizó un estudio randomizado en el que un grupo de pacientes fue sometido a cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante y en el segundo grupo las paciente no fueron irradiadas tras la tumorectomía; y en ambos grupos del estudio las pacientes recibían Tamoxifeno durante cinco años. Se observó un riesgo de recaída loco-regional del 1% cuando se añadía la radioterapia y de un 4% cuando se obviaba ésta. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad⁽⁹⁾. Las Guías Clínicas de la NCCN permiten la cirugía conservadora seguida de tratamiento hormonal (Nivel de evidencia 1 con Tamoxifeno, nivel de evidencia 2A con inhibidores de la aromatasas), en pacientes de 70 años o mayores, con márgenes quirúrgicos y ganglios, ambos negativos y receptores de estrógeno positivos.

Por otro lado, si se realiza mastectomía total y linfadenectomía axilar (N.E.: 1), +/- reconstrucción mamaria, dependiendo de los hallazgos histológicos, el tratamiento será distinto:

- Si se obtienen cuatro o más ganglios axilares positivos, tras la quimioterapia se irradiarán la pared costal y el área supraclavicular

(N.E.: 1). Se valorará la irradiación de la cadena mamaria interna si ésta está afectada (N.E.: 3).

- Si se obtienen de uno a tres ganglios axilares afectados se valorará tratamiento radioterápico tras la quimioterapia, sobre la pared costal y la región supraclavicular (N.E.: 1). Se considerará el tratamiento sobre la mamaria interna según su estado (N.E.: 3).
- En aquellas mujeres con uno a tres ganglios afectados y con tumores mayores de cinco cm (T3N1) o con márgenes quirúrgicos positivos tras la mastectomía, se irradiarán (post-quimioterapia) la pared costal y el área supraclavicular (N.E.: 1), valorando la irradiación de la mamaria interna (N.E.: 3).
- Si no hay ganglios afectados y el tumor mide más de cinco cm (T3) o tiene márgenes quirúrgicos positivos, se irradiará la pared costal tras la quimioterapia. La irradiación de la fosa supraclavicular se valorará (N.E.: 2B). La irradiación de la mamaria interna se decidirá según su estado.
- Si no hay ganglios afectados y el tumor mide cinco cm o menos pero los márgenes están próximos (<1 mm), se valorará la irradiación de la pared costal.
- Si no hay afectación ganglionar, el tumor mide cinco cm o menos y los márgenes quirúrgicos son negativos (≥ 1 mm), no se administrará tratamiento radioterápico.

Si se trata de un tumor T2 o T3 (estadios IIA, IIB y T3N1M0) y tiene criterios para una cirugía conservadora, se realizará previamente un estudio histológico de la lesión mamaria a través de biopsia y del estado ganglionar mediante una punción-aspiración con aguja

fina (PAAF) si se palpa la adenopatía, y en caso contrario mediante el ganglio centinela. En estos casos se administrará quimioterapia neoadyuvante y se valorarán las siguientes condiciones:

- Si no hubiera respuesta tras 3-4 ciclos, hubiera progresión o la respuesta fuera parcial, habría que valorar una segunda línea de quimioterapia. Si a pesar de ello, no se obtuviera respuesta suficiente para realizar la tumorectomía, habría que practicar una mastectomía y linfadenectomía axilar; que esta última podría evitarse si se hubiese realizado, previamente a la quimioterapia, la biopsia del ganglio centinela y éste resultara negativo. Posteriormente, se valorará si la paciente precisa quimioterapia adyuvante. Con respecto a la radioterapia, la decisión de administrar dicho tratamiento postmastectomía vendrá indicada por las características del tumor previas a la quimioterapia neoadyuvante. En pacientes con receptores de estrógeno positivos, se añadirá tratamiento hormonal (N.E.: 1) y dicho tratamiento puede ser secuencial o concurrente a la radioterapia.
- Por el contrario, si se obtuviese una buena respuesta a la quimioterapia, se realizaría el tratamiento conservador, tumorectomía y linfadenectomía axilar; pudiendo obviarse esta última si se biopsió el ganglio centinela antes de la quimioterapia y fue negativo. Se administrará radioterapia adyuvante en función de las características que el tumor tuviera antes del tratamiento quimioterápico, y se recomendará tratamiento hormonal si el tumor presenta receptores estrogénicos positivos (N.E.: 1).

