



ARTÍCULO ESPECIAL

¿Se puede optimizar el tratamiento adyuvante en cáncer de mama de bajo riesgo?



Amanda Flaquer^{a,*}, Andere Frias^b y Jon Cacicedo^b

^a Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Alava, Vitoria-Gasteiz, España

^b Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

Recibido el 1 de marzo de 2023; aceptado el 17 de abril de 2023

Disponible en Internet el 16 de mayo de 2023

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama
estadio temprano;
Radioterapia;
Terapia endocrina;
Irradiación parcial de
mama

Resumen En oncología, cada vez más buscamos la personalización del tratamiento en cáncer de mama bajo la premisa del «menos es más», actualmente hay un creciente interés en identificar un subconjunto de pacientes con cáncer de mama en etapa inicial en los que el bajo riesgo de recidiva nos permita optimizar el tratamiento adyuvante. La radioterapia en cáncer de mama ha demostrado beneficio en todos los estadios y en todos los grupos de edad, con mínima morbilidad y excelente tolerancia. El tratamiento con radioterapia (RT) ha evolucionado, se ha reducido el volumen de tratamiento en subgrupos de bajo riesgo (irradiación parcial de mama) y los tratamientos hipofraccionados, estándares al día de hoy, han demostrado tasas de control de enfermedad equiparables a las previas con una clara mejoría en la calidad de vida de las pacientes. La terapia endocrina (TE) en cáncer de mama impacta en la recidiva local y a distancia en la mortalidad específica por cáncer de mama y en la supervivencia global, pero asocia efectos secundarios significativos a corto, medio y largo plazo y son muchas las mujeres que tienen dificultades para tolerar este tratamiento. En esta revisión, intentamos dar respuesta a preguntas como: ¿es la omisión de la RT una opción?, ¿y omitir la TE?, ¿en qué perfil de pacientes podemos plantearnos optimizar el tratamiento adyuvante?

© 2023 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Early-stage breast
cancer;
Radiotherapy;
Endocrine therapy;
Partial breast
irradiation

Can adjuvant treatment be optimized in low-risk breast cancer?

Abstract In Oncology, we increasingly looking for the personalization of breast cancer treatment under the premise of “less is more”, there is currently a growing interest in identifying a subset of patients with early-stage breast cancer in whom the low risk of recurrence allows us to optimize adjuvant treatment. Radiotherapy in breast cancer has shown benefits at all stages and in all age groups, with minimal morbidity and excellent tolerance. Radiotherapy treatment has evolved, the volume of treatment has been reduced in low-risk subgroups (partial breast irradiation) and hypofractionated treatments, standard today, have demonstrated disease control rates comparable to previous ones with a clear improvement in the

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: amandafg@yahoo.es (A. Flaquer).

quality of life of the patients. Endocrine therapy (ET) in breast cancer impacts local and distant recurrence, breast cancer-specific mortality and overall survival, but it associates significant side effects in the short, medium and long term and there are many women who have difficulty to tolerating this treatment. In this review, we try to answer questions such as: Is the omission of radiotherapy an option? And the omission of ET? In which patient profile can we consider optimizing adjuvant treatment?

© 2023 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los 3 pilares del tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama en estadios iniciales son la cirugía conservadora, radioterapia (RT) y, en aquellos tumores con receptores hormonales positivos, la terapia endocrina (TE).

La radioterapia adyuvante en cáncer de mama ha demostrado reducir el riesgo de recidiva (locoregional y a distancia) y mejorar la supervivencia de estas pacientes¹.

Actualmente, con el objetivo de minimizar el impacto negativo de los tratamientos adyuvantes, hay un creciente interés en identificar un subgrupo de pacientes con cáncer de mama en etapa inicial en los que omitir la radioterapia u omitir el tratamiento hormonal pueda ser una opción segura.

