



**D. ALBERTO ARENCIBIA ESPINOSA, SECRETARIO DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

**CERTIFICA,**

Que la Comisión de Asesoramiento Docente del programa de Doctorado en Clínica Veterinaria e Investigación Terapéutica de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria en su sesión de fecha 21 de abril de 2017, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada “Tratamiento Radioterápico fraccionado adaptado del cáncer de mama precoz, tras cirugía conservadora: Radioterapia externa, braquiterapia intersticial y radioterapia intraoperatoria” presentada por la doctoranda D<sup>a</sup>. Nieves Gloria Rodríguez Ibarria y dirigida por los Doctores D<sup>a</sup>. María Beatriz Pinar Sedeño, D<sup>a</sup>. Marta Lloret Sáez-Bravo y D. Luis Alberto Henríquez Hernández.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 6 del Reglamento para la elaboración, defensa, tribunal y evaluación de tesis doctorales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firma la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 21 de abril de dos mil diecisiete.

PÁGINA 1 / 1	ID. DOCUMENTO 9q9fMtNevo1KQGwo2TAMVQ\$\$			
FIRMADO POR		FECHA FIRMA		ID. FIRMA
42812417X ALBERTO ARENCIBIA ESPINOSA		25/04/2017 10:54:47		MTE4NTg4





UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA

**TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO FRACCIONADO ADAPTADO DEL  
CÁNCER DE MAMA PRECOZ, TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA:  
RADIOTERAPIA EXTERNA, BRAQUITERAPIA INTERSTICIAL Y  
RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA**

Tesis Doctoral presentada por **D.<sup>a</sup> Nieves Gloria Rodríguez Ibarria**

Programa de Doctorado

Clínica Veterinaria e Investigación Terapéutica

Facultad de Veterinaria

Directora  
Dra. D.<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Beatriz  
Pinar Sedeño

Directora  
Dra. D.<sup>a</sup> Marta Lloret  
Saez-Bravo

Director  
Dr. D. Luis Alberto  
Henríquez Hernández

La Doctoranda

En Las Palmas de Gran Canaria, a 18 de abril de 2017



*A Ángel  
A Matías y Alonso  
A mis padres*



## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de Tesis ha sido posible gracias al esfuerzo, el conocimiento y el apoyo de muchas personas.

Al Profesor Dr. Pedro C. Lara Jiménez, por su generosidad y su confianza en mí, por su capacidad de trabajo y su ejemplo de dedicación, por sus valiosos consejos en el desarrollo y orientación de este trabajo.

A mis directores de tesis, Dra. Beatriz Pinar Sedeño, Dra. Marta Lloret Sáez-Bravo y Dr. Luis Alberto Henríquez Hernández por su paciencia e inestimable ayuda en la elaboración de este trabajo. Por compartir conmigo de forma generosa no solo sus conocimientos sino su tiempo, apoyo y cariño.

A Vanesa Pascual Alfaro por ayudarme a recoger los datos y convertir este trabajo en algo personal y a Vanesa Valencia Santana por su apoyo.

A mi compañera, Dra. María Auxiliadora Cabezón Pons. Junto con ella, la Dra. Beatriz Pinar Sedeño, principal artífice del desarrollo de las técnicas intervencionistas (braquiterapia y radioterapia intraoperatoria) en nuestro Servicio y la Dra. Marta Lloret Sáez-Bravo que comenzó a instaurar los esquemas hipofraccionados en el cáncer de mama en el Servicio, hemos establecido y definido las principales líneas para la recogida de datos y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama. También a la Dra. Laura García Cabrera que habiéndose unido recientemente al grupo de trabajo de cáncer de mama nos ha apoyado convirtiéndose en un miembro fundamental.

Al resto de mis compañeros: Dr. Bernardino Clavo, Dr. Gustavo González, Dr. Ignacio Rodríguez, Dr. Mario Federico, Dra. Raquel Cabrera, Dra. Ruth Carmona, Dra. Ivonne Ribeiro, Dr. Jesús Blanco, por animarme y ayudarme siempre que ha sido necesario, en especial a la Dra. Irene Ramírez por estar siempre ahí con alegría y paciencia y al Dr. Íñigo San Miguel por apoyarme con el sistema estadístico y con su humor.

