

Estado actual del papel de la radioterapia en el carcinoma ductal *in situ* de mama

AMPARO GÓNZALEZ SANCHÍS, CARMEN GARCÍA MORA

Servicio de Oncología Radioterápica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). Valencia

RESUMEN

La irradiación de toda la mama (WBRT) tras la escisión quirúrgica reduce sustancialmente las tasas de recidiva del tumor en la mama ipsilateral, incluso en pacientes con lesiones de pequeño tamaño o bajo grado de carcinoma ductal *in situ* (CDIS). En los últimos años el empleo de esquemas de tratamiento hipofraccionados ha demostrado ser igual de efectivo. Ha obtenido tasas de control locorregional y de supervivencia similares, pero con menores efectos adversos, tanto agudos como tardíos. Actualmente, el fraccionamiento estándar de 40 Gy en 15 fracciones y el ultrahipofraccionamiento de 26 Gy en 5 fracciones son los esquemas recomendados para la irradiación mamaria en el CDIS. Los efectos tóxicos de la radioterapia de la mama con estos fraccionamientos son muy poco frecuentes. Las modernas técnicas de radioterapia, con los avances tecnológicos en la planificación y en la administración del tratamiento, han conseguido reducir al mínimo la irradiación de los órganos de riesgo, optimizando la distribución de dosis y mejorando los resultados y la calidad de vida de las pacientes.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Tratamiento conservador de mama. Radioterapia. Hipofraccionamiento. Ultrahipofraccionamiento.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una afección no invasiva que se relaciona con el cáncer invasivo o evoluciona hasta convertirse en cáncer invasivo, con frecuencia y tiempo variables (1).

ABSTRACT

Whole breast irradiation (WBRT) after surgical excision substantially reduces tumor recurrence rates in the ipsilateral breast, even in patients with small lesions or low-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). In recent years, the use of hypofractionated treatment schemes has proven to be equally effective, obtaining similar rates of locoregional control and survival, but with fewer adverse effects, both acute and late. Currently, the standard fractionation of 40 Gy in 15 fractions and the ultrahypofractionation of 26 Gy in 5 fractions are recommended schemes for breast irradiation in DCIS. The toxic effects of radiotherapy of the breast with these fractionations are very rare. Modern radiotherapy techniques, with technological advances in treatment planning and administration, have managed to minimize irradiation of organs at risk, optimizing dose distribution and improving patient outcomes and quality of life.

KEYWORDS: Ductal carcinoma in situ. Breast conservative treatment. Radiotherapy. Hypofractionation. Ultrahypofractionation.

Se ha observado un aumento considerable en la incidencia del cáncer de mama en estadios precoces, en especial del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) después de la adopción de programas generalizados de detección con mamografía en los Estados Unidos y en el Reino Unido (2).

Actualmente, el CDIS representa cerca del 20 % de todos los nuevos diagnósticos de cáncer de mama.

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

En el pasado, el tratamiento habitual del CDIS fue la mastectomía (3). La justificación para la mastectomía incluía una incidencia del 30 % de enfermedad multicéntrica, una prevalencia del 40 % de tumor residual en la mastectomía después de una escisión amplia sola y una incidencia del 25 al 50 % de recidiva en la mama después de una operación quirúrgica limitada al tumor palpable. El 50 % de estas recidivas eran carcinomas invasivos (3,4). Debido a que la cirugía conservadora combinada con radioterapia (RT) de mama ha demostrado su eficacia para el carcinoma invasivo, este abordaje conservador se extendió al CDIS.

Además, el tratamiento conservador proporciona una mejor calidad de vida a las pacientes, aspecto que se ha relacionado directamente con la supervivencia global.

Por otro lado, las mastectomías tienden a ser cada vez menos agresivas. Incluso llegan a realizarse con conservación de la piel de la mama (mastectomía ahoradora de piel), lo que incrementa el riesgo de dejar tejido mamario viable susceptible de albergar recidivas tumorales.

