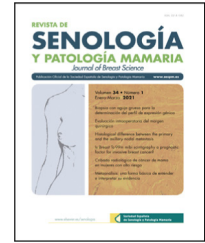




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



REVISIÓN

Implicaciones de la pandemia en la radioterapia para el cáncer de mama. Omisión de la radioterapia



Clara Briceño Morales y Ximena Briceño Morales*

Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Recibido el 13 de agosto de 2021; aceptado el 16 de diciembre de 2021
 Disponible en Internet el 15 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
 Carcinoma ductal in situ;
 Radioterapia adyuvante;
 Cirugía conservadora de la mama;
 COVID-19

Resumen La pandemia actual por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) exige que los sistemas de salud rápidamente adopten medidas encaminadas a mitigar la crisis, lo que implica redistribuir los recursos económicos, sociales y la fuerza laboral, para que aquellos sectores de la población más afectados puedan ser atendidos de forma óptima y oportuna. En los pacientes con carcinoma mamario *in situ* e invasivo de bajo riesgo, la radioterapia postoperatoria no ofrece ningún beneficio en supervivencia global, lo que hace atractiva la idea de omitir este recurso oncológico. En este artículo, se realizó una revisión de la literatura sobre los criterios para omitir la radioterapia adyuvante en los pacientes con neoplasias mamarias de bajo riesgo. Adicionalmente, se resumen las recomendaciones emitidas por algunas sociedades científicas internacionales durante la contingencia actual, y se analizan determinadas razones por las cuales los médicos se rehúsan a cambiar conductas clínicas que ofrecen ventajas limitadas, muchas veces contrarrestadas por los riesgos y los efectos adversos asociados.

© 2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast neoplasm;
 Ductal carcinoma in situ;
 Adjuvant radiotherapy;
 Breast-conserving surgery;
 COVID-19

Implications of the pandemic in radiotherapy for breast cancer. Radiation therapy omission

Abstract The current pandemic due to the new Coronavirus (SARS-CoV-2) requires the health systems to rapidly adopt measures aimed at mitigating the crisis, which implies redistributing economic and social resources and the workforce, so that those sectors of the population most affected can be cared for in an optimal and timely manner. In patients with low-risk invasive breast cancer and low-risk ductal carcinoma *in situ*, postoperative radiation therapy does not offer any benefit in overall survival, making the idea of omitting this oncological resource attractive. In this second article, we conducted a review of the literature on the criteria for omitting adjuvant radiotherapy in patients with low-risk breast neoplasms. In addition, the recommendations issued during the current contingency made by some international scientific societies are summarized, and certain reasons why physicians refuse to change clinical behaviors

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: elmastocito@yahoo.com (X. Briceño Morales).

that offer limited advantages are analyzed, many times outweighed by the associated risks and adverse effects.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una lesión maligna confinada a los ductos y lóbulos mamarios que no ha transgredido la membrana basal. Por definición, es una lesión no invasiva^{1,2}. Históricamente, se ha considerado un precursor no obligado del carcinoma mamario invasivo, en donde, por el contrario, las células malignas infiltran el tejido adyacente y tienen la capacidad de comprometer órganos a distancia^{3,4}. Algunos investigadores sugieren que ambas entidades hacen parte de la misma enfermedad, pero en etapas diferentes del desarrollo³.

El manejo estándar del CDIS es la resección completa de la lesión, la administración de radioterapia (RT) postoperatoria en caso de haberse realizado una cirugía conservadora (CC), y el uso de hormonoterapia adyuvante en lesiones con expresión de receptores hormonales (RH). Está demostrado que la RT reduce en un 50% el riesgo de recaída local (RL), lo cual es todavía más importante si se considera que cerca de la mitad de las recurrencias ocurrirán en forma de enfermedad invasiva⁵⁻⁸. Para el caso del carcinoma invasivo, la RT se ha considerado un componente constitutivo en el manejo de las pacientes que reciben CC, y un coadyuvante en las pacientes de alto riesgo que reciben una mastectomía⁹⁻¹¹. Sin embargo, en ambos escenarios la RT tiene un impacto limitado en la supervivencia global (SG) y en la mortalidad específica por cáncer de mama^{1,12}, lo que ha generado dudas acerca de si todas las pacientes se benefician de esta modalidad de tratamiento^{3,13}.