A los médicos internos residentes, al servicio de Física Médica y a todo el Servicio de Oncología Radioterápica (enfermería, técnicos, auxiliares de enfermería, auxiliares administrativos, celadores) por sus continuas muestras de apoyo.

A los compañeros de los Comités de Mama del Hospital Materno Infantil, Hospital Insular y del Hospital Dr. Negrín quienes realizan un trabajo básico y fundamental, la selección de la mejor opción terapéutica para cada paciente mediante el conocimiento. Por su apoyo a la incorporación de las nuevas técnicas en Oncología Radioterápica.

A las pacientes, por mostrarme cada día su esfuerzo y su lucha, por empujarme a realizar esta tesis doctoral y colaborar siempre que ha sido necesario de forma desinteresada.

Un trabajo de investigación también es fruto del reconocimiento y del apoyo vital que nos ofrecen las personas que nos quieren, sin el cual no tendríamos la fuerza y energía que nos anima a crecer como personas y como profesionales.

A Ángel porque sin él este trabajo hubiera sido imposible. Por animarme y levantarme cada vez que ha hecho falta. Por inventarse el tiempo y regalármelo de forma generosa, por su paciencia, cuidando de nuestros hijos para que yo pudiera dedicarle horas a “nuestra” tesis doctoral.

A Matías y Alonso, mis hijos, porque aunque pequeños, me han alegrado y ayudado en el día a día, haciendo que todo resultara más fácil. Por haberme permitido robarles el tiempo que este trabajo me ha llevado y que les pertenecía a ellos.

A mis padres siempre presentes, siempre preocupados por mi felicidad.

A Charo y a Luis por su dedicación incondicional cada vez que ha hecho falta.

A mi hermano y a mis amigas por su amor, sus sonrisas y su apoyo.

# INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
1.1. <i>El problema del cáncer de mama</i>	3
1.2. <i>Mastectomía Radical o Conservación y Radioterapia</i>	5
1.3. <i>La radioterapia tras el tratamiento conservador mejora el control local y la supervivencia</i>	7
1.3.1. <i>Influencia de la radioterapia en el tratamiento conservador</i>	7
1.4. <i>Concepto de persona mayor</i>	12
1.5. <i>Irradiación parcial de la mama tras cirugía conservadora. Localización y definición de recidiva</i>	14
1.5.1. <i>Evidencias derivadas de la sobreimpresión (boost) del lecho tumoral</i>	15
1.5.2. <i>Evidencia en la irradiación exclusiva del lecho tumoral</i>	16
1.5.3. <i>Criterios de selección de los pacientes para APBI</i>	27
1.6. <i>Técnicas para la irradiación del lecho tumoral</i>	38
1.6.1. <i>Braquiterapia</i>	38
1.6.2. <i>Radioisótopos</i>	46
1.6.3. <i>Braquiterapia en cáncer de mama</i>	48
1.6.4. <i>Radioterapia intraoperatoria (IORT)</i>	57
1.6.5. <i>Radioterapia externa</i>	64
1.7. <i>Ámbito insular que abarca el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN)</i>	71
<b>2. HIPÓTESIS</b>	<b>75</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>79</b>
<b>CAPÍTULO I. BRAQUITERAPIA ADAPTADA AL RIESGO EN CANCER DE MAMA PRECOZ TRAS CIRUGIA CONSERVADORA</b>	<b>83</b>
1.1. <i>INTRODUCCIÓN</i>	83
1.2. <i>MATERIAL Y MÉTODO</i>	88
1.2.1. <i>Diseño</i>	88
1.2.2. <i>Descripción del tratamiento</i>	91
1.2.3. <i>Clasificación subtipo molecular</i>	93
1.2.4. <i>Sistema de cálculo estadístico</i>	93
1.3. <i>RESULTADOS</i>	94
1.3.1. <i>Análisis de supervivencia</i>	100
1.3.2. <i>Tratamiento sistémico adyuvante</i>	102