No hay indicación para la linfadenectomía axilar en el CDIS. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) tampoco está indicada en la mayor parte de estos pacientes. Solo se realiza en CDIS de gran tamaño o con alto grado nuclear, ya que estos casos son más proclives a asociar focos de microinvasión que podrían diseminarse a los ganglios linfáticos regionales.

RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Para determinar si la cirugía conservadora y la radioterapia eran abordajes razonables para el tratamiento del CDIS, el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) y la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) llevaron a cabo por separado dos ensayos aleatorizados de mujeres diagnosticadas de CDIS localizado con márgenes quirúrgicos negativos después de una biopsia por escisión que se aleatorizaron para recibir RT de la mama (50 Gy) o para no recibir tratamiento adicional con RT (5,6).

En el ensayo NSABP-B-17 la tasa general de recidiva tumoral en la mama se redujo de 31,7 a 15,7 % cuando se administró radioterapia ($p < 0,005$), la radioterapia redujo la presentación de cáncer invasivo de 16,8 a 7,7 % ($p = 0,001$) y la recidiva de CDIS de 14,6 a 8,0 % ($p = 0,001$) (5,7). En el ensayo EORTC-10853 la tasa ge-

neral de recidiva tumoral en la mama se redujo del 26 al 15 % ($p < 0,001$), con una disminución efectiva similar de las tasas de recidiva invasiva (del 13 al 8 %, $p = 0,065$) y no invasiva (del 14 al 7 %, $p = 0,001$) (6,8). Los resultados de los ensayos NSABP-B-17 y EORTC-10853 y de otros dos ensayos se incluyeron en un metaanálisis en el que se demostró una reducción en todos los episodios de mama ipsilateral ($p < 0,00001$), recidiva invasiva ipsilateral ($p = 0,001$) y recidiva de CDIS ipsilateral ($p = 0,03$) (9).

El tratamiento conservador de cáncer de mama (BCT), definido como la extirpación quirúrgica del tumor primario con margen de seguridad del tejido sano circundante seguida de radioterapia en toda la mama (WBRT), obtiene como resultado unas tasas de supervivencia a largo plazo por causas específicas de más del 95 % para mujeres con carcinoma ductal *in situ* (DCIS), como se ha demostrado tanto en ensayos aleatorizados (10) como en estudios observacionales (11,12). Un margen de seguridad de 2 mm se considera el estándar adecuado en estas pacientes, aunque debe valorarse clínicamente la necesidad de una cirugía adicional en pacientes con márgenes negativos < 2 mm (13). La realización de WBRT tras la escisión quirúrgica reduce sustancialmente las tasas de recurrencia del tumor de mama ipsilateral, incluso en pacientes con lesiones de pequeño tamaño o bajo grado de CDIS (10,14).

En un ensayo aleatorizado se encontró que el 13,4 % de las mujeres con CDIS que se sometieron a una sola tumorectomía presentaron cáncer de mama invasivo ipsilateral a los 90 meses en comparación con el 3,9 % de las mujeres tratadas con tumorectomía y RT (5). Asimismo, se ha descrito que la mortalidad por cáncer en las mujeres diagnosticadas de CDIS que recibieron tratamiento resultó más baja que la de la población general de la misma edad (15,16).

La mayoría de las mujeres con CDIS son candidatas para cirugía conservadora excepto en algunos casos, en los que puede requerirse una mastectomía debido a la extensión del DCIS.

En la enfermedad de Paget la mastectomía se ha considerado el tratamiento de elección. Sin embargo, también existe la posibilidad de realizar un tratamiento conservador (17). Hoy en día debe tratarse según las características del tumor subyacente. No es una contraindicación para la cirugía conservadora de la mama, pero debe extirparse el complejo areola-pezones.

RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

EVOLUCIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL

El objetivo principal de la radioterapia adyuvante es erradicar la enfermedad residual y, de esta forma, reducir la recidiva local (18).