Este segundo artículo pretende abordar las indicaciones para omitir la RT postoperatoria en las pacientes con CDIS y carcinoma mamario invasivo de bajo riesgo, y la evidencia sobre la cual se sustentan dichas recomendaciones.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura por cada uno de los escenarios de interés: 1) CDIS de bajo riesgo, y 2) carcinoma mamario invasivo de bajo riesgo. Para el CDIS de bajo riesgo se revisaron las bases de datos electrónicas: MEDLINE/PubMed y Scholar Google, con los términos [MeSH]: «*Ductal Carcinoma in Situ*» y «*Adjuvant Radiotherapy*». Se asignaron filtros a la búsqueda para seleccionar únicamente los ensayos clínicos controlados (ECC) publicados en inglés en los últimos 15 años. Esta primera búsqueda arrojó un total de 37 estudios. Se excluyeron los documentos con doble publicación, que incluían a pacientes con carcinoma mamario invasivo o con CDIS de riesgo intermedio o alto, los estudios que tenían como objetivo principal la comparación del tratamiento quirúrgico vs. la vigilancia más la terapia hormonal, la comparación entre el tamoxifeno vs. un inhibidor de aromatasas, o la comparación entre distintas técnicas de RT. Igualmente, se excluyeron los

documentos que solo evaluaron desenlaces de calidad de vida o toxicidad aguda o tardía. Debido a que solo se encontró un ECC, para complementar la revisión del tema se incluyeron 2 estudios prospectivos.

El carcinoma mamario invasivo se definió como de bajo riesgo cuando las pacientes cumplían con todos los siguientes criterios: estado posmenopáusico, tumor ≤ 3 cm, ganglios negativos y RH positivos. Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas: MEDLINE/PubMed y Scholar Google, con los términos [MeSH]: «*Breast Neoplasm*» y «*Adjuvant Radiotherapy*» y «*Breast-Conserving Surgery*». Se asignaron filtros a la búsqueda para seleccionar únicamente los ECC publicados en inglés en los últimos 16 años. Esta primera búsqueda arrojó un total de 131 estudios. Se excluyeron los documentos con doble publicación, que incluían a pacientes con CDIS, los estudios que tenían como objetivo principal la comparación del tratamiento quirúrgico vs. la RT con o sin hormonoterapia, o la comparación entre un esquema de RT estándar vs. un esquema hipofraccionado. Igualmente, se excluyeron los documentos que evaluaron intervenciones terapéuticas distintas a la RT o la hormonoterapia. Se identificaron 9 ECC que comparaban la terapia hormonal adyuvante sola vs. la hormonoterapia y la RT adyuvantes en las pacientes tratadas con CC. Una de las publicaciones, si bien incluía pacientes con tumores > 3 cm, realizó un análisis planeado de las mujeres con tumores T1 e informó adecuadamente las tasas de RL para este subgrupo de pacientes. De estos ECC se excluyeron 3 que incluían a pacientes con ganglios positivos, y uno que no reportó la información sobre la SG de las participantes. Finalmente, se incluyeron 5 ECC.

Resultados

Carcinoma ductal *in situ*

Son 3 los estudios principales que evaluaron específicamente el papel de la RT adyuvante en las pacientes con CDIS de bajo riesgo, que recibieron cirugía CC (tabla 1)¹⁴⁻¹⁷. El primer estudio, desarrollado en el hospital DANA FARBER por Wong et al.¹⁴, incluyó a 143 pacientes con CDIS de grado nuclear bajo o intermedio, tamaño $\leq 2,5$ cm y márgenes ≥ 10 mm, a quienes se les omitió la RT. No se especifica el porcentaje de tumores con expresión de RH y el consumo de tamoxifeno no fue permitido. Este estudio se cerró de forma prematura en 2006 debido a una tasa «inaceptablemente» alta de RL a 5 años (12%). El seguimiento a 10 años mostró una tasa de RL de 15,6%. Aunque a la fecha no se conocen los datos sobre la mortalidad, es claro que aún en las pacientes seleccionadas la omisión de la RT se traduce en un porcentaje alto de RL, y que este riesgo continúa incrementando con el paso del tiempo.