I.3.3. Resultado cosmético y toxicidad	102
IV. DISCUSIÓN	104
<b>CAPÍTULO II. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) ADAPTADA EN CANCER DE MAMA PRECOZ SOMETIDO A CIRUGIA CONSERVADORA: RESULTADOS PRELIMINARES.</b>	<b>117</b>
II.1. INTRODUCCIÓN	117
II.2. MATERIAL Y METODOS	119
II.2.1. Diseño	119
II.2.2. Pacientes	120
II.2.3. Características del tratamiento	122
II.2.4. Clasificación por subtipos moleculares	123
II.2.5. Tratamientos adyuvantes sistémicos	123
II.2.6. Toxicidad	124
II.2.7. Análisis estadístico	124
II.3. RESULTADOS	125
II.3.1. Descripción anatomopatológica de los tumores y subtipo molecular	127
II.3.2. Resultados de supervivencia preliminares	131
II.3.3. Tratamiento sistémico administrado	132
II.3.4. Análisis de Toxicidad	132
IV. DISCUSIÓN	134
<b>CAPÍTULO III. IRRADIACIÓN ADAPTATIVA CON RADIOTERAPIA EXTERNA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES</b>	<b>141</b>
III.1. INTRODUCCIÓN	141
III.2. MATERIAL Y MÉTODOS	143
III.2.1. Diseño	143
III.2.2. Tratamiento	143
III.2.3. Clasificación por subtipo molecular	146
III.2.4. Tratamientos adyuvantes sistémicos	147
III.2.5. Toxicidad	147
III.2.6. Estadística	148
III.3. RESULTADOS	148
III.3.1. Tratamiento sistémico	153
III.3.2. Análisis de Supervivencia	155
III.3.3. Análisis de Toxicidad	157
IV. DISCUSIÓN	160

<i>Capítulo IV</i>	<b>141</b>
<b>CAPÍTULO IV. TRATAMIENTO DEL LECHO TUMORAL CON ESQUEMAS HIPOFRACCIONADOS ACELERADOS ADAPTADO AL RIESGO. TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS Y NO INTERVENCIONISTAS.</b>	<b>171</b>
<i>IV.1. INTRODUCCIÓN</i>	<i>171</i>
<i>IV.2. MATERIAL Y MÉTODO</i>	<i>175</i>
IV.2.1. Tratamiento	178
IV.2.3. Sistema de cálculo estadístico	178
<i>IV.3. RESULTADOS</i>	<i>179</i>
IV.3.1. Análisis de supervivencia	183
IV.3.2. Análisis de la toxicidad	184
<i>IV.4. DISCUSIÓN</i>	<i>185</i>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>195</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>199</b>



# *Introducción*



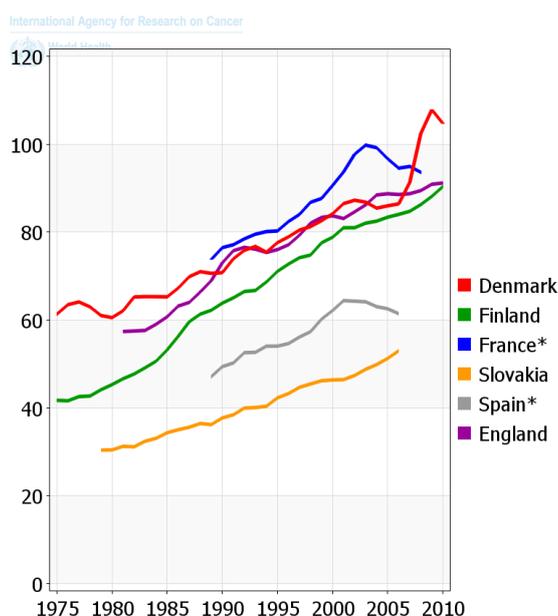
# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. El problema del cáncer de mama

El cáncer de mama es, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tumor más frecuente en las mujeres, ocupando el segundo lugar en frecuencia después del cáncer de pulmón, si consideramos ambos sexos (1). Se estima que en el año 2012 se diagnosticaron 1 671 149 cánceres de mama en el mundo, lo que equivale a una tasa ajustada por la edad de 43,1 por 100 000 mujeres y al 25% de todos los tumores en mujeres (2). La incidencia es similar si se comparan los países económicamente desarrollados y los que están en vías de desarrollo (793 700 y 882 900 afectas de cáncer de mama respectivamente). Entre los países con mayor incidencia se encuentran la mayoría de los países del oeste y norte de Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda, siendo en Europa del 28,5% (2). La incidencia más baja se da en la mayoría de los países africanos, aunque se está observando un incremento en los últimos años.