Tras múltiples ensayos randomizados que compararon la supervivencia global a diez y quince años y la tasa de recidivas locales, no encontraron diferencias significativas entre la cirugía conservadora seguida de radioterapia y la mastectomía⁽¹⁰⁾. Sin embargo, a pesar de estos resultados no siempre es posible realizar un tratamiento conservador pues existen contraindicaciones absolutas y relativas. En relación a las primeras:

1. Haber recibido radioterapia previamente en la región mamaria.
2. Embarazo en curso.
3. Microcalcificaciones sospechosas difusas o de apariencia maligna.
4. Enfermedad extensa que no permita obtener márgenes negativos tras una tumorectomía o resultados estéticos aceptables.
5. Márgenes quirúrgicos positivos tras múltiples re-excisiones.
6. Presencia de dos o más tumores en distintos cuadrantes (multicentricidad).

Por otra parte, las contraindicaciones relativas son:

1. Enfermedad del colágeno (sobre todo esclerodermia y lupus).
2. Tumores mayores de cinco cm (N.E.: 2B).
3. Mujeres menores de 36 años o premenopáusicas con mutación de los genes BCRA $\frac{1}{2}$, ya que presentan mayor riesgo de recaída local y en la mama contralateral con el tratamiento conservador. En estos casos debe considerarse la mastectomía bilateral profiláctica.
4. Margen focalmente positivo. En este caso estará indicada la re-excisión hasta conseguir márgenes negativos. En casos seleccionados con margen focalmente posi-

vo microscópico en ausencia de componente intraductal extenso, deberá valorarse sobreimpresión sobre el lecho tumoral con dosis altas de radiación.

En cuanto a la eficacia y supervivencia que ofrecen los procedimientos diagnósticos de las metástasis ganglionares, no hay diferencias significativas entre la técnica del ganglio centinela y la linfadenectomía axilar de los niveles I y II. La técnica del ganglio centinela tiene menor morbilidad, pero para poder llevarla a cabo es preciso contar con un equipo multidisciplinar con una amplia y documentada experiencia. Cuando hay afectación clínica ganglionar confirmada al diagnóstico mediante PAAF o biopsia, la paciente debe someterse a linfadenectomía axilar.

Sin embargo, si la PAAF o la biopsia son negativas o clínicamente no existe afectación ganglionar, se puede realizar la técnica del ganglio centinela. Si éste no está afectado, no es preciso practicar una linfadenectomía posterior. Sin embargo, si el ganglio está metastatizado o no se identifica el ganglio centinela, es preciso llevar a cabo la linfadenectomía (N.E.: 2A) o la radioterapia axilar (N.E.: 2B). Mientras que si el ganglio centinela se encuentra en la cadena mamaria interna, su excisión es opcional (N.E.: 3).

El vaciamiento ganglionar axilar adecuado de los niveles I y II, debe constar al menos de diez ganglios y únicamente se extirpará el III nivel si hay conglomerados adenopáticos en los niveles I o II.

El seguimiento de estas pacientes constará de anamnesis, exploración física y analítica cada cuatro o seis meses los cinco primeros años, y posteriormente cada año. La mamografía se realizará a los seis meses tras completar el tratamiento conservador y posteriormente será anual, y el resto de pruebas

diagnósticas se solicitará en función de cada caso. Aquellas mujeres que estén sometidas a hormonoterapia se realizarán densitometrías (si se trata de un inhibidor de la aromatasas) o revisiones ginecológicas anuales (si el fármaco es Tamoxifeno).