Tabla 1 Estudios que respaldan la omisión de la radioterapia en las pacientes con CDIS de bajo riesgo que recibieron cirugía conservadora

Estudio	Pacientes (n)	Características de la población	Intervención/ Comparación	Seguimiento	Tasa de recurrencia local
DANA FARBER (Wong ¹⁴ , 2014)	143	Mujeres con CDIS de grado nuclear bajo o intermedio, tamaño < = 2,5 cm y márgenes > = 10 mm	Un solo brazo: No HT No RT	10 años	15,6%
ECOG-ACRIN E5194 (Solin ¹⁵ , 2015)	Cohorte 1: 561 Cohorte 2: 104	Márgenes > 3 mm 1: Mujeres con CDIS de grado nuclear bajo o intermedio y un tamaño < = 2,5 cm 2: Mujeres con CDIS de grado nuclear alto y un tamaño tumoral < = 1 cm	Dos cohortes: No RT 31% recibió tamoxifeno	12 años	Cohorte 1: 14,4% Cohorte 2: 24,6% (HR no reportado)
RTOG 9804 (McCormick ¹⁶ , 2018)	585	Mujeres > 26 años, con CDIS ^a unicéntrico, de grado nuclear bajo o intermedio, tamaño < 2,5 cm y márgenes > = 3 mm	RT vs. no RT 62% recibió tamoxifeno	12 años	RT: 2,8% vs. no RT: 11,4% HR: 0,26 (IC 95%: 0,13–0,54)

CDIS: carcinoma ductal in situ; HT: hormonoterapia; RT: radioterapia.

^a CDIS diagnosticado por mamografía o incidentalmente.

El estudio ECOG-ACRIN E5194 de Solin et al.¹⁵, analizó los desenlaces de 2 distintas cohortes de pacientes a las que se les omitió la RT tras la resección de la lesión con márgenes negativos > 3 mm: 1) 561 mujeres con CDIS de grado nuclear bajo o intermedio y un tamaño < = 2,5 cm, y 2) 104 mujeres con CDIS de grado nuclear alto y un tamaño < = 1 cm. No se evaluó el estado de los RH y solo el 31% de las participantes recibió tamoxifeno adyuvante. Por su diseño, este fue un estudio no aleatorizado. Luego de un seguimiento a 12 años, la tasa de eventos mamarios ipsilaterales (invasivos y no invasivos) fue de 14,4 y 24,6% para las cohortes 1 y 2, respectivamente ($p = 0,003$). La mitad de los eventos fueron en forma de enfermedad invasiva. En este estudio, solo el tamaño tumoral > 5 mm se asoció con un incremento significativo en el riesgo de un evento mamario ipsilateral. Otras variables como la edad, la amplitud del margen, el método de detección de la lesión y el uso de tamoxifeno, no tuvieron una asociación significativa con ninguno de los desenlaces evaluados. A pesar del incremento significativo en la RL, la SG y los eventos mamarios contralaterales no difirieron entre las 2 cohortes.

Finalmente, existe un solo ECC publicado sobre la omisión de la RT en las pacientes con CDIS de bajo riesgo, el RTOG 9804, desarrollado por McCormick et al.¹⁶. En este ECC se aleatorizaron 585 pacientes > 26 años, con diagnóstico mamográfico o incidental de CDIS unicéntrico, de grado nuclear bajo o intermedio, tamaño < 2,5 cm y márgenes > = 3 mm, a recibir RT o no. Aunque no se especifica el porcentaje de pacientes con expresión de RH, el 62% recibió tamoxifeno adyuvante. El seguimiento a 12 años reportó que la tasa de RL fue de 2,8 y 11,4% para los grupos de RT y no RT, respectivamente ($p < 0,0001$). Nuevamente, la mitad de las recurrencias ocurrieron como carcinoma invasivo. No hubo diferencias entre los grupos en recurrencia en la mama contralateral, supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) y SG. Sin embargo, las pacientes asignadas a RT

tuvieron una mayor incidencia de toxicidad aguda grado 1 y 2 ($p < 0,001$)¹⁷.