Los datos globales actuales sobre mortalidad por cáncer de mama a nivel mundial señalan una tasa ajustada por la edad de 12,9 por 100 000 mujeres en el año 2012. La realidad es que las tasas de mortalidad por esta causa han disminuido en los últimos 25 años en el norte de América y en la mayoría de los países europeos, debido fundamentalmente a la implantación del diagnóstico precoz y a la mejora en los tratamientos (3). Son principalmente estos motivos los que ocasionan que las tasas de supervivencia del cáncer de mama varíen mucho en todo el mundo, siendo superior al 85% en la mayoría de los países desarrollados económicamente, del 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, descendiendo hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos (4, 5). Así, las bajas tasas de supervivencia observadas en estos países se explican tanto por la ausencia de programas de detección precoz, que motivan que un alto porcentaje de mujeres consulten con la enfermedad ya muy avanzada, como por la falta de servicios de diagnóstico y tratamiento adecuados (3).

En España se dispone de datos propios que sitúan la enfermedad en nuestro territorio. En relación a la incidencia, en el año 2014 se diagnosticaron 26 354 nuevos casos de cáncer de mama, lo que representa una tasa ajustada a la población estándar mundial de 63,0 por 100 000 mujeres y a la población estándar europea de 85,0 por 100 000 mujeres, lo que sitúa a España en una posición intermedia a nivel de incidencia (6). La prevalencia de la enfermedad a 5 años, estimada en diciembre de 2012, era de 516,2 por cada 100 000 mujeres (40,8%), lo que representaba un total de 104 000 mujeres. En el año 2012 se han producido 6075 muertes por esta causa, es decir una mortalidad del 15,5%. Esto supone que anualmente 16 mujeres de cada 100 000 mueren por cáncer de mama (7, 8). En las figuras 1 y 2 se muestra la evolución de la incidencia y mortalidad del cáncer de mama en diferentes países.

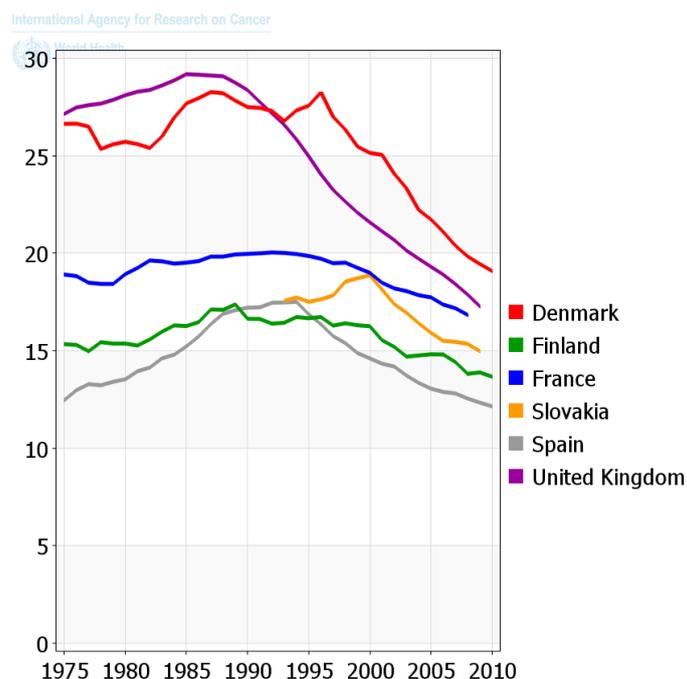


**Figura 1:** incidencia de cáncer de mama en mujeres por países. Tendencia. \* datos regionales.

Fuente: [www.globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Fecha de acceso el 28-10-2016.

En la Comunidad Autónoma de Canarias, según los últimos datos del Registro de Tumores en el periodo comprendido entre los años 2003 y 2006, la incidencia fue de 2799 casos en ambas provincias, 700 casos al año, una tasa bruta de 85,3 por 100 000 habitantes y una tasa ajustada a la población de 59 por 100 000

habitantes. La mortalidad en la provincia de Las Palmas fue de 19,15 por 100 000 habitantes (tasa ajustada a la población europea). Estos datos sitúan a la provincia de Las Palmas en el entorno de la media nacional.