3. Tratamiento radioterápico de los carcinomas invasivos localmente avanzados

El abordaje terapéutico de los estadios IIIA (salvo el T3N1M0 comentado en el apartado anterior), IIIB y IIIC, consistirá en una quimioterapia neoadyuvante. Posteriormente, si se obtiene respuesta, se practicará una mastectomía total y linfadenectomía axilar, seguida de radioterapia sobre la pared costal y fosa supraclavicular, irradiándose la cadena mamaria interna si estuviera afectada. En este tipo de neoplasia se estudiará la posibilidad de realizar la reconstrucción mamaria.

Otra opción será valorar la tumorectomía junto a la linfadenectomía axilar y la radioterapia adyuvante de la mama y de la región supraclavicular, así como la irradiación de la cadena mamaria interna si se objetivara afectación.

Por otra parte, en aquellos casos en los que se diagnostique un carcinoma inflamatorio, no se realizará tratamiento conservador.

Cuando no se obtenga respuesta tras la quimioterapia neoadyuvante o progrese la enfermedad, se valorará modificar el esquema citostático y/o se administrará radioterapia paliativa para intentar aumentar el control local. En función del resultado obtenido tras la segunda línea de quimioterapia, se practicará tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia adyuvante o se individualizará cada caso. El seguimiento propuesto para estas pacientes es similar al que se recomienda cuando se trata de un carcinoma invasivo en estadio precoz.

4. Tratamiento radioterápico del carcinoma recidivante:

La actitud terapéutica dependerá del tratamiento previo. Así, si la recidiva es local y el tratamiento inicial consistió en la mastectomía, se valorará la resección de la lesión cuando sea posible así como la radioterapia. Y posteriormente se considerará el tratamiento sistémico.

Cuando el tratamiento inicial consistió en la cirugía conservadora seguida de la radioterapia, se practicará una mastectomía valorando posteriormente el tratamiento sistémico adyuvante.

5. Tratamiento radioterápico del carcinoma diseminado:

En las neoplasias de mama la localización de las metástasis puede ser muy diversa: ósea, cerebral, medular, leptomeníngea, pleuropulmonar, hepática, corioidea, entre otras. Por lo que la intención de la radioterapia es la paliación de los síntomas: aliviar dolores, evitar fracturas patológicas, impedir o frenar un deterioro neurológico, función hemostática.

El síndrome de compresión medular supone una urgencia médica, porque el retraso en el inicio del tratamiento radioterápico puede evolucionar a un deterioro irreversible, aunque esto a su vez dependerá del daño medular previamente establecido.

Deberán cumplirse las premisas de todos los tratamientos paliativos, como son el menor número de fracciones posibles, tratamientos sencillos y menores incomodidades para los pacientes; en cualquier caso es fundamental el tratamiento médico sintomático.

II) DOSIS DE IRRADIACIÓN

La dosis para controlar la enfermedad microscópica es de 45-50 Gy sobre la re-

gión mamaria y las regiones ganglionares de drenaje. En aquellas mujeres que tengan riesgo de recidiva local, se valorará administrar una sobreimpresión de 10-16 Gy sobre el lecho tumoral, como es el caso de mujeres menores de 50 años⁽¹¹⁾, independientemente del estado de los márgenes quirúrgicos. Administrándose también cuando los márgenes están focalmente afectos o próximos (<2mm) o si el componente intraductal es extenso.

Para sobreimpresionar el lecho quirúrgico existen en la actualidad diversas técnicas, entre ellas braquiterapia, radioterapia con intensidad modulada (IMRT), radioterapia externa con electrones o con fotones y radioterapia intraoperatoria. No obstante, no hay ningún estudio aleatorizado que las compare y demuestre la superioridad de alguna de ellas sobre las otras en la obtención del control local. Y a dosis de fraccionamiento estándar con radioterapia externa, consiste en 2 Gy/día durante cinco días a la semana.

En los tratamientos paliativos, los esquemas persiguen alcanzar el efecto deseado lo antes posible, para mejorar la calidad de vida del paciente. Los fraccionamientos más empleados son: 8 Gy en sesión única; 20 Gy en 5 fracciones de 4 Gy/día; 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy/día. En estos casos, el esquema elegido dependerá del estado general del paciente, de la localización de la metástasis y del volumen tumoral a irradiar.

III) IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA

En la actualidad, se está proponiendo a las pacientes de menor riesgo, la irradiación parcial de la mama, formando parte de ensayos clínicos, para irradiar la zona de mayor riesgo de recidiva local y disminuir los efectos secundarios en

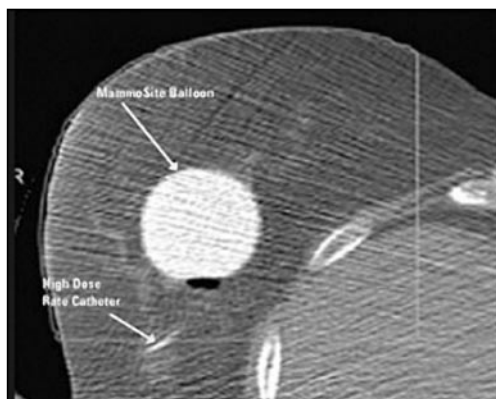
el resto de la glándula mamaria. Sin embargo estas pacientes tienen que cumplir los siguientes requisitos:

- El tumor debe ser unifocal.
- Debe medir menos de 20 mm.
- Debe estar localizado a más de 5 mm de la piel.
- Los márgenes quirúrgicos libres deben ser mayores de 2 mm.
- No debe ser un carcinoma invasivo lobulillar.
- Sin componente de carcinoma intraductal.
- No debe haber afectación ganglionar.

Para la realización de este tipo de tratamientos existen diversas técnicas:

- Braquiterapia intersticial de alta tasa (ver Figura 1 y Figura 2). Se coloca en la cavidad quirúrgica un balón “Mammosite” o unos catéteres que alojan las fuentes de radiación.
- Radioterapia intraoperatoria. En el mismo acto quirúrgico, a través de un aplicador sobre el lecho quirúrgico, se administra una dosis única de radiación, utilizando electrones.

Figura 1. “**Mammosite**”



- Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y Radioterapia conformada tridimensional. Permiten irradiar con radioterapia externa muy conformada al volumen a tratar, muy restringido, disminuyendo la toxicidad en los tejidos sanos próximos al lecho quirúrgico y con distribuciones de dosis muy homogéneas.

Figura 2. **Braquiterapia de alta tasa**



IV) SECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE LA RADIOTERAPIA Y LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Se recomienda el inicio de la radioterapia tras la cirugía, cuando no sea precisa la quimioterapia, a las cuatro semanas de la intervención, y no retrasarla más de seis u ocho semanas. Si la quimioterapia es necesaria, la radioterapia podrá ser concomitante si el esquema de fármacos no contiene antraciclinas. En este sentido, deberá aplazarse la radioterapia a tres o cuatro semanas después de finalizada la quimioterapia, si el tratamiento citostático contiene dicho fármaco, debido al alto riesgo de toxicidad cutánea, pulmonar y cardíaca.

No se han observado diferencias significativas en cuanto a control local, supervivencia global a 10 años o control sistémico, en pacientes sometidas a tratamiento con Tamoxifeno secuencial o concomitante a la radioterapia⁽¹²⁾. Y se puede concluir, que la administración de Trastuzumab concomitante a la radioterapia, se ha demostrado que es segura⁽¹³⁾.

V) FASES DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

1. Valoración de la paciente y elección de la técnica más apropiada para ella; un ejemplo podría ser radioterapia externa con fotones +/- sobreimpresión del lecho quirúrgico con electrones, braquiterapia.
2. Simulación del tratamiento. Consiste en la colocación e inmovilización de la paciente en la mesa de la TAC de planificación, de la misma manera que se posicionará en la mesa de tratamiento para ser tratada. Para poder reproducir todos los días de tratamiento la misma posición, se realizarán unas marcas en la piel de la paciente guiadas por unos láseres, que serán posteriormente tatuadas y que podrán identificarse en los cortes de TAC por la colocación en dichos puntos de unas marcas plomadas. Esta fase permite obtener imágenes de TAC de la paciente, donde posteriormente se diseñarán los volúmenes a tratar con sus respectivos márgenes de seguridad, así como los órganos críticos que deberán protegerse en la medida de lo posible.
3. Planificación del tratamiento. Las imágenes adquiridas en la TAC de planificación y transferidas al planificador, permiten delimitar los

volúmenes a tratar y los órganos sanos. Estas imágenes pueden fusionarse con otras obtenidas mediante RMN o PET-TAC, que ayudan al contorno del volumen tumoral. Las dosis se prescribirán a tres volúmenes según indica la ICRU 62 (Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Irradiación, ICRU Report 62, Suplemento a ICRU Report 50):