El análisis agrupado de los anteriores estudios resulta difícil, puesto que difieren en sus protocolos, en el uso de tamoxifeno adyuvante y en los parámetros utilizados para clasificar el bajo riesgo³. Queda claro que existe una disminución importante de la RL cuando la RT se adiciona a la CC, aún en los pacientes de bajo riesgo². Sin embargo, cuando la probabilidad de RL es baja, como en aquellas pacientes con una edad > 40 años^{18–20}, un volumen tumoral pequeño²¹ y márgenes de resección > 2 mm^{22–24}, es posible que los beneficios de la RT se vean sobrepasados por los posibles riesgos^{2,3}.

Carcinoma mamario invasivo

Los ECC que evaluaron la omisión de la RT en las pacientes con cáncer de mama invasivo que recibieron CC, tienen diseños metodológicos diferentes y han considerado el bajo riesgo de acuerdo con diversos factores combinados (tabla 2). Si bien en estos estudios no existe uniformidad en cuanto a lo que se considera bajo riesgo, en general, incluyeron mujeres con una edad entre los 46 y los 70 años, tamaños tumorales < = 3 cm, RH positivos y ganglios negativos^{25–29}.

El estudio canadiense de Fyles et al.²⁵, investigó el efecto de la RT más el tamoxifeno sobre la SLE y el tiempo hasta la RL, en mujeres de 50 años o más, con tumores T1-2 y ganglios negativos. Un total de 769 participantes fueron aleatorizadas a tamoxifeno solo (383) vs. tamoxifeno más RT (386). La mediana de seguimiento fue de 5,6 años. La tasa de RL a 5 años fue de 7,7% en el grupo de tamoxifeno y de 0,6% en el grupo de tamoxifeno más RT ($p < 0,001$). La tasa de SLE a 5 años fue de 84 y 91% para los grupos de tamoxifeno y tamoxifeno más RT, respectivamente ($p = 0,004$). Los

Tabla 2 Estudios que respaldan la omisión de la radioterapia en las pacientes con carcinoma mamario invasivo en estadio temprano que recibieron cirugía conservadora

Estudio	Pacientes (n)	Características de la población	Comparación	Recurrencia local	Supervivencia global
Fyles ²⁵ , 2004	769	Mujeres > = 50 años, tumor < = 5 cm, ganglios negativos y RH positivos ^a	HT vs. HT + RT	A 5 años: HR: 8,3 (IC 95%: 3,3–21,2)	Sin diferencia
ABCSG 8A (Pötter ²⁶ , 2007)	869	Mujeres > = 50 años ^b , tumor < = 3 cm, grado I o II, ganglios negativos y RH positivos	HT vs. HT + RT	A 5 años: HR: 10,21 (IC 95%: 2,38–43,84)	Sin diferencia
CALGB 9343 (Hughes ²⁷ , 2013)	636	Mujeres > = 70 años con cáncer de mama estadio I (T1N0M0) y RE positivos o indeterminados	HT + RT vs. HT	A 10 años: HR: 0,18 (IC 95%: 0,07–0,42)	Sin diferencia
BASO II (Blamey ²⁸ , 2013)	204 ^c	Mujeres entre 33 y 69 años, tumor < = 2 cm, grado I o tipos especiales de buen pronóstico, ganglios negativos y RE positivo ^d	HT vs. HT + RT	A 10 años: HR: 7,34 (IC 95%: 1,79–30,1)	Sin diferencia
PRIME II (Kunkler, 2015)	1.326	Mujeres > = 65 años, tumor < = 3 cm, RH positivos y ganglios negativos	HT vs. HT + RT	A 5 años: HR: 5,19 (IC 95%: 1, 99–13, 52)	Sin diferencia

HT: hormonoterapia; RE: receptores de estrógenos; RH: receptores hormonales; RT: radioterapia.

^a En más del 80% de las pacientes de ambos grupos.

^b Menos 3 pacientes.

^c Grupo de interés, comparador de HT sola vs. RT más HT.