**Figura 2:** mortalidad por cáncer de mama en mujeres por países. Tendencia. \* datos regionales. Fuente: [www.globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Fecha de acceso el 28-10-2016.

El desarrollo de los programas de diagnóstico precoz ha llevado consigo un aumento considerable de los estadios precoces frente a los estadios avanzados en los últimos años. Esto hace que el interés terapéutico actual se centre, sobre todo, en el cáncer de mama en estadios precoces ( $T_{1-2} N_{0-1} M_0$ ).

## 1.2. Mastectomía Radical o Conservación y Radioterapia

La mastectomía radical introducida por Halsted, y posteriormente la mastectomía radical modificada adaptada por Patey, fue durante mucho tiempo el tratamiento estándar en el cáncer de mama. Para evitar las secuelas de la mastectomía, a

principios de los años 80 se empezaron a realizar los primeros estudios que utilizaban el tratamiento conservador, consistente en resección del tumor (cirugía conservadora mediante cuadrantectomía o tumorectomía) seguido de radioterapia (RT) sobre todo el volumen mamario. Numerosos estudios randomizados confirmaron que el tratamiento conservador (cirugía conservadora más radioterapia adyuvante) lograba tasas de supervivencia equiparables a las de la mastectomía, por lo que a partir del Consenso de 1990 del *National Institutes of Health* (NIH) (9) el tratamiento conservador pasó a ser el tratamiento estándar en el cáncer de mama (10).

<b>Tabla 1</b>				
Estudios que comparan la mastectomía frente a la cirugía conservadora con radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama				
<b>Autor</b>	<b>Seguimiento (años)</b>	<b>Estadio clínico</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>SG %</b>
NSABP B-06 (11-13)				
Mastectomía	8	ST I-II, T < 4 cm., N <sub>0-1</sub>	590	71
Cirugía conservadora + RT (50 Gy/25 fr)			629	71
Gustave – Roussy (14, 15)				
Mastectomía	10	ST I, T < 2 cm.; N <sub>0-1</sub>	91	80
Cirugía conservadora + RT (45 Gy/18 fr+boost)			88	79
Milán (16, 17)				
Mastectomía	13	ST I, T < 2 cm.; N <sub>0-1</sub>	349	69
Cirugía conservadora + RT (50 Gy/25 fr+boost)			352	71
EORTC (18, 19)				
Mastectomía	8	ST I-II	426	63
Cirugía conservadora + RT (50 Gy/25 fr+boost)			456	58
Danish Breast Cáncer Groupe (20, 21)				
Mastectomía	6	ST I-II	429	82
Cirugía conservadora + RT (50 Gy/25 fr+boost)			430	79
Jacobson et al. (22)				
Mastectomía	10	ST I-II	116	75
Cirugía conservadora + RT (45 Gy/25 fr a 2.8 Gy ± boost)			121	77
<i>Abreviaturas:</i> RT, radioterapia; ST, estadio tumoral, SG, supervivencia global; T, tamaño tumoral; N, afectación ganglionar; fr: fracción, cols.: colaboradores				

Dentro de los estudios publicados destacan dos metanálisis realizados en los años 90, el realizado por el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) y el de Morris en 1997 (23, 24). En ambos metanálisis no se encontró diferencia significativa en la supervivencia global a 10 años entre la mastectomía y el tratamiento conservador. Es más, en el estudio de Morris se observó que en los casos de pacientes con ganglios positivos la cirugía conservadora seguida de

radioterapia podía conseguir una relativa ventaja en la supervivencia si se comparaba con la mastectomía como tratamiento exclusivo.

Otros estudios, entre los que destacan el estudio de Milán (16, 17) y los realizados por el Instituto *Gustave Roussy* (14, 15) y por el *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCCG) (20, 25) que aparecen descritos en la tabla 1, confirmaron la validez del tratamiento conservador frente a la mastectomía.

