

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN CANCER DE MAMA OPERABLE

Dr. Rodrigo Arriagada. IRAM

Principales efectos de la radioterapia adyuvante:

1. El objetivo principal de la radioterapia adyuvante en el cáncer de mama temprano es la **disminución de la tasa de recidiva locoregional**. Este efecto ha sido demostrado en ensayos randomizados y en los meta-análisis basados en datos individuales^(1,2). La radioterapia disminuye, en general, tres veces el riesgo relativo de recidiva locoregional y este fenómeno ha sido demostrado aún si el riesgo de recidiva es bajo como en el carcinoma ductal in situ⁽³⁾. Evidencia nivel I.
2. Este efecto es **independiente de los tratamientos adyuvantes sistémicos** (quimioterapia, tamoxifeno) como ha sido demostrado en estudios randomizados publicados recientemente⁽⁴⁻⁶⁾. Evidencia nivel I.
3. El efecto de prevención de recidiva locoregional podría **disminuir la tasa de metástasis a distancia** si realmente existe un mecanismo de diseminación secundaria (a partir de nidos tumorales residuales dejados en el lecho operatorio^(7,8)). Por este mecanismo se podría explicar el efecto beneficioso demostrado en términos de reducción de mortalidad específica por cáncer de mama⁽²⁾ y de sobrevida global⁽⁴⁻⁷⁾. Sin embargo, este efecto no ha sido demostrado en todos los estudios randomizados. Evidencia nivel III.
4. La desventaja mayor es la **toxicidad tardía** de la radioterapia adyuvante. La toxicidad más importante es la cardíaca^(2,9), pero también podría haber un componente pulmonar. Evidencia nivel I. Este efecto negativo anularía en la práctica el efecto beneficioso que la radioterapia podría ejercer en la tasa de sobrevida global.
5. Los puntos 3 y 4 han llevado a postular que la técnica de radioterapia es fundamental para lograr un mayor beneficio del tratamiento.^(8,10) Evidencia nivel IV.

¿Puede ser evitada la radioterapia adyuvante en pacientes seleccionadas?

Post-mastectomía: La radioterapia puede ser evitada en pacientes con bajo riesgo de recidiva locoregional (tasa actuarial de <10% a 10 años), como es el caso de las pacientes mastectomizadas que presentan linfonodos axilares negativos⁽¹¹⁾. En cambio, los grupos de pacientes con axila positiva presentan un riesgo alto de recidiva, incluso aquéllas con 1 a 3 linfonodos invadidos.^(4,6,11)

Post-tratamiento conservador: Una población de bajo riesgo de recidiva local no ha podido ser identificada de manera confiable en los estudios que han randomizado la radioterapia adyuvante en las pacientes tratadas con cirugía conservadora⁽²⁾. La determinación de tal población necesita un número importante de pacientes en cada subgrupo y un seguimiento largo, ya que interesan los resultados a largo término con intervalos de confianza estrechos.

Los factores pronósticos y predictivos de recidiva local:

Es necesario diferenciar estos dos tipos de factores, ya que la metodología para su determinación no es la misma.

Los **factores pronósticos** son aquéllos que tienen un valor independiente (determinados en análisis multifactorial) en la determinación del futuro de una población de pacientes, ya sea desde el punto de vista de supervivencia o de un acontecimiento tumoral o tóxico. En el caso particular, nos interesamos en definir una población que tenga un riesgo muy bajo de recidiva (<5-10% a 10 años). Para este estudio es suficiente una serie prospectiva no randomizada, a condición de disponer de un número importante de pacientes (varios cientos) y de un seguimiento a largo término (mínimo 10 años).

Los **factores predictivos** son aquéllos que determinan un efecto diferencial de un tratamiento (mayor o menor efecto) en un subgrupo del estudio. En el caso particular, nos interesaríamos en definir una población no afectada por la radioterapia. Este tipo de determinación solamente se puede hacer en forma válida en una población en la que se ha randomizado el tratamiento en estudio (para evitar sesgos incontrolables en el análisis).

Los factores pronósticos de recidiva local en las series de cirugía conservadora son variables de un estudio a otro. Sin embargo, los encontrados en forma más consistente son la edad (mayor riesgo en pacientes jóvenes), y el grado histológico, entre los factores no ligados al tratamiento. En cuanto al tratamiento, la presencia o ausencia de radioterapia (evaluada por estudios randomizados) y los márgenes quirúrgicos (evaluados solamente en series retrospectivas).