^d Más del 90% de acuerdo con el análisis del estudio.

autores encontraron una diferencia significativa en la tasa de recaída axilar a 5 años (2,5% en el grupo de tamoxifeno y 0,5% en el grupo de tamoxifeno más RT, $p = 0,049$), pero no hallaron diferencias en cuanto a la recaída a distancia o la SG. En este estudio más del 80% de las participantes de ambos grupos tenían RH positivos. Un análisis planeado por subgrupos mostró que las 611 mujeres con tumores T1 y RH positivos, también tuvieron una disminución en la tasa de RL a 5 años con la adición de la RT al tamoxifeno (0,4% con tamoxifeno más RT vs. 5,9% con tamoxifeno solo; $p < 0,001$).

El Grupo Austriaco para el Estudio del Cáncer de Mama y Cáncer Colorrectal (ABCSG, Estudio 8A)²⁶, aleatorizó 869 mujeres de 50 años o más (salvo 3 participantes) con cáncer de mama temprano: tumor < = 3 cm, grado 1 o 2, ganglios negativos y RH positivos, a recibir hormonoterapia más RT, con o sin boost (414), u hormonoterapia sin RT (417). El desenlace primario fue la supervivencia libre de RL. Tras una mediana de seguimiento de 53,8 meses, se detectaron 21 recaídas locales: 19 en el grupo de no RT (5,1%) y 2 en el grupo de RT (0,4%) ($p = 0,0001$). Los investigadores no encontraron diferencias significativas en la tasa de metástasis a distancia o en la SG.

En el estudio CALGB 9343, Hughes et al.²⁷, aleatorizaron 636 pacientes con cáncer de mama en estadio I (T1N0M0), edad > = 70 años y receptores de estrógenos positivos o indeterminados, a recibir adyuvancia con tamoxifeno más RT (317) vs. tamoxifeno solo (319). El seguimiento a 10 años mostró que el 98% de las pacientes que recibieron tamoxifeno más RT vs. el 90% de las que recibieron tamoxifeno solo, se encontraban libres de recurrencia locorregional ($p < 0,001$). No

obstante, la adición de la RT no demostró un beneficio significativo en la SG, la SLED y la preservación de la mama. La SG a 10 años fue de 67 y 66% en los grupos de tamoxifeno más RT y tamoxifeno solo, respectivamente (HR: 0,95; $p = 0,64$).

El estudio británico BASO II²⁸ incluyó mujeres entre los 33 y 69 años, con cáncer de mama invasivo < = 2 cm, grado 1 o tipo especial de buen pronóstico (tubular, cribiforme, mucinoso, entre otros) y ganglios negativos. Las pacientes se aleatorizaron a recibir o no RT, con o sin tamoxifeno (diseño factorial de 2x2). En el análisis por intención a tratar los autores encontraron que la RL se redujo en aquellas pacientes que recibieron RT (HR: 0,37; $p < 0,001$) y tamoxifeno (HR: 0,33; $p < 0,004$). La mediana de seguimiento fue de 121 meses. El análisis de las participantes ingresadas en la aleatorización de 4 vías, mostró una RL anual de 1,9, 0,7 y 0,8%, para la CC sola, CC más RT y CC más tamoxifeno, respectivamente. Ninguna de las pacientes incluidas en el grupo que recibió RT más tamoxifeno presentó una RL. A 10 años, la comparación entre las mujeres (204) que recibieron tamoxifeno solo (106) vs. tamoxifeno más RT (98), resultó en un aumento significativo del riesgo de RL para el primer grupo ($p = 0,006$). La supervivencia específica por cáncer de mama en el total de las pacientes aleatorizadas (1.135) fue de 96%, y tanto el tamoxifeno como la RT no se asociaron con una mejoría significativa en la supervivencia.

Finalmente, en el estudio PRIME II, Kunkler et al.²⁹ aleatorizaron 1.326 pacientes con cáncer de mama temprano (T < = 3 cm y ganglios negativos), RH positivos, edad > = 65 años y que fueran a ser tratadas con hormonoterapia adyuvante,

a recibir RT postoperatoria (658) vs. no RT (668). A 5 años, los autores encontraron un aumento significativo en la tasa de RL en aquellas participantes que recibieron hormonoterapia sola vs. hormonoterapia más RT adyuvante: 4,1 y 1,3%, respectivamente ($p = 0,0002$), pero no hallaron beneficio en la supervivencia: tasa de SG de 93,9% para ambos grupos ($p = 0,34$).