Los primeros ensayos se basan en características clínicas y patológicas y otros más modernos incorporan los subtipos moleculares y las plataformas genómicas para seleccionar adecuadamente a las pacientes, administrándose en todos ellos tratamiento endocrino adyuvante durante 5 años.

La TE adyuvante ha demostrado su beneficio en el cáncer de mama sensible a hormonas² y su administración durante un mínimo de 5 años, tras la cirugía de mama, es estándar en estos casos. Sin embargo, este tratamiento diario, durante al menos 5 años, tiene efectos secundarios a tener en cuenta y muchas pacientes presentan mala tolerancia al mismo, lo que puede llevar al incumplimiento de la terapia.

El interés radica ahora en conocer si el tratamiento con RT adyuvante actualmente puede ser más tolerable que 5 años de terapia endocrina y no comprometer los resultados oncológicos en este perfil de pacientes con enfermedad de bajo riesgo.

En este artículo revisamos las posibles opciones de tratamiento adyuvante en este subgrupo de pacientes de bajo riesgo, la omisión de la radioterapia, la irradiación parcial de la mama y la omisión de la terapia endocrina.

¿Es una opción omitir la radioterapia en cáncer de mama de bajo riesgo?

El riesgo absoluto de recurrencia local tras cirugía conservadora de la mama varía según características clínico-patológicas y según la biología del tumor. Así, aquellas pacientes con un riesgo inicial de recidiva más alto tras cirugía conservadora de mama son las que más se benefician de la radioterapia adyuvante, en comparación con aquellas que presentan un menor riesgo^{1,3}.

La idea de que este perfil de mujeres con cáncer de mama favorable pueda tener un bajo riesgo de recidiva

recibiendo solo terapia endocrina adyuvante tras la cirugía conservadora, dio lugar a algunos estudios que proponían omitir el tratamiento de radioterapia en favor del tratamiento hormonal. Pero los datos publicados en los últimos años alertan que la omisión de la RT adyuvante en estas pacientes puede aumentar el riesgo de muerte⁴ y asocia peor supervivencia global^{5,6}.

Dos ensayos randomizados utilizaron la edad como criterio para omitir el tratamiento con radioterapia. En el CALGB 9343⁷, 636 mujeres de 70 años o más con cáncer de mama cT1N0, receptor de estrógeno (RE) positivo, se aleatorizaron a tratamiento adyuvante con tamoxifeno (TAM) solo o TAM (20 mg diarios, durante 5 años) con radioterapia (45 Gy en 25 fracciones + boost 14 Gy en 8 fracciones). Con una mediana de seguimiento de 12,6 años, la tasa de recidiva loco-regional a 10 años fue del 2% en el brazo de TAM + RT y de 10% en el brazo de TAM solo ($p < 0,001$). No hubo diferencias en supervivencia global (SG), 67% frente a 66%.

En el estudio PRIME-II^{8,9}, 1.326 mujeres de 65 años o más con cáncer de mama de bajo riesgo (RH positivos, hasta 3 cm, ganglios negativos y márgenes negativos tras cirugía conservadora) se aleatorizaron a recibir terapia endocrina con o sin RT adyuvante (40–50 Gy en mama y boost en lecho quirúrgico). Los resultados a 10 años de seguimiento son rotundos, siendo el control local en las pacientes que reciben RT significativamente mejor en todos los grupos de edad (tasa de recidiva local 9,8% sin RT frente a 0,9% con RT) ($p = 0,0008$) y en aquellos con baja expresión de receptores hormonales el beneficio es incluso mayor. Las tasas de metástasis a distancia y cáncer de mama contralateral fueron similares en ambos brazos. Concluyen que la irradiación se podría omitir en este subgrupo de mujeres, siempre que reciban 5 años de terapia endocrina adyuvante, pero ellos mismos advierten que la aplicabilidad de estos resultados en la práctica clínica dependerá del equilibrio riesgo/beneficio del tratamiento con radioterapia, en comparación con la terapia endocrina, y reconocen que no se han registrado los datos de morbilidad de la RT ni datos de la adherencia al tratamiento endocrino.