### **1.3. La radioterapia tras el tratamiento conservador mejora el control local y la supervivencia**

Una vez demostrada la equivalencia entre los resultados de la mastectomía y del tratamiento conservador, el siguiente paso fue analizar el nivel de influencia que la radioterapia tenía en dichos resultados. Con este objetivo se realizaron distintos estudios randomizados y metanálisis.

#### **1.3.1. Influencia de la radioterapia en el tratamiento conservador**

Entre estos estudios hay que destacar el NSABP-B06, publicado por Fisher en 1989, revisado posteriormente en 1995 (11). Este estudio incluía 2105 mujeres con cáncer de mama en estadios I y II (tumores  $\leq 4$  cm con ganglios negativos) a las que se aleatorizó en tres grupos: mastectomía con linfadenectomía axilar, tumorectomía con linfadenectomía axilar con o sin radioterapia adyuvante. Los resultados mostraron que la tasa de recaída local era significativamente menor cuando se administraba radioterapia después del tratamiento quirúrgico conservador (10% vs. 35%,  $p < 0,001$ ), independientemente de cualquier otro factor. Aunque el control local era independiente del estatus ganglionar, el papel de la RT era más destacable en el caso de pacientes con ganglios positivos. Así, las recaídas locales en pacientes con ganglios negativos fueron del 36% frente al 17% (sin/con RT, respectivamente), mientras que las recaídas locales en pacientes con ganglios positivos fueron del 44,2% frente al 8,8% (sin/con RT, respectivamente). Tras 20 años de seguimiento, se mantiene la diferencia estadísticamente significativa en el control local cuando se administra

radioterapia, 14,3% vs 39,2% ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo en este estudio no se observan diferencias significativas en los tres grupos en relación a la supervivencia (12). En la tabla 2 aparecen las principales características de este y otros estudios de interés.

<b>Tabla 2</b> Estudios aleatorizados que comparan el tratamiento de cirugía conservadora con o sin radioterapia.								
Autor	Cirugía	Seguimiento (años)	Dosis RT (d/f)	n	RL %	p	SG %	p
<b>NSABP B06 1995</b> (12)	Tumorectomía	12	50 Gy (2 Gy) No RT	567 570	10 35	<0,001	64 61	0,57
<b>OCOG 1995</b> (26, 27)	Tumorectomía	7.6	40 Gy (2,5 Gy)+Boost 12.5 Gy No RT	416 421	11 35	<0,001	79 76	0,33
<b>SCTBG 1996</b> (28)	Tumorectomía	5.7	50 Gy (2-2,5 Gy) No RT	291 294	5,8 24,5	<0,001	83 83	NS
<b>Uppsala 1994</b> (29)	Tumorectomía	9	54 Gy (2 Gy) No RT	134 197	8,5 24	<0,0001	77,5 78	0,99
<b>Veronesi et al. 2001</b> (30)	Tumorectomía	9	50 Gy (2 Gy)+boost 10 Gy No RT	294 273	5,8 23,5	<0,001	82,4 76,9	0,32
<b>Holli et al. 2001</b> (31)	Tumorectomía	6.7	50 Gy (2 Gy) No RT	80 72	7.5 18,1	0,03	97,1 98,6	NS
<i>Abreviaturas. d/f: dosis fracción; RL: recaída local; SG: supervivencia global. OCOG: Ontario Clinical Oncology Group; SCTBG: Scottish Cancer Trials Breast Group. NS: no significativa</i>								

Posteriormente se publicaron las actualizaciones del metanálisis realizado por el EBCTCG cuyos resultados fundamentan la práctica clínica actual y que merecen una valoración detallada (32-34). El objetivo principal de este análisis era confirmar el papel de la radioterapia adyuvante en el control local de la enfermedad y analizar los factores de riesgo para la recidiva local. En la última revisión publicada en el año 2011 se incluyeron 17 estudios randomizados con un total de 10 801 pacientes (33). El primer dato relevante es que, tras un seguimiento de 10 años, la RT consigue disminuir de manera significativa el riesgo de cualquier recaída locorregional o a distancia, pasando del 35% al 19,3% ( $p < 0,00001$ ), demostrando su papel fundamental en el tratamiento conservador.