¿Cuándo considerar la omisión de la radioterapia, a propósito de la pandemia actual?

CDIS

Se puede *considerar omitir* la RT en las pacientes con CDIS detectado por mamografía, con lesiones $< = 2,5$ cm, márgenes de resección $> = 2$ mm y grado nuclear bajo o intermedio. Es necesario tener precaución con la omisión de la RT en las pacientes jóvenes, ya que, aunque los estudios no excluyeron explícitamente a las pacientes < 40 años, la mediana de la edad fue de 51, 58 y 60 años, para los estudios de Wong, McCormick y Solin, respectivamente^{30,31}.

Carcinoma mamario invasivo

Se puede *considerar omitir* la RT en las pacientes con una edad $> = 65$ años, tumores $< = 3$ cm, márgenes y ganglios negativos, grado histológico 1 o 2, RH positivos, HER2 negativo y que vayan a recibir hormonoterapia adyuvante³⁰.

Situaciones especiales

Se puede *considerar retrasar* la RT (cuando no es posible omitirla) en las pacientes con CDIS, hasta por 12 semanas, y en las pacientes con carcinoma mamario invasivo, hasta por 8 a 12 semanas. Existe evidencia que señala que la RT puede posponerse hasta por 6 meses después de la cirugía, tras la finalización del régimen estándar de quimioterapia, sin detrimento del control local o la supervivencia. En estos casos se aconseja el inicio temprano de la hormonoterapia^{31,32}.

Discusión

El nuevo coronavirus ha puesto a prueba los sistemas de salud y la capacidad de los gobiernos para gestionar esta nueva y apremiante realidad. A nivel mundial, se observa una movilización del capital económico para aumentar las unidades de terapia intensiva y de atención de las pacientes con enfermedad respiratoria³³. Si se tiene en cuenta que en Estados Unidos el costo de la irradiación de toda la mama se calcula en US\$7.000 por paciente³⁴, y en Colombia en \$4–5 millones de pesos³⁵, se entiende porqué las indicaciones y los esquemas de tratamiento con RT son reconsiderados durante la pandemia actual³⁶. Con anterioridad, los autores del PRIME I, estudio que tuvo como objetivos principales evaluar la calidad de vida y la costo-efectividad de la omisión de la RT en las pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo, que recibieron CC y terapia hormonal adyuvante, habían planteado que la RT postoperatoria solo es rentable económicamente si produce un descenso absoluto de al menos un 5% en la tasa de recurrencia, en comparación con aquellas pacientes tratadas sin RT^{37,38}.

Teniendo en cuenta que el análisis de los estudios antes mencionados muestra cómo en las pacientes con CDIS y

cáncer de mama invasivo de bajo riesgo, la RT reduce el riesgo de desarrollar una RL sin mejorar la SG^{14–17,25–29}, algunos investigadores han cuestionado por qué los estudios de omisión de RT no han tenido un mayor impacto en la práctica clínica actual^{13,39}. Dentro de las posibles explicaciones se encuentran las siguientes: en primer lugar, es más probable que los médicos adopten un cambio en la práctica clínica que agregue un tratamiento, en lugar de uno que retire una conducta sin causar daño; dado que los resultados de los estudios de omisión de RT no proporcionan una terapia nueva, los médicos se inclinan por la ventaja en la disminución de la RL que ofrece esta modalidad de tratamiento, sin considerar los ahorros potenciales en tiempo, costo y efectos adversos que se pueden obtener con su omisión¹³. Segundo, no es infrecuente que las recaídas por cánceres de mama luminales sean tardías, por lo que algunos médicos podrían considerar necesario esperar un tiempo mayor para analizar de forma segura los resultados de estudios como el CALGB 9343 y del PRIME II³⁹. Finalmente, la omisión de la RT también puede tardar en generalizarse debido a factores económicos⁴⁰. Algunas investigaciones han mostrado cómo la retribución económica tras la adopción de una conducta terapéutica, puede conducir a su utilización inadecuada^{41,42}. Se espera que este último factor no sea el determinante fundamental para la administración de la RT en el cáncer de mama.