Ensayos más modernos tienen en cuenta el subtipo de tumor a la hora de plantear omitir la RT. El ensayo canadiense LUMINA¹⁰ es un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, donde 501 mujeres ≥ 55 años (grado 1–2, T1N0, márgenes libres) subtipo Luminal A (RE 1%, RP > 20%, HER2 negativo y Ki 67 13,25%) se tratan con cirugía conservadora y terapia endocrina adyuvante sin RT. En sus resultados preliminares la recidiva local a los 5 años fue del 2,3%. Aún no queda claro como variarán las tasas de

recurrencia según subgrupos (tamaño tumoral, edad de la paciente, etc.) y aún el seguimiento es corto.

Más allá de los subtipos moleculares, las firmas genéticas basadas en perfiles multigénicos que se utilizan como marcadores pronósticos y predictivos de la recurrencia del cáncer de mama están siendo incorporadas en ensayos clínicos.

De esta forma, Sjöström et al.¹¹ han desarrollado la primera firma molecular de 16 genes, POLAR (Perfil para la Omisión de la Radioterapia Adyuvante) para predecir la probabilidad de recidiva locorregional y la probaron en diferentes cohortes de pacientes de 2 ensayos aleatorizados, el SweBCG91-RT¹² y el del Princess Margaret¹³, los resultados tienen poca potencia por el pequeño número de pacientes y porque eran pacientes tratados en la década de los 90 donde se realizaba más linfadenectomía axilar (más sensible para identificar ganglios con baja carga tumoral) y podemos esperar que el riesgo de recidiva locorregional sea más bajo en cohortes de pacientes actuales.

Concluyeron que POLAR tiene el potencial de identificar pacientes cuya enfermedad es de bajo riesgo de recidiva local y quizás la RT adyuvante no aporte beneficio. Sin embargo, la utilidad clínica final debe estudiarse en ensayos clínicos prospectivos que actualmente se están planificando.

Asimismo, se están evaluando en ensayos clínicos en marcha diferentes firmas genéticas desarrolladas para pronosticar metástasis a distancia (tabla 1), cuyos resultados ayudaran a optimizar la selección de las pacientes que pueden no beneficiarse de un tratamiento adyuvante concreto¹⁴.

La opción de omitir la RT adyuvante en el carcinoma intraductal de mama no lo trataremos en esta revisión debido a la extensión del tema, que bien merecería un capítulo independiente.

Hipofraccionamiento e irradiación parcial de mama

Tras los resultados de CALGB 9343 y PRIME II, mostrando bajas tasas absolutas de recidiva y supervivencia equivalente en mujeres mayores con cáncer de mama de bajo riesgo que reciben terapia endocrina, parece razonable respaldar la omisión del tratamiento RT en estas pacientes en busca de disminuir la morbilidad que asocia. Sin embargo, la planificación, los esquemas de fraccionamiento y las técnicas de radioterapia han mejorado considerablemente desde la publicación de estos primeros ensayos y las estimaciones de riesgo reportadas en los estudios clásicos no son extrapolables a los tratamientos actuales.

Estos avances consiguen que las dosis de irradiación a los órganos sanos adyacentes (órganos en riesgo: OAR) pueden reducirse y los nuevos esquemas de fraccionamiento ofrecen ventajas radiobiológicas en términos del impacto de la RT.

No olvidemos que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama reciben radioterapia y/o tratamientos sistémicos que pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardiovascular, de esta forma es importante buscar un enfoque multidisciplinar para desarrollar estrategias que identifiquen y ayuden a prevenir la cardiotoxicidad asociada a estos tratamientos.

Utilizando los esquemas de tratamiento RT actuales (de 5 a 15 sesiones), no existe un mayor riesgo de cardiopatía isquémica ni de muerte por causas cardíacas atribuible al tratamiento¹⁵. Y son estas pacientes mayores con cáncer de mama en estadios iniciales favorables las candidatas a tratamiento RT en 5 fracciones o irradiación parcial de la mama (IPM).