- GTV (*Gross Target Volume*). Es el tumor macroscópicamente visible.
- CTV (*Clinical Target Volume*). Incluye el GTV (si no está extirpado), y el tejido con riesgo de enfermedad subclínica.
- PTV (*Planning Target Volume*). Incluye el CTV y un margen de seguridad que establece cada Centro.

El contorno de los órganos críticos es necesario para conocer la dosis que llega a dichas estructuras, pues si se superan las dosis limitantes indicadas en la prescripción del tratamiento, pueden aparecer toxicidades inaceptables. Dichos órganos críticos son la piel, el corazón (si se irradia la mama izquierda), el pulmón ipsilateral, la cabeza humeral (si se irradia la fosa supraclavicular), la médula espinal y el hígado (si se irradia la mama derecha).

Una vez creados los volúmenes a tratar y los órganos a proteger y prescritas las dosis, el radiofísico es el encargado de diseñar los haces de irradiación que permitan obtener la dosimetría más homogénea posible sobre el PTV y la menor toxicidad sobre los órganos de riesgo. Tras revisar la dosi-

metría con las curvas de isodosis y los histogramas dosis-volumen (permiten conocer qué volumen de un órgano de interés recibe una determinada dosis), el médico aceptará el tratamiento si lo considera óptimo.

4. Aplicación y verificación del tratamiento. El primer día de tratamiento se colocará a la paciente en la misma posición que el día que se realizó la TAC de planificación, con ayuda de los láseres y las marcas tatuadas en la piel. Se realizarán los desplazamientos pertinentes prescritos por el Servicio de Radiofísica para alcanzar el isocentro. Una vez colocada la paciente, se verificará su posición y la del campo de tratamiento mediante fotografías o a través de imágenes portales obtenidas del acelerador lineal. Comprobada la correcta colocación de la paciente, se procederá a iniciar el tratamiento. Las imágenes de verificación se realizarán varias veces por semana.

Los nuevos equipos de tratamiento permiten comprobar la posición del paciente y de los órganos internos, y corregir las diferencias existentes entre la planificación y el día del tratamiento mediante el reposicionamiento automático del paciente (Radioterapia Guiada por Imagen, IGRT) o adaptar el tratamiento a la nueva situación anatómica (Radioterapia Adaptativa).

5. Seguimiento. A lo largo de la administración del tratamiento, se verificará semanalmente la evolución del mismo así como la aparición de posibles efectos secundarios. Los efectos agudos más frecuentes son los cutáneos (radiodermatitis) y suelen aparecer entre la segunda

y tercera semana de tratamiento. Estos dependen de diversos factores tales como el tamaño de la mama, la quimioterapia administrada, el fraccionamiento diario, la dosis total, y la susceptibilidad de cada paciente.

La toxicidad subaguda aparece a partir de los tres y hasta los seis meses desde el fin de la radioterapia, y puede manifestarse mediante hiperpigmentación, fibrosis cutánea, o neumonitis actínica (hallazgo radiológico habitualmente asintomático).

Las secuelas crónicas o tardías suelen presentarse entre los seis y nueve meses desde la finalización de la radioterapia, siendo la más grave la toxicidad cardiaca. Mientras que otras toxicidades son la plexopatía braquial y el linfedema del miembro superior.

DISCUSIÓN/CONCLUSIONES

A pesar de los progresos que se han ido realizando en la Oncología Radioterápica, todavía existen controversias en la indicación del tratamiento en determinadas situaciones. Así cuando se obtienen de uno a tres ganglios afectados, la indicación de irradiar la fosa supraclavicular no está clara.