A pesar de lo anterior, es importante aclarar que los seguimientos a largo plazo de los estudios que evalúan el papel de la RT en el cáncer de mama, sí han demostrado una mejoría en la SG. Es decir, una reducción en la recurrencia sí tiene un impacto en la mortalidad, aunque este beneficio ocurre después del año 10⁴³. En CC, por ejemplo, por cada 4 recurrencias prevenidas a 10 años se evita una muerte por cáncer de mama a 15 años⁴⁴. En mastectomía, por cada 15 recurrencias prevenidas, se evita una muerte por cáncer de mama a 10 años, independientemente de la administración de la terapia sistémica⁴⁵. Solo el tiempo dirá si la RT en las pacientes con CDIS o cáncer de mama invasivo de bajo riesgo, ofrece alguna ventaja en supervivencia. No obstante, si se considera que la RT solo se omitiría en las pacientes > 65 años, es probable que en ellas el cáncer de mama juegue un papel menos determinante que las comorbilidades de base²⁷, y que una esperanza de vida menor a 5-10 años sea un criterio para considerar su omisión⁴⁶. En este grupo de pacientes, los estudios de omisión de la RT han mostrado que la mayoría de las muertes ($> 87\%$) ocurre por causas distintas al cáncer de mama^{27,29}.

Conclusiones

Con la evidencia médica actualmente disponible no es claro que exista un subgrupo de pacientes con CDIS o carcinoma mamario invasivo de bajo riesgo, que no se beneficie de la RT adyuvante. Tampoco se puede predecir con certeza si en un futuro va a existir una ventaja en SG, sobre todo si se consideran las características tumorales, la edad, las comorbilidades y la esperanza de vida de las pacientes. El manejo del cáncer de mama debe incluir, entre otros asuntos, un análisis crítico de los beneficios vs. los riesgos de recibir o no RT, ya que omitir esta modalidad de

tratamiento podría ser una opción válida en las pacientes seleccionadas, teniendo en cuenta el crítico momento que viven los sistemas de salud a propósito de la pandemia por el nuevo coronavirus. La regla debe ser la elección de conductas médicas basadas en la mejor evidencia científica, que individualicen cada caso y tengan en cuenta no solo los desenlaces clínicos tradicionales como la supervivencia, sino también los análisis de costo-efectividad y calidad de vida.

Limitaciones

Aunque esta revisión de tema incluye los estudios más importantes sobre la omisión de la RT en el manejo adyuvante del CDIS e invasivo de bajo riesgo, los criterios de selección empleados por las autoras podrían excluir investigaciones relevantes en curso, o documentos publicados en otros idiomas diferentes al inglés. En este documento tampoco se hace un análisis a profundidad de los diseños metodológicos y posibles sesgos de los estudios presentados, ni de la validez interna de los mismos.

Responsabilidades éticas

Las autoras declaran que han seguido todas las normas éticas para la publicación de artículos de revisión.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Collins LC, Laronga C, Wong JS. Carcinoma ductal de mama in situ: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. UpToDate. May 19, 2021 [Internet]. [consultado 20 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
- Barrio AV, Van Zee KJ. Ductal carcinoma in situ of the breast: controversies and current management. *Adv Surg*. 2019;53:21–35. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2019.04.002>.
- Fu F, Gilmore RC, Jacobs LK. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):725–45. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.03.007>.
- Dillon D, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editores. *Diseases of the Breast*. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2014.
- 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):21–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70266-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70266-7).
- Donker M, Litiere S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy 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):4054–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.5077>.
- 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):478–88. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr027>.
- Warnberg 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):3613–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2595>.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>.
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) Mcgale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
- Everett KAS, De Los Santos JF, Boggs DH. The evolving role of postmastectomy radiation therapy. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):801–17. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.03.010>.
- Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):60. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0796-x>.
- Giordano SH. Radiotherapy in older women with low-risk breast cancer: why did practice not change? *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1577–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.7007>.
- Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ, et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(2):343–50. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2813-6>.
- 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):3938–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60>.
- McCormick B. Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for «Good Risk» DCIS: 12-Year Report from NRG/RTOG 9804. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(5):1603. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.08.048>.
- 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):709–15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9029>.
- Van Zee KJ, Liberman L, Samli B, Tran KN, McCormick B, Petrek JA, et al. Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: The effect of age. *Cancer*. 1999;86(9):1757–67. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19991101\)86:9<1757::aid-cnrcr18>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19991101)86:9<1757::aid-cnrcr18>3.0.co;2-v).
- Vicini J, Kestin LL, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC, et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):296–306. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2.296>.
- Cronin PA, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Impact of age on risk of recurrence of ductal carcinoma in situ: outcomes of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30