La IPM ha sido desarrollada como técnica ideal para el tratamiento en los estadios tempranos de la enfermedad, no

Tabla 1 Ensayos clínicos firmas genéticas

Estudio	Inclusión	Método	Objetivo	País	N estimada
Randomizados					
DEBRA NCT04852887	50-70 años, pT1N0, RH+, HER2-, Oncotype ≤ 18	Randomización: terapia endocrina +/- RT	Recidiva local a 5 años	EE. UU.	1.670
EXPERT NCT02889874	≥50 años, pT1N0, RH+, HER2-, Prosigna (PAM50) Bajo	Randomización: terapia endocrina +/- RT	Recidiva local a 10 años	Australia /Nueva Zelanda	1.167
NATURAL NCT03646955	≥60 AÑOS, T ≤ 20 mm, G1-2, HER2-, RH+	Randomización: IPM Vs NO RT	Recidiva local a 10 años	Dinamarca	926
Prospectivos, no-randomizados					
PRECISIÓN NCT02653755	50-75 años, pT1N0, RH+, HER2-, G1-2, Prosigna (PAM50) Bajo	Solo terapia endocrina (NO RT)	Recidiva locorregional a 5 años	EE. UU.	672
IDEA NCT02400190	50-69 años, pT1N0, RH+, HER2-, Oncotype ≤ 18	Solo terapia endocrina (NO RT)	Recidiva locorregional a 5 años	EE. UU.	202

solo por reducir el tiempo de tratamiento de 1 a 15 días, sino por reducir la exposición a la radiación de órganos de riesgo como la piel, el corazón y de forma sustancial al pulmón, consiguiendo además mejor cosmesis^{16,17}.

Con la tendencia actual a la desescalada y optimización del tratamiento local, en términos de minimizar efectos secundarios y radicalidad en los tratamientos locales, en función de los factores de riesgo del tumor, del paciente y situación funcional del mismo, se han desarrollado diferentes técnicas de IPM.

Además de las técnicas establecidas como la braquiterapia intersticial multicatéter (IMB), braquiterapia intracavitaria (ICB), radioterapia intraoperatoria (RIO), IMRT y RT3D, existen otras como el implante de semillas permanentes (tratamiento en acto único para pacientes residentes a larga distancia del centro hospitalario) y la protonterapia¹⁸.

Basándonos en los resultados de 3 metaanálisis^{19–21} publicados entre 2015 y 2017, los pacientes que recibieron IPM tenían una tasa de recurrencia local más alta, los análisis de subgrupos sugirieron que esto podría estar relacionado con la técnica de tratamiento empleada, así la RIO tuvo un riesgo significativamente mayor de recurrencia del tumor de mama ipsilateral en comparación con la irradiación completa de la mama (ICM), aunque la mortalidad global no difirió significativamente.

Como se recoge en la [tabla 2](#) son varios los ensayos clínicos randomizados que han demostrado excelentes

resultados en cuanto al control local comparando IPM frente a ICM^{22–28}.

El ensayo clínico randomizado Fase 3 de la GEC-ESTRO publicado recientemente²⁹ evalúa la IPM con IMB tras cirugía conservadora comparando con ICM, concluyendo tras 10 años de seguimiento no solo no inferioridad de esta técnica de IPM en cuanto a control local de la enfermedad y escasa toxicidad, sino la tasa de recurrencia local más baja, siendo además la técnica con la dosis de dispersión menor.

Comparando tasas de recurrencia local de la IPM intraoperatoria en el estudio ELIOT³⁰ con ICM a 10 años, observamos que son significativamente mayores, debido probablemente a una selección de pacientes subóptima y fallo en la cobertura de dosis en lecho quirúrgico con márgenes adecuados. Los resultados del estudio TARGIT³¹ también muestran un discreto aumento de las recidivas locales sin llegar a la significación estadística. En otro capítulo de esta monografía se comenta con mayor amplitud los resultados de la irradiación intraoperatoria³².