El estudio de varias series de factores pronósticos ha llevado a postular que el subgrupo de pacientes que presentan una adición de características (70 años o más, T₁, RE(+), márgenes quirúrgicos negativos y tratadas con tamoxifeno adyuvante) podrían ser tratadas sin radioterapia postoperatoria. Sin embargo, hasta ahora no ha habido estudios prospectivos controlados que permitan corroborar esta hipótesis^(12,13).

En lo que se refiere a los factores predictivos estudiados en los estudios randomizados, tampoco se ha encontrado un subgrupo que se pueda beneficiar de una ausencia de tratamiento. Los estudios multifactoriales destinados a identificar un subgrupo de excelente pronóstico local sin radioterapia, han encontrado un riesgo superior a 5-10% a 5 años.^(14,15)

• El efecto de la radioterapia adyuvante en presencia de tratamientos sistémicos

Aún cuando se sabía que el efecto sobre las recidivas era independiente de los tratamientos sistémicos aplicados, estudios publicados recientemente han demostrado que el efecto beneficioso es también independiente desde el punto de vista de la supervivencia global⁽⁴⁻⁶⁾. Evidencia nivel II.

Estos resultados estarían a favor de un mecanismo diferente de acción de los tratamientos sistémicos que actuarían por esterilización de micrometástasis subclínicas en comparación con la radioterapia que prevendría la diseminación secundaria a partir de tumor residual microscópico en la región operatoria.⁽⁸⁾

• El problema de la toxicidad tardía

Es un problema mayor que se ha hecho evidente desde los años 80^(16,17). Los últimos estudios^(9,10) han podido precisar que el mayor componente de la toxicidad es

cardíaco, pero no se puede descartar una toxicidad tardía pulmonar como se ha encontrado en el contexto de la radioterapia adyuvante pulmonar⁽¹⁸⁾. Estos hechos determinan que no puede haber un beneficio del tratamiento en términos de sobrevida global si la técnica de irradiación no respeta los órganos torácicos a riesgo. Queda, sin embargo, por demostrar que una técnica cuidadosa moderna es capaz de disminuir sensiblemente la toxicidad tardía, por esto se siguen haciendo estudios randomizados evaluando los volúmenes que deben ser irradiados.

Resumen de Recomendaciones Sobre la Técnica de Radioterapia Adyuvante.

Volúmenes que deben ser irradiados (volúmenes blancos)

1. Después de cirugía conservadora: La glándula mamaria operada. Evidencia nivel I. ⁽²⁾
2. Irradiación de lecho operatorio: sobreimpresión. Evidencia nivel III. En espera de resultados de estudios randomizados específicos. ^(19,20)
3. Después de mastectomía: pared torácica en pacientes con alto riesgo de recidiva local (axila N+). Evidencia nivel II ^(2,4-8). Se pueden agregar las pacientes que presentan tumores con extensión histológica a piel o a músculo, o que hayan tenido una resección incompleta.
4. Cadena mamaria interna (CMI) y linfonodos supraclaviculares (SC): En pacientes con axila N+. Evidencia nivel III ^(2, 4-8, 17). Estudio específico en curso (EORTC-GOCCHI).
5. Región axilar en axila N+ : solamente si disección axilar incompleta o invasión importante de la grasa axilar⁽²¹⁻²⁴⁾. Evidencia nivel III.

Energía

1. Fotones: Co60 ó 4-6 MV (acelerador lineal), haces mixtos posibles en función de dosimetría. Evidencia nivel V.
2. Electrones: Obligatorios si se planea irradiar CMI. La irradiación de la CMI por campos tangenciales es insuficiente y agrega toxicidad pulmonar. Evidencia nivel III. La energía de los electrones depende de la profundidad del volumen que debe ser determinado para cada paciente (ecografía, scanner, o cintigrafía). Se recomienda haz mixto con 60% de electrones y 40% de fotones. Evidencia nivel V.

Dosis de radioterapia

1. Mama, pared torácica y linfonodos regionales.
 - a) Dosis total: 45-50 Gy
 - b) Dosis por sesión: 1.8 - 2.0 Gy
2. Lecho tumoral (sobreimpresión): 15 Gy (ver volúmenes). Técnica de acuerdo a experiencia local. Evidencia nivel III ⁽²⁵⁻²⁸⁾

El problema de la CMI

1. Los ensayos randomizados que han mostrado un efecto beneficioso en la sobrevida global han incluido la CMI.⁽⁴⁻⁷⁾ Evidencia indirecta: nivel III.
2. Puede ser responsable de toxicidad cardíaca importante^(2, 9). Evidencia nivel I.
3. La técnica puede ser un factor de importancia mayor^(10, 11). Evidencia nivel IV.
4. Evidencia directa es investigada por ensayos en curso (EORTC-GOCCHI)

Secuencia radioterapia y quimioterapia adyuvantes

Mucha literatura y pocos hechos.