- Years. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2816–24. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5249-5>.
21. Muhsen S, Barrio AV, Miller M, Olcese C, Patil S, Morrow M, et al. Outcomes for women with minimal-volume ductal carcinoma in situ completely excised at core biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(13):3888–95. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6043-8>.
 22. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 2016;34(33):4040–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.3573>.
 23. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The association of surgical Margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3811–21. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5446-2>.
 24. Van Zee KJ, Subhedhar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg* 2015;262(4):623–631. doi:<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001454>.
 25. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(10):963–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040595>.
 26. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(2):334–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.045>.
 27. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2615>.
 28. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(10):2294–302. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.031>.
 29. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266–73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5).
 30. Coles CE, Aristei C, Bliss J, Boersma L, Brunt AM, Chatterjee S, et al. International guidelines on radiation therapy for breast cancer during the COVID-19 pandemic. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(5):279–81. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006>.
 31. Braunstein LZ, Gillespie EF, Hong L, Xu A, Bakhoun SF, Cuaron J, et al. Breast radiation therapy under COVID-19 pandemic resource constraints—approaches to defer or shorten treatment from a comprehensive cancer center in the United States. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5(4):582–8. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.013>.
 32. Karlsson P, Cole BF, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, et al. International Breast Cancer Study Group. Timing of Radiation Therapy and Chemotherapy After Breast-Conserving Surgery for Node-Positive Breast Cancer: Long-Term Results From International Breast Cancer Study Group Trials VI and VII. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(2):273–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.2448>.
 33. El-Shakankery KH, Kefas J, Cruz SM. Caring for our cancer patients in the wake of COVID-19. *Br J Cancer*. 2020;123(1):3–4. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0843-5>.
 34. Ravdin PM, Siminoff IA, Harvey JA. Survey of breast cancer patients concerning their knowledge and expectations of adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):515–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.515>.
 35. Gamboa O, Buitrago LA, Lozano T. Costos directos de la atención del cáncer de mama en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2016;20(2):52–60.
 36. Vordermark D. Shift in indications for radiotherapy during the COVID-19 pandemic? A review of organ-specific cancer management recommendations from multidisciplinary and surgical expert groups. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):140. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01579-3>.
 37. Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W, van der Pol M, et al. A randomised controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial. *Health Technol Assess*. 2007;11(31):1–149 iii-iv. <https://doi.org/10.3310/hta1131>.
 38. Williams LJ, Kunkler IH, King CC, Jack W, van der Pol M. A randomised controlled trial of post-operative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk population. Quality of life at 5 years in the PRIME trial. *Health Technol Assess*. 2011;15(12):1–57. <https://doi.org/10.3310/hta15120> i-xi.
 39. Soulos PR, Yu JB, Roberts KB, Raldow AC, Herrin J, Long JB, et al. Assessing the impact of a cooperative group trial on breast cancer care in the medicare population. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1601–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4890>.
 40. Robinson JC. Blended payment methods in physician organizations under managed care. *JAMA*. 1999;282(13):1258–63. <https://doi.org/10.1001/jama.282.13.1258>.
 41. Shen J, Andersen R, Brook R, Kominski G, Albert PS, Wenger N. The effects of payment method on clinical decision-making: Physician responses to clinical scenarios. *Med Care*. 2004;42(3):297–302. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000114918.50088.1c>.
 42. Shahinian VB, Kuo YF, Gilbert SM. Reimbursement policy and androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1822–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0910784>.
 43. Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013;93(2):455–71. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.01.002>.
 44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
 45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
 46. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):60. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0796-x>.