Siguiendo con la premisa de administrar la menor dosis en pacientes con tumores en estadios iniciales y con probabilidad de larga supervivencia, la IPM es la mejor elección siendo la IMB la que ofrece unos resultados con un mayor seguimiento, la IMRT y la RT3D las que pueden ofrecerse en todos los centros y la RIO la más cómoda para la paciente.

Existen guías publicadas para la selección de pacientes^{33–36}. Aunque algunos criterios varían, son

Tabla 2 Ensayos clínicos IPM

Estudios	Técnica y dosis	Nº pacientes	Tiempo seguimiento	Recurrencia ipsilateral (IC 95%)
NIO, HÚNGARO	ICM (50 Gy 25 fx) IPM: - IMB (36,4 Gy 7 fx) - Electrones (50 Gy 25 fx)	258	10 años	WBRT: 5,1% IPM: 5,9% No inferior
BARCELONA	ICM(48 Gy 25 fx) IPM: - RT3D (37,5 Gy 10 fx bid)	102	5 años	WBRT: 1,0% IPM: 2,0%
FLORENCE	ICM (50 Gy 25 fx + 10 Gy Boost) IPM: - IMRT (30 Gy 5 fx)	520	5 años	WBRT: 1,8% IPM: 2,5% P = .70 No inferior
UK IMPORT LOW	ICM: - (40 Gy 15 fx) - (36 Gy 15 fx c + BI hasta 40 Gy) IPM: - RT3D (40 Gy 15fx)	2.018	6 años	WBRT: 1,1% 0,2% IPM: 0,5% No inferior
RAPID-CANADIAN	ICM (42,5–50 Gy 16/25 fx + 10 Gy Boost) IPM: - RT3D 38 Gy 10 fx bid	2.135	8 años	WBRT: 2,8% IPM: 3% No inferior
NSABP-B39/RTOG 0413	ICM (50 Gy 25/28 fx + 10 /16 Gy Boost) IPM: - IMB/ICB 34 Gy 10 fx bid - RT3D 38,5 Gy 10 fx bid	4.216	10,2 años	WBRT: 3,9% IPM: 4,6% No inferior
GEC-ESTRO	ICM (50 Gy 25fx + 10 Gy Boost) IPM: - IMB 30,1 Gy 7 fx - IMB 32 Gy 8 fx - PDR 50 Gy 5 días	1.328	10,36 años	WBRT: 1,58% PBI: 3,51% No inferior

candidatas por consenso las pacientes de más de 50 años, tumores < 2 cm, axila negativa y márgenes negativos. De la misma manera hay consenso en descartar para IPM pacientes con tratamiento sistémico previo neoadyuvante y tumores multifocales, así como la edad temprana y subgrupos de alto riesgo (TN) en los que hay mayor riesgo de recidiva local.

¿Es una opción omitir el tratamiento hormonal en cáncer de mama?

Aunque en guías como la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) se contempla la opción de omitir el tratamiento RT en grupos de mujeres mayores (70 años o más) con cánceres de mama sensibles a hormonas en estadios tempranos, en favor de realizar únicamente terapia endocrina, es importante incidir en que el tratamiento hormonal asocia efectos secundarios significativos a corto, medio y largo plazo y son muchas las mujeres que tienen dificultades para tolerar este tratamiento. Un análisis de 26 estudios revela que, de promedio, solo el 66% de las pacientes cumplen la terapia hormonal los 5 años³⁷.

El metaanálisis EBCTCG³⁸, donde se recoge datos de 20 ensayos sobre cáncer de mama en estadios tempranos, refleja que aunque el tamoxifeno impacta en la recidiva local y a distancia, en la mortalidad específica por cáncer de mama y en la supervivencia global, este beneficio absoluto de la terapia endocrina es mayor en pacientes con enfermedad de alto riesgo comparándolas con aquellas de bajo riesgo.