Cuando analizan el subgrupo de pacientes con tumores con ganglios negativos ( $n=7287$ ), el riesgo de enfermedad causa específica tras añadir radioterapia

disminuye del 31% al 15%. En este subgrupo de pacientes, el riesgo de recidiva local era dependiente de la edad, grado de diferenciación tumoral, estatus de los receptores hormonales, uso de tamoxifeno y extensión de la cirugía. De esta manera, en el análisis por subgrupos de edad destaca que, aunque la reducción de la recaída local cuando se administra RT se mantiene estadísticamente significativa a cualquier edad, existe un mayor beneficio en las pacientes menores de 50 años que en las mayores de 70 años (disminución del riesgo de recaída del 22% vs 11%). Además el beneficio también es mayor en los tumores de alto grado histológico frente a los de bajo grado y en tumores mayores de 2 cm. La utilización de tamoxifeno y la cirugía amplia constituyen factores favorables. Estas características han sido determinantes para establecer tres grupos en función del riesgo de recaída local a 10 años: alto ( $\geq 20\%$ ), intermedio (10%-19%) o bajo ( $\leq 10\%$ ).

Este estudio demostró una disminución del riesgo de muerte cáncer específica del 25,2% al 21,4% ( $p=0,00005$ ). De igual manera, la reducción absoluta de riesgo de muerte por cáncer de mama a 15 años usando las tres categorías predictivas fue del 7,8%, 1,1% y 0,1%, respectivamente. Cuando se analiza el subgrupo de pacientes con ganglios positivos ( $n=1050$ ), la RT redujo el riesgo de enfermedad causa específica a 10 años del 63,7% al 42,5% ( $p<0,00001$ ) y el riesgo de muerte causa específica a 15 años del 51,3% al 42,8% ( $p=0,01$ ). Así, en general, se evita una muerte por cáncer de mama a los 15 años por cada 4 recidivas locorregionales evitadas a los 10 años.

La evidencia científica confirma por tanto el papel adyuvante de la radioterapia a la cirugía conservadora en el cáncer de mama, ya que consigue una disminución del riesgo de recaída local de un 30% a un 10% cuando se realiza el tratamiento combinado frente a la cirugía exclusiva.

La RT se confirma como parte imprescindible del tratamiento conservador en los estadios iniciales en el cáncer de mama. Sin embargo la toxicidad relacionada con este tratamiento ha sido un aspecto que siempre ha estado presente por lo que el objetivo de minimizarla ha sido un estímulo básico para el desarrollo y la mejora tecnológica dentro de la radioterapia. Algunas publicaciones habían destacado el

incremento de la mortalidad secundaria al tratamiento con RT, especialmente por patología cardíaca y por cáncer de pulmón (31, 33), si bien estos estudios utilizaban técnicas de radioterapia que están obsoletas en la actualidad.

Merece especial atención el subgrupo de pacientes mayores de 70 años, en el que como se ha comentado previamente el beneficio de la RT, aunque presente, es menor que en otros grupos de edad por lo que nos planteamos si la radioterapia puede ser obviada en este subgrupo. Dado que estas pacientes están excluidas de los ensayos clínicos se trata de una cuestión no resuelta, ya que no existen en la actualidad estudios con nivel de evidencia I. Además hay que considerar que en este subgrupo las comorbilidades son más frecuentes que en el resto. Para intentar aclarar esta situación se han realizado análisis de series publicadas. Entre estos trabajos destaca el de Kunkler y colaboradores (cols.)(35) que revisaron la base de datos de Medline y analizaron las pacientes mayores de 60 años con cáncer de mama tratadas con RT desde 1990 hasta mayo del 2008. En primer lugar observaron que la incidencia de patologías asociadas al cáncer de mama en el momento del diagnóstico variaba según la edad de las pacientes, siendo del 55% en las mayores de 80 años. La supervivencia global a 5 años era menor en mujeres mayores de 70 años con dos o más comorbilidades que en las que no presentaban ninguna (35% vs. 68%). Otro dato a destacar era que la administración de RT disminuía de forma significativa al aumentar la edad de las pacientes y esto era independiente de las patologías asociadas y del estadio de la enfermedad. El análisis de los datos indicaba que el cirujano, las características de la paciente y su lugar de residencia eran factores que influían en la administración o no de RT. Así, las pacientes que recibían este tratamiento vivían mayoritariamente en áreas urbanas, eran de raza blanca, casadas y con pocas patologías asociadas y, además, habían sido tratadas preferentemente por mujeres. Otro dato relevante de este estudio es que la tolerancia al tratamiento de radioterapia no mostró diferencias significativas en relación con la edad de las pacientes. Según todos estos datos los autores concluyen que, aunque la reducción absoluta de la recaída local es modesta en pacientes mayores de 70 años, actualmente no existe ningún subgrupo en el cual la RT pueda ser omitida de forma justificada.