1. Si el riesgo metastásico es alto (N+) es preferible comenzar con la quimioterapia⁽²⁹⁾. Evidencia nivel III.
2. La administración concomitante puede aumentar la toxicidad o disminuir la calidad del resultado estético en caso de cirugía conservadora. Evidencia nivel IV.

Secuencia radioterapia y tamoxifeno adyuvante.

1. La administración concomitante puede disminuir el efecto biológico de las radiaciones, pero los resultados experimentales han sido conflictivos⁽³⁰⁾.
2. La administración concomitante puede disminuir la calidad de los resultados estéticos⁽³¹⁾ o aumentar la toxicidad pulmonar (JNCI), sin embargo, el nivel de demostración es bajo. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer. World-wide evidence 1985-1990. Oxford University Press, Oxford, 1990.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *New Engl J Med* 333: 1444-1455, 1995.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark, N, 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* 16: 441-452, 1998.
4. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J. et al. For the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337:949-955, 1997.
5. Overgaard M, Jensen M, Overgaard J, et al. Post-operative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82e randomised trial. *Lancet* 353: 1641-1648, 1999.
6. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in nodepositive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337: 956-962, 1997.
7. Auquier A, Rutqvist LE, Hóst H, et al. Post-mastectomy megavoltage radiotherapy: The Oslo and Stockholm trials. *Eur J Cancer* 28: 433-437, 1992.
8. Arriagada R, Rutqvist L E, Mattson A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 13: 2869-2878, 1995.
9. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L E, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12: 447-453, 1994.
10. Rutqvist L E, Lax I, Fornander T, et al. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 22: 887-896, 1992.
11. Arriagada R, Rutqvist L E, U M G. Postmastectomy radiotherapy: randomized trials. *Sem Radiol Oncol* 9: 275-286, 1999.
12. Sauer R, Tulusan A, Lang N. et al. Can breast irradiation be omitted in low-risk breast cancer patients after segmentectomy? First results of the Erlangen protocol. *Int J Radiol Oncol Biol*

- Phys* 27 (Suppl 1): 146 (abstract), 1993.
13. Schnitt S J, Hayman J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 77:1094-1100, 1996.
 14. Clark R, McCulloch, Levine M, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84: 683-689, 1992.
 15. Liljegren G, Karlsson G, Bergh J. et al. The cost-effectiveness of routine postoperative radiotherapy after sector resection and axillary dissection for breast cancer stage I. Results from a randomized trial. *Ann Oncol* 8: 757-763, 1997.
 16. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 71: 15-29, 1987.
 17. Højst H, Brenhovd IO, Loeb M. Post-operative radiotherapy in breast cancer: Longterm results from the Oslo study. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 12: 727-732, 1986.
 18. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 352: 257-263, 1998.
 19. Romestaing P, Leihingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15: 963-968, 1997.
 20. Bartelink H, Horiot J C, Van der Schueren E. et al. Is a boost dose essential in breast conserving therapy? An EORTC phase 111 study. *Radiother Oncol* 43 (Suppl 2) S23, 1997 (abstract).
 21. Dewar J, Sarrazin D, Benhamou S, et al. Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 475-481, 1987.
 22. Falk S J. Radiotherapy and the management of the axilla in early breast cancer. *Br J Surg* 81: 1277-1281, 1994.
 23. Leonard C, Corkill M, Tompkin J. et al. Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 13: 47-53, 1995.
 24. Fisher B J, Perera F E, Cooke A L, et al. Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: An indication for radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 551-559, 1997.
 25. Fletcher G H. Textbook of radiotherapy. 3d Edition, Lea & Febiger, 1980.
 26. Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D, et al. Radiotherapy alone in breast cancer: 1 Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and The Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1751-1757, 1985.
 27. Denham J W. The radiation dose-response relationship for control of primary breast cancer. *Radiother Oncol* 7: 107-123, 1986.
 28. Dutreix J, Tubiana M, Dutreix A. An approach to the interpretation of clinical data on the tumour control probability dose relationship. *Radiother Oncol* 11: 239-248, 1988.
 29. Recht A, Come S E, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 334: 1356-1361, 1996.
 30. Harris J R, Morrow M. Local management of invasive breast cancer. In: Diseases of the breast. Harris JR et al. Eds. Lippincot-Raven Publ. Philadelphia, pp: 487-547, 1996.

- 31 Wazer D, DiPetrillo T, Schmidt-Ulrich R, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 10: 356-363, 1992.
32. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M. et al. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 88: 918-922, 1996.