Los inhibidores de aromataza (IA) han demostrado reducir las tasas de recidivas y de supervivencia libre de enfermedad en comparación con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas^{39,40}. Pero es en estas mujeres mayores con comorbilidades y/o expectativas de vida limitada donde debe sopesarse el beneficio de la terapia endocrina frente al riesgo de efectos adversos, por esto debemos esforzarnos en seleccionar este subgrupo de mujeres con cáncer de mama en las que los efectos secundarios no compensen el beneficio de la TE.

Tanto es así que actualmente las guías de la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA)/ Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) respaldan la omisión de la terapia endocrina en mujeres mayores con enfermedad de muy bajo riesgo y/o esperanza de vida corta⁴¹.

Resultados de ensayos aleatorizados antiguos (NSABP B21 y BASOII) nos demuestran que puede haber un grupo de mujeres con cáncer de mama que pueden tratarse de forma segura con monoterapia adyuvante con radioterapia, sin comprometer la recidiva a distancia ni la supervivencia^{42,43}.

Pero hay datos más modernos que apoyan esto. Tringale, K.R, et al., en un estudio retrospectivo de 888 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano tratadas con radioterapia adyuvante sola, o terapia endocrina sola o ambas o ninguna, concluyeron que las mujeres que recibieron RT o terapia endocrina sola tenían una tasa de recidiva local a 5 años similar y en ambos casos la monoterapia superaba a la ausencia de adyuvancia en control local⁴⁴.

Recientemente se ha publicado un análisis de la base de datos SEER (*Surveillance, epidemiology and end results*) de

13.321 mujeres de 66 años o más con cáncer de mama estadio I, RH+ que recibieron tratamiento adyuvante (RT + TE, TE solo, RT solo o ninguna de las 2). Encontraron mayor riesgo de segundos cánceres de mama en los grupos de HT sola o en aquellas pacientes que no recibieron adyuvancia⁴⁵.

Un punto débil en este estudio es la falta de datos sobre la adherencia de las pacientes a la terapia hormonal y que esta tasa más alta de segundos cánceres de mama se deba a esta falta de cumplimiento del tratamiento.

La falta de cumplimiento del tratamiento hormonal es una realidad (la adherencia a esta terapia es de 30 a 50% a los 3-5 años), y que este asocia toxicidad a tener en cuenta también, mientras que la adherencia al tratamiento con RT no supone un problema y la toxicidad asociada al mismo es reducida, por lo que un curso corto de RT adyuvante en monoterapia versus tratamiento hormonal es una estrategia que merece la pena ser estudiada⁴⁶.

Adyuvancia en cáncer de mama temprano: radioterapia vs. terapia en docrina

Encontramos 2 ensayos en marcha que intentan dar respuesta a si existe algún subgrupo de pacientes con cáncer de mama favorable que pueda beneficiarse de no recibir el tratamiento adyuvante estándar y recibir solo RT o solo TE.

El ensayo EUROPA-NCT04134598⁴⁷ es un estudio randomizado diseñado para comparar el tratamiento adyuvante con radioterapia (irradiación parcial) o con terapia hormonal en pacientes mayores (≥ 70 años) con cáncer de mama favorable (luminal A, HER2 negativos, RH positivos).

Se aleatoriza a las pacientes a recibir IPM solo vs. terapia hormonal sola y plantean la hipótesis de que las pacientes tratadas con un curso corto de radioterapia tendrán un control local no inferior y una mejor calidad de vida, pudiendo evitar la toxicidad a largo plazo de la terapia hormonal.