La indicación de radioterapia post-mastectomía en esta misma situación (de uno a tres ganglios afectados) también es controvertida, por lo que se recomienda valorar otros factores como son el tamaño tumoral, la afectación linfvascular, la invasión extracapsular, el estado de los márgenes quirúrgicos, el número de ganglios aislados, que ayuden a tomar una decisión.

En la actualidad, continúa siendo controvertida la irradiación de la cadena mamaria interna si no está afecta.

Con el paso de los años y la realización de numerosos ensayos clínicos, cada vez hay mayor evidencia científica en los resultados de los tratamientos radioterápicos, que pueden resumir:

1. Todas las pacientes diagnosticadas de un carcinoma infiltrante de mama sometidas a tratamiento quirúrgico conservador, deben ser sometidas a radioterapia adyuvante (Nivel de evidencia Ia, grado de recomendación A).
2. En estadios precoces, la cirugía conservadora de la mama seguida de radioterapia es equivalente a la mastectomía.
3. Se ha demostrado que las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de recidiva local.
4. Hay indicaciones claras de irradiación post-mastectomía: tamaño tumoral T3-T4, márgenes quirúrgicos positivos, 4 ganglios o más afectados y la extensión extracapsular.

En cualquier caso, se siguen realizando actualmente ensayos clínicos que permitan obtener mejores resultados terapéuticos y menores efectos secundarios, para mejorar la calidad de vida de las pacientes.

APÉNDICE

Niveles de Evidencia:

Según las Guías Clínicas NCCN⁽¹⁴⁾:

- **1:** Hay consenso uniforme de la NCCN, basado en un alto nivel de evidencia, por lo que la recomendación es apropiada.
- **2A:** Hay consenso uniforme de la NCCN, basado en un nivel de evidencia bajo que incluye la experiencia clínica, por lo que la recomendación es apropiada.

- **2B:** No hay un consenso uniforme de la NCCN (pero tampoco mayor desacuerdo), basado en el bajo nivel de evidencia incluyendo la experiencia clínica, por lo que la recomendación es apropiada.
- **3:** Existe un mayor desacuerdo en la NCCN, pero la recomendación es adecuada.

Según la *US Agency for Health Care Policy Research*:

- **Ia:** Evidencia obtenida de meta-análisis de ensayos clínicos controlados de distribución aleatoria, bien diseñados.
- **Ib:** Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado de distribución aleatoria.
- **Ila:** Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado bien diseñado sin distribución aleatoria.
- **Ilb:** Evidencia obtenida de otro tipo de ensayos bien diseñados cuasi-experimentales.
- **III:** Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales, tales como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.
- **IV:** Evidencia obtenida de informes u opiniones y/o experiencias clínicas de expertos en el tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. 2004. Lyon, IARC Press.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I to VIII. 2005. Lyon, IARC Press.
3. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE, Jr. Breast carcinoma. Risk and detection. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1981.

3. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE, Jr. Breast carcinoma. Risk and detection. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1981.
4. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmon CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652-62.
5. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-41.
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16: 441-52.
7. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
8. Allred D, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher ER, Julian T, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP protocol B-24 [meeting abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 (Suppl 1): Abstract 30.
9. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-7.
10. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (14):1143-50.
11. Poortmans P, Ataman F, Bernard Davis J, Bartelink H, Horiot JC, Pierart M, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC "boost versus no boost" randomised trial. *Radiother Oncol* 2004; 72(1):25-33.
12. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, Di-Giovanna MP, Burntress B, Haffty BG. Sequence of Radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005; 23(1):17-23.
13. Pérez EA, Halyard, Pisansky T. Radiotherapy concurrent with trastuzumab is well tolerated in the adjuvant treatment of women with HER2-positive breast cancer: cardiac safety data from the NCCTG N9831 study. ABSTRACT. *Eur J Cancer* 2006; Suppl 4(2):113.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction. National Comprehensive Cancer Network. V.2.2007. [Documento en Internet] [Acesso 10 de octubre de 2007]. Disponible en: <http://www.nccn.org>.