Tradicionalmente, la radioterapia a administrar tras el tratamiento quirúrgico conservador de la mama incluía la glándula mamaria en su totalidad. La dosis de 50 Gy, con un fraccionamiento de 180-200 cGy por sesión, era la que se aceptaba como estándar. En caso de márgenes afectos y si se rechazaba la rescisión, tendría sentido la sobreimpresión focalizada del lecho tumoral (*boost*) con dosis de 10-16 Gy (19). También se recomienda aumentar la dosis en el lecho tumoral para evitar la recidiva en los casos con áreas más grandes de CDIS, márgenes < 2 mm o presencia de comedonecrosis.

Este fraccionamiento tradicional de la RT se ha reemplazado en los últimos años por los hipofraccionamientos.

Durante las dos últimas décadas el empleo de esquemas de tratamiento hipofraccionados ha demostrado ser igual de efectivo. Ha obtenido tasas similares de control locorregional y de supervivencia, pero con menores efectos adversos, tanto agudos como tardíos (20-22).

El esquema hipofraccionado consiste en administrar 40 Gy en 15 fracciones diarias de 2,67 Gy 5 veces a la semana durante 3 semanas (frente a las 5-6 semanas tradicionales). Actualmente es el fraccionamiento estándar en el tratamiento de la mama.

Recientemente han entrado en vigor, y han demostrado que no son inferiores respecto al fraccionamiento estándar de 40 Gy en 15 fracciones, el hipofraccionamiento acelerado (23) y el ultrahipofraccionamiento. Este último reduce la dosis total a 26 Gy en 5 fracciones de 5,2 Gy administradas en 1 semana con similar tolerancia tardía pero menos efectos adversos agudos. Desde 2021 el hipofraccionamiento acelerado ya se considera el tratamiento estándar para la irradiación de la mama en el Reino Unido (24).

La European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) recomienda también los hipofraccionamientos como estándares para la irradiación mamaria en el CDIS (25) y en el cáncer de mama invasivo precoz.

Los esquemas de tratamiento acortados (hipofraccionado y ultrahipofraccionado) ofrecen una mejor tolerancia y un aumento en la comodidad y en la calidad de vida de las pacientes.

Por otro lado, las modernas técnicas de radioterapia, actualmente empleadas de manera estándar, han asociado

una significativa reducción en los efectos adversos y una mejor tolerancia.

Con el fin de minimizar la dosis recibida por los pulmones y el corazón, puede recurrirse a técnicas de RT como *deep inspiration breath hold* (DIBH), *active-breathing control* (ABC), posicionamiento en prono, sincronización respiratoria (*respiratory gating*) o protección con colimación multiláminas (CML).

El volumen mamario debe ser definido y cubierto por el 95 % de la dosis prescrita en al menos el 95 % de toda la mama. Los planes y las técnicas de tratamiento deben individualizarse después de considerar diversos factores, incluidos las características del tumor, la anatomía del paciente y las comorbilidades (26).

La irradiación parcial de la mama (PBI) ha demostrado ser una alternativa en pacientes seleccionadas de acuerdo a los criterios establecidos por la ASTRO (American Society for Radiation Oncology). En pacientes con CDIS puede realizarse cuando el tamaño es inferior a 3 cm, son de bajo grado (G I-II) y tienen márgenes de resección de más de 3 mm (27).

¿PUEDE OMITIRSE LA RADIOTERAPIA?

Para identificar un grupo de pacientes de pronóstico favorable a quienes pudiera omitírsele la radioterapia posoperatoria se formularon de manera retrospectiva varios sistemas de estadificación patológica, pero no hubo consenso en cuanto a las recomendaciones (28,29).

El índice pronóstico de Van Nuys (VNPI) cuantifica los factores pronósticos para la recidiva local (RL) en las pacientes con DCIS teniendo en cuenta el tamaño del tumor, la amplitud de los márgenes, el grado histológico y la edad de la paciente (Tabla I). Identifica 3 subgrupos de pacientes según la puntuación del VNPI: de 4 a 6 puntos, de 7 a 9 puntos y de 10 a 12 puntos, con porcentajes de recidivas del 1, del 20 y del 50 %, respectivamente, para la indicación de RT posoperatoria. No obstante, hay que tener en cuenta que VNPI no se ha validado prospectivamente. El índice pronóstico de Van Nuys se utilizó para análisis y revisiones retrospectivas no controladas y, por tanto, sujetas a sesgo de selección.