El ensayo canadiense REaCT-NCT04921137 también investiga la posibilidad de omitir el tratamiento hormonal en este perfil de pacientes de bajo riesgo. Las pacientes se aleatorizarán a recibir 5 años de terapia endocrina vs. no recibir tratamiento hormonal. Se evaluarán los eventos adversos/toxicidad y la calidad de vida de las pacientes.

Estos ensayos en marcha nos ayudarán a identificar como podemos adaptar mejor las estrategias adyuvantes en estos pacientes.

Conclusiones

Los avances de los últimos años en tratamiento local y sistémico tras cirugía conservadora de mama han conseguido disminuir la tasa de recidivas locales en estas pacientes.

Particularmente en el grupo de pacientes de bajo riesgo, la radioterapia adyuvante disminuye considerablemente el riesgo de recidiva local/regional tras cirugía conservadora lo que implica evitar nuevas cirugías, nuevos tratamientos y sobre todo reduce la carga emocional que implica volver a enfrentarse de cara al cáncer.

Además, los datos de ensayos aleatorizados y prospectivos que hemos ido resumiendo demuestran que la

RT sola en este grupo de pacientes debe ser una opción a tener en cuenta, puesto que consigue tasas favorables de control local, metástasis a distancia y supervivencia global. Importantes los avances en las técnicas y el uso de esquemas hipofraccionados que junto a la IPM han mejorado la calidad de vida de las pacientes, siendo una opción de tratamiento muy bien aceptada.

En la era de las firmas génicas que permiten recomendaciones de tratamiento más preciso para la quimioterapia sistémica y el tratamiento endocrino, el desarrollo de una firma genómica predictiva y pronóstica para el beneficio de la RT tiene el potencial de afinar aún más las recomendaciones de tratamiento.

Finalmente, es probable que los ensayos en curso identifiquen a los pacientes con pronóstico más favorable y nos permitan identificar de forma adecuada la terapia adyuvante más óptima para ellos.

Financiación

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

Responsabilidades éticas

El presente trabajo no incluye experimentación con seres humanos ni animales. El presente trabajo no se ha realizado con pacientes ni voluntarios, con lo que no se ha requerido consentimiento informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, 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 randomized trials, *Lancet*, **378**, 2011, 1707–1716.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;365:1687–717.
3. Horton JK, Jagi R, Woodward WA, Ho A. Breast cancer biology: clinical implications for breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2018;100:23–37.
4. Bazan JG, Jhawar SR, Stover D, Park KU, Beyer S, Healy E, et al. De-escalation of radiation therapy in patients with stage I, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer*. 2021;7:33.
5. San-Gang Wu, Li Feng-Yan, Wang Jun, et al. Omission of adjuvant radiotherapy following breast-conserving surgery for elderly women with early-stage pure mucinous breast carcinoma. *Radiat Oncol*. 2019;14:190.
6. Haque W, Verma V, Hsiao K-Y, Hatch S, Arentz C, Szeja S, et al. Omission of radiation therapy following breast conservation in older (≥ 70 years) women with T1–2N0 triple-negative breast cancer. *Breast J*. 2019;25:1126–33.
7. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, Mc Cormick 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.
8. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:266–73.
9. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron D, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:585–94.
10. T. Whelan, S. Smith, T. Nielsen, S. Parpia, A.W. Fyles and A. Bane, LUMINA: a prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC), *J Clin Oncol*, **40**, 2022, LBA501-LBA 501
11. Sjöström M, Fyles A, Liu F, Mccready D, Shi W, Rey-Mcintyre K, et al. Development and validation of a genomic profile for the omission of local adjuvant radiation in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1533–40.
12. Malmström P, Holmberg L, Anderson H, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: A randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer*. 2003;39:1690–7.
13. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, 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;351:963–70.
14. Montagna G, Morrow M. Breast-conserving surgery without radiation therapy for invasive cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(2):112–9.
15. A. Díaz-Gavela, L. Figueiras-Graillet, A.L. Montero, J. Salas Segura, R. Ciérvide, E. del Cerro Peñalver, et al. Breast radiotherapy-related cardiotoxicity. When, how, why, *Risk Prev Control Strateg Cancer*, **13**, 2021, 1712.
16. Lettmaier S, Kreppner S, Lotter M, et al. Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. *Radiat Oncol*. 2011;100:189–94.
17. N. Hoekstra, E. Fleury, T.R. Merino Lara, P. van der Baan, A. Bahnerth, G. Struik, et al. Long-term risks of secondary cancer for various whole and partial breast irradiation techniques, *Radiat Oncol*, **128**, 2018, 428–433.
18. Galland-Girodet S, Pashtan I, MacDonald SM, Ancukiewicz M, Hirschel AE, Kachnical LA. et al. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:493–500.
19. Marta GN, Macedo CR, Carvalho Hde A, Hanna SA, da Silva JL, Riera R. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiat Oncol*. 2015;114:42–9.
20. Liu G, Dong Z, Huang B, Liu Y, Tang Y, Li Q, et al. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation: a meta-analysis of published randomized studies. *Oncotarget*. 2017;8(35): 59581–91.
21. Zhang L, Zhou Z, Mei X, Yang Z. Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy in early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;94(27):e1143. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001143>.
22. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomized, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019;394:2155–64.