Además del estudio de Kunkler et al., otros análisis valoran el papel de la radioterapia en pacientes mayores de 70 años tratadas con cirugía conservadora y hormonoterapia (tabla 3). En estos estudios se demuestra una diferencia estadísticamente significativa en el control local y en la supervivencia libre de enfermedad cuando se administra radioterapia, si bien no se observan diferencias en la supervivencia global. Entre ellos destaca el ensayo clínico NSABP B21 que analiza 1009 mujeres con tumores menores de 1 cm. y ganglios linfáticos negativos, randomizadas en tres brazos: tamoxifeno exclusivo, RT exclusiva o RT y tamoxifeno (36). Las pacientes que recibieron el tratamiento combinado presentaron una disminución de la recaída local del 11%, manteniéndose esta diferencia independientemente de la edad. Además, observaron que el 38% de las recaídas locales se producía después de los 5 años del tratamiento, sugiriendo los autores que el seguimiento corto de otros estudios podría justificar el que no se observaran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia. Ante estos resultados, proponen el uso rutinario de la RT tras cirugía conservadora, incluso en pacientes de bajo riesgo.

El objetivo terapéutico en las pacientes mayores debería ser el mismo que para las pacientes jóvenes, es decir, prolongar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. A pesar de esto, es un hecho que el aumento en la esperanza de vida de la población general y de las mujeres en particular, hace que el grupo de pacientes mayores y con mayor probabilidad de comorbilidades esté en aumento, lo que va a dificultar las decisiones terapéuticas en la práctica clínica en un futuro. Por este motivo, en los últimos años se está trabajando sobre este aspecto, tanto en la definición de persona mayor como en la elaboración de escalas que sean de utilidad para valorar las comorbilidades.

<b>Tabla 3</b> Estudios que evalúan el papel de la irradiación tras cirugía conservadora y hormonoterapia en el cáncer de mama					
<b>Autor</b>	<b>Seguimiento (años)</b>	<b>Estadio clínico Edad</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Nº recaidas locales</b>	<b>Significancia estadística (p)</b>
<b>NSABP B-21(11-13)</b> CC+Tamoxifeno CC+RT (50 Gy/25 fr) CC+RT(50 Gy/25 fr)+Tamoxifeno	8	ST I, T<1cm, N0 Cualquier edad	336 336 337	17 9 3	<0,001
<b>CALGB 9343 (38, 39)</b> CC+Tamoxifeno+RT (50 Gy/25 fr) CC+Tamoxifeno	10,5	ST I, T≤2cm, ≥70 años	317 319	2 9	<0,001
<b>Fyles y cols (37)</b> CC+Tamoxifeno+RT (40 Gy/16 fr+boost) CC+Tamoxifeno	5,6	ST I-II T≤5cm, N0 >50 años	386 383	1 8	<0,001
<b>Potter y cols (38)</b> CC+Tamoxifeno/Inhibidor Aromatasa CC+Tamoxifeno/Inhibidor Aromatasa+RT(50 Gy/25 fr+boost)	4,5	ST I-II T≤3cm,N0 Postmenopáusicas (mediana, 66 años)	417 414	6 2	<0,001
<b>Winzer y cols (39)</b> CC CC+RT (50 Gy/25 fr) CC+Tamoxifeno CC+RT(50Gy/25fr)+Tamoxife	10	ST I, T≤2cm 45-75 años	79 94 80 94	34 10 8 9	<0,001

*Abreviaturas:* RT: radioterapia; CC: cirugía conservadora; ST: estadio tumoral; T: tamaño tumoral; N: afectación nodular; fr: fracción.

## 1.4. Concepto de persona mayor

La definición de “persona mayor” es diversa, teniendo en cuenta que desde el punto de vista clