



Dosis de radiación y esquemas de fraccionamiento en carcinoma ductal in situ no-bajo-riesgo de mama (BIG 3-07/TROG 07.01): Estudio fase 3 randomizado, factorial, abierto, multicéntrico

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01246-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01246-6)

Comentario: Dra. Camila Cifuentes Cuevas, Residente Oncología y Radioterapia Universidad de Chile.

El Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) es cada vez más diagnosticado y tratado, dado la amplia implementación del screening mamográfico. Este aumento en el diagnóstico precoz no se ha reflejado en la cantidad y calidad de evidencia respecto a su tratamiento. La irradiación a mama completa (WBI, por sus siglas en inglés) posterior a cirugía conservadora en CDIS reduce la recurrencia local, de las cuales la mitad corresponde a recurrencia de cáncer de mama invasor (CMI) con riesgo potencial de diseminación metastásica. Esta evidencia es en base a estudios de WBI convencional de 50 Gy, sin boost. Sin embargo, se han reportado tasas de recurrencia a 10 años en algunos subgrupos de pacientes de alto riesgo de hasta 20%. En CMI hay evidencia de que un boost a lecho secuencial a WBI mejora el control local, pero en caso de CDIS no hay evidencia randomizada similar que apoye esos resultados y la evidencia retrospectiva muestra resultados variables. En este contexto el estudio BIG3-07/TROG 07.01 pretende aclarar dos aspectos del tratamiento del CDIS, la indicación de boost a lecho tumoral y el uso de hipofraccionamiento moderado en WBI.

Es un estudio fase 3, internacional, multicéntrico, randomizado. Se incluyeron pacientes con CDIS de no-bajo-riesgo, unilateral, tratadas con cirugía conservadora de mama con al menos 1 mm de margen de resección libre de tumor, sin etapificación axilar mandatoria. Debían tener al menos 1 factor de aumento de riesgo de recurrencia local (FR: <50 años, presentación sintomática, tumor palpable, tamaño ≥ 15 mm, multifocalidad, grado nuclear intermedio o alto, necrosis central, histología comedo, margen de resección <10 mm) o una combinación de ellos. Se randomizaron las pacientes para recibir WBI convencional o WBI hipofraccionada y con boost o sin boost, fueron estratificadas por edad, indicación de terapia endocrina y centro.

La radioterapia (RT) fue entregada en las 12 primeras semanas posterior a la última cirugía (en caso de reintervención). Se usaron haces tangenciales de 4-18 MV con cuñas o subcampos para optimizar la homogeneidad de dosis. En RT de mama izquierda se excluyó el corazón de la región de dosis alta. El uso de bolus e irradiación nodal no estaba permitida. La rama de RT convencional recibió 50 Gy en 25 fracciones por 5 semanas. La rama de hipofraccionamiento recibió 42.5 Gy en 16 fracciones en 3-5 semanas.



En caso de boost el volumen correspondía al lecho más un margen de 10 mm, para los campos una expansión de 5-10 mm y recibió una dosis de 16 Gy en 8 fracciones en 1.5 semanas.

El endpoint primario era el tiempo hasta recurrencia local, los endpoints secundarios fueron tiempo hasta recurrencia de enfermedad, supervivencia global (SG), toxicidad de tratamiento, cosmesis y calidad de vida. El estudio fue diseñado para detectar una diferencia de 3% a 5 años en tasa libre de recurrencia local, con potencia de 90% y 5% de error α (two-sided).

1608 pacientes fueron randomizadas, de las cuales 805 se asignaron a la rama de no-boost y 803 a la rama de boost. 831 pacientes recibieron WBI convencional y 777 recibieron WBI hipofraccionada, con una mediana de seguimiento de 6.6 años. Hubo <5% de cruce en las ramas de tratamiento.

La tasa libre de recurrencia local a 5 años fue de 92.7% en la rama no-boost y 97.1% en la rama boost (HR 0.47, IC 95% 0.31-0.72, $p > 0.001$). Las recurrencias de CMI fueron de 44% y 45% en los grupos no-boost y boost respectivamente. No hubo diferencia significativa en tasa libre de recurrencia local a 5 años en la rama de RT convencional e hipofraccionada (94.4% vs 93.7% respectivamente, $p = 0.85$). Dentro del análisis multivariado se evidenció que el tamaño tumoral y el no recibir boost a lecho eran factores de riesgo independientes para recurrencia local. La tasa libre de recurrencia de enfermedad a 5 años fue mejor en el grupo que recibió boost sobre el grupo no-boost (93.7% vs 89.6%, HR 0.63, IC 95% 0.46-0.87, $p = 0.0042$). Sin diferencias en la tasa libre de recurrencia de enfermedad a 5 años en RT convencional (91%) e hipofraccionada (92.4%; $p = 0.46$). SG en rama de boost 99% y rama no-boost 98.2% ($p = 0.47$). Respecto a toxicidad la rama boost reportó diferencia significativa en dolor mamario e induración G2+, respecto a la rama no-boost (10% vs 14%, $p = 0.003$ y 6% vs 14%, $p < 0.001$, respectivamente). El beneficio absoluto en tasa de recurrencia local fue de 4.4% a 5 años administrando un boost al lecho tumoral, estos resultados son similares a los observados en un estudio randomizado con seguimiento a 20 años que evaluó el boost a lecho en CMI y similar a un estudio retrospectivo con estimación de efecto a 15 años de pacientes con CDIS.

Si bien la SG de pacientes con CDIS supera el 97% a 5 años, el control local es fundamental en la terapia conservadora de mama, pues disminuye el riesgo asociado de mortalidad que conlleva la recurrencia principalmente de CMI, además evita toxicidades asociadas a tratamientos más intensivos y disminuye el riesgo de ser sometida a una mastectomía total, con todas las repercusiones psicosociales que conlleva.

En conclusión, los resultados de este estudio respaldan la administración de un boost a lecho en pacientes con CDIS no-bajo-riesgo, para optimizar el control local y la adopción del uso de hipofraccionamiento moderado en la práctica clínica sin diferencias con la RT convencional, tanto en resultados oncológicos como en toxicidad.