23. T.J. Whelan, J.A. Julian, T.S. Berrang, Do-Hoon Kim, I. Germain, A.M. Nichol, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomized controlled trial. *Lancet*, **394**, 2019, 2165–2172.
24. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013;108:197–202.
25. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:229–38.
26. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:1051–7.
27. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomized controlled trial. *Eur J Cancer*. 2015;51:451–63.
28. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomized, controlled, phase 3, noninferiority trial. *Lancet*. 2017;390:1048–60.
29. Strnad V, Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase, et H, et al. Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023;24(3):262–72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00018-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00018-9).
30. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomized, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:597–608.
31. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-a randomized clinical trial. *BMJ*. 2020;370, m2836.
32. Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, Budach MD, Piroth W, Baumann R, et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlenther Onkol*. 2020;196:749–63.
33. C. Shah, F. Vicini, S.F. Shaitelman, J. Hepel, M. Keisch, D. Arthur, et al., The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation, *Brachytherapy*, **17**, 2018, 154–170.
34. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7:73–9.
35. American Society of Breast Surgeons. Consensus statement for accelerated partial breast irradiation [consultado 5 May 2020]. Disponible en: <https://breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Statement-for-Accelerated-Partial-Breast-Irradiation.pdf>.
36. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010;94:264–73.
37. Yussof I, Tahir NAM, Hatah E, Shah NM. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. *Breast*. 2022;62:22–35.
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;365:1687–717.
39. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1135–41.
40. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1–98. *J Clin Oncol*. 2007;25:486–92.
41. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: A joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol*. 2021;22:e327–40.
42. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20:4141–9.
43. Blamey R, Bates T, Chetty U, Duffy S, Ellis I, 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;49:2294–302.
44. Tringale KR, Berger ER, Sevilimedu V, Wen HY, Gillespie EF, Mueller BA, et al. Breast conservation among older patients with early-stage breast cancer: Locoregional recurrence following adjuvant radiation or hormonal therapy. *Cancer*. 2021;127:1749–57.
45. Gerber NK, Shao H, Chadha M, Deb P, Gold HT. Radiation without endocrine therapy in older women with stage I estrogen-receptor-positive breast cancer is not associated with a higher risk of second breast cancer events. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;112:40–51.
46. Mcduff S, Blitza R. Optimizing adjuvant treatment recommendations for older women with biologically favorable breast cancer: Short-course radiation or long-course endocrine therapy? *Curr Oncol*. 2023;30:392–400.
47. Meattini I, Poortmans PM, Marrazzo L, Desideri I, Brain E, Hamaker M, et al. Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged 70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598–EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient. *J Geriatr Oncol*. 2021;12:182–9.