TABLA I.
ÍNDICE PRONÓSTICO DE VAN NUYS MODIFICADO (VNPI)

Puntuación	1	2	3
Tamaño tumoral	≤ 15 mm	16-40 mm	> 40 mm
Estado de los márgenes quirúrgicos	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Clasificación patológica	Grado 1 / 2 sin necrosis	Grado 1 / 2 con necrosis	Grado 3
Edad	> 60 años	40-60 años	< 40 años

En el ensayo clínico prospectivo del NSABP-B-17 no se identificó ningún subgrupo de pacientes que no se beneficiara de la adición de radioterapia a la cirugía conservadora de mama en el tratamiento del CDIS (5,9,30). En una revisión sistemática de 4 ensayos aleatorizados se confirmó el beneficio de la administración de radioterapia (10). En otro ensayo del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-9804) se comparó cirugía con conservación y tamoxifeno ± radioterapia en pacientes con CDIS de riesgo bajo. Al cabo de una mediana de seguimiento de 7 años, la tasa de fracaso local ipsilateral observada fue baja (6,7 %), pero disminuyó significativamente al añadir la radioterapia (0,9 %) (14).

TOXICIDAD Y COMPLICACIONES

Los avances tecnológicos en la planificación y en la administración de la RT, utilizando la planificación 3D por TC para minimizar la irradiación de los órganos de riesgo y optimizar la distribución de dosis, mejora los resultados del tratamiento del cáncer de mama.

Los efectos adversos de la radioterapia de la mama actualmente son poco frecuentes y se reducen al mínimo con las técnicas modernas de administración del tratamiento, asociadas a una delimitación y a una planificación cuidadosa del volumen a irradiar.

La más frecuente es una reacción cutánea aguda secundaria a la RT (radiodermatitis), que en mayor o menor grado suele producirse en la irradiación mamaria, habitualmente de bajo grado, G1 (eritema leve o descamación seca) o G2 (eritema moderado).

La radioterapia del CDIS no asocia linfedema del brazo, ya que no incluye irradiación ganglionar adyuvante.

La manifestación clínica de afectación pulmonar es infrecuente cuando se irradia solo la mama tras cirugía conservadora. Existe una correlación entre la incidencia de complicaciones pulmonares y el aumento del volumen del pulmón irradiado que recibe > 20 Gy (31). Las técnicas modernas de radioterapia reducen al mínimo la irradiación pulmonar que recibe esta dosis.

A nivel cardíaco, las técnicas de radioterapia introducidas en la década de los ochenta del siglo xx redujeron la irradiación cardíaca y se observó una clara disminución de la toxicidad (32,33). En un análisis de los datos del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) de 1973 a 1989 en el que se revisó el número de muertes por enfermedad isquémica cardíaca en mujeres que recibieron RT de la mama izquierda, se observó que desde 1980 no se produjo un aumento en la tasa de muertes (34,35). Actualmente, el tejido cardíaco puede quedar completamente excluido del tratamiento con la utilización de técnicas de control respiratorio o con la técnica de tratamiento con la paciente en decúbito prono.

RADIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con receptores hormonales positivos son candidatas a recibir tratamiento hormonal. Aproximadamente el 75 % de las lesiones de CDIS expresan receptor de estrógeno o de progesterona (36). Administrar HT adyuvante durante 5 años disminuye de forma sustancial el riesgo de recidiva locoregional, la recidiva a distancia, el cáncer de mama contralateral y la muerte por cáncer de mama.

En el CDIS, la recomendación actual es tratar con tamoxifeno a las pacientes intervenidas con este diagnóstico. Esta recomendación se basa en el estudio del NSABP-B24 (37), en el que se demostró que el tamoxifeno reducía la posibilidad de recaída en la mama ipsilateral, tanto infiltrante como no infiltrante, y además reducía la probabilidad de cáncer de mama contralateral. El análisis retrospectivo de los datos de este estudio demostró solo el beneficio para las pacientes con receptores hormonales positivos. Actualmente la duración aconsejada del tratamiento es de 5 años. Dados la falta de evidencia científica del beneficio de administrar tamoxifeno en términos de supervivencia y los efectos secundarios que puede conllevar la medicación, la decisión de pautarlo debe de hacerse con la paciente tras haberla informado de los riesgos y de los beneficios del fármaco.

La secuencia óptima de administración del tamoxifeno permanece aún poco definida. Los estudios preclínicos realizados sugieren que la administración de tamoxifeno concurrente con la radioterapia puede producir una interacción negativa y disminuir la eficacia de la radioterapia, ya que el tamoxifeno hace que las células se detengan en fases del ciclo celular más radioresistentes (fases G0 y G1), lo que favorece la reparación del daño y disminuye la muerte celular inducida por la radioterapia. Por otro lado, se ha observado que la administración de tamoxifeno produce una mayor fibrosis pulmonar y del tejido celular subcutáneo, probablemente relacionada con un aumento en la concentración del factor de transformación del crecimiento β (TGF- β) y, por tanto, peor resultado estético cuando se administra en pacientes que reciben radioterapia frente a las pacientes que han sido irradiadas sin recibir tamoxifeno. Otros estudios no han confirmado estos hallazgos, pero dado que no existe evidencia alguna que demuestre mejoría en los resultados clínicos con el empleo concurrente de radioterapia y tamoxifeno, en la práctica habitual se aconseja su utilización secuencial y comenzar el tamoxifeno al finalizar la irradiación mamaria.

Los inhibidores de la aromatasas (IA) han demostrado cierta ventaja frente al tamoxifeno en la supervivencia libre de enfermedad en mujeres posmenopáusicas. No obstante, algunos estudios han apuntado un posible efecto radiosensibilizante en la administración concurrente, por lo que aún no se ha establecido la secuencia aconsejable de utilización de IA y radioterapia.

En el ensayo doble ciego NSABP-B35, 3104 mujeres posmenopáusicas con CDIS tratadas con cirugía conservadora y radioterapia se aleatorizaron para recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno o con inhibidores de la aromatasas (anastrozol). El uso de anastrozol se relacionó con una incidencia significativamente menor de episodios de cáncer de mama, pero no mejoró la supervivencia (38). En el ensayo Second International Breast Cancer Intervention Study (IBIS II DCIS [NCT00078832]) se inscribieron 2980 mujeres posmenopáusicas en una comparación doble ciego entre tamoxifeno y anastrozol como tratamiento adyuvante. Todas las mujeres habían sido sometidas a cirugía conservadora y el 71 % recibió radioterapia (39). No se encontró diferencia en la tasa de recidiva del cáncer de mama a favor del anastrozol ni diferencia en la supervivencia.

La decisión de pautar hormonoterapia ante el diagnóstico de CDIS requiere de un minucioso consentimiento informado a la paciente sobre los posibles beneficios y los efectos secundarios de cada fármaco.

CONTROL LOCAL Y SUPERVIVENCIA

TRAS LA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Es importante realizar un seguimiento a las pacientes tratadas con cirugía conservadora y RT porque la detección precoz de una recidiva local puede permitir otra exéresis local amplia o una mastectomía, sin comprometer significativamente la supervivencia global de la paciente.

Las recidivas ipsilaterales en pacientes con DCIS generalmente se detectan en las mamografías de control. Por esta razón, debe programarse una mamografía a los 12 meses del tratamiento inicial y sucesivamente una vez al año. Puede recurrirse a la resonancia magnética en caso de duda, especialmente en pacientes jóvenes con tejido mamario denso y predisposiciones genéticas o familiares. El riesgo de recidiva del CDIS disminuye con la edad (40).

En pacientes seleccionadas, las recidivas locales del CDIS pueden ser candidatas para una segunda cirugía conservadora y radioterapia (PBI). El enfoque clínico de la recidiva local dependerá, en última instancia, de sus características.

Las pacientes con CDIS recidivado tras tratamiento conservador tienen un pronóstico excelente. La recidiva a carcinoma infiltrante después de una cirugía conservadora de mama por CDIS tiene un pronóstico similar al cáncer de mama precoz.

Las metástasis a distancia en ausencia de recaída regional son inusuales en el CDIS.

Según las guías de seguimiento de la American Society of Clinical Oncology, un seguimiento más intensivo debe limitarse a pacientes con cáncer de mama de alto riesgo y especialmente a aquellas que participan en ensayos clínicos aleatorizados.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Amparo González Sanchís
Servicio de Oncología Radioterápica
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV)
Av. de les Tres Creus, 2
46014 Valencia
e-mail: gonzalez_dessan@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Milion-Underwood S, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma *in situ* September 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(3):161-9.
- Johnson A, Shekhdar J. Breast cancer incidence: what do the figures mean? *J Eval Clin Pract* 2005;11(1):27-31.
- Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, Donohue JH, Crotty TB, Gisvold JJ. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Intern Med* 1997;127(11):1013-22. DOI: 10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00013
- Burnstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430-41. DOI: 10.1056/NEJMra031301
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16(2):441-52. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.441
- EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group; Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeek I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381-7. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1366
- Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma *in situ*: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-18.
- Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma *in situ*: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet* 2000;355(9203):528-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)06341-2
- Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000563.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):162-77. DOI: 10.1093/jncimonographs/Igq039
- Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma *in situ*. *JAMA Oncol* 2015;1:888-96. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2510

12. Worni M, Akushevich I, Greenup R, Sarma D, Ryser MD, Myers ER, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):djv263. DOI: 10.1093/jnci/djv263
13. Morrow M, Van Zee K, Solin LJ, Houssami N, Chávez-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):4040-8. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3573
14. 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9029
15. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma *in situ* of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2000;160(7):953-8. DOI: 10.1001/archinte.160.7.953
16. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med* 2016;375(15):1438-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1600249
17. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma *in situ* of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13859-7
18. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7
19. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87. DOI: 10.1056/NEJMoa010874
20. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, Roses DF, Guth A, Rosenstein BS, et al. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2236-42.
21. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260
22. Moran MS, Truong PT. Hypofractionated radiation treatment for breast cancer: The time is now. *Breast J* 2020;26:47-54.
23. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10237):1613-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6
24. Brunt AM, Haviland JS, Kirby AM, Somaiah N, Wheatley DA, Bliss JM, et al. Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation. *Clin Oncol* 2021;33(7):430-9. DOI: 10.1016/j.clon.2021.04.016
25. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Nader Marta G, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2022;23(1):e21-e31. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00539-8
26. Smith BD, Bellon JR, Blitzaubau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:145-52. DOI: 10.1016/j.ppro.2018.01.012
27. Correa C, Harris EE, Leonard 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(2):73-9. DOI: 10.1016/j.ppro.2016.09.007
28. Page DL, Lagios MD. Pathologic analysis of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. Unanswered questions remaining unanswered considering current concepts of ductal carcinoma *in situ*. *Cancer* 1995;75(6):1219-22(discussion 1223-7).
29. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-74. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2267::AID-CNCR13>3.0.CO;2-V
30. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):429-38. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<429::aid-cnrcr11>3.0.co;2-y
31. Lind P, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68:199-210. DOI: 10.1023/a:1012292019599
32. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999;354(9188):1425-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)02245-x
33. Nixon AJ, Manola J, Gelman R, Bornstein B, Abner A, Hetelekidis S, et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1374-9. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1374
34. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(6):419-24. DOI: 10.1093/jnci/dji067
35. Harris EER, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4100-6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1037
36. Hird RB, Chang A, Cimmino V, Diehl K, Sabel M, Kleer C, et al. Impact of estrogen receptor expression and other clinicopathologic features on tamoxifen use in ductal carcinoma *in situ*. *Cancer* 2006;106(10):2113-8. DOI: 10.1002/cncr.21873
37. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05036-9
38. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma *in situ* undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387(10021):849-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X
39. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma *in situ* (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10021):866-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0
40. 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. DOI: 10.1245/s10434-016-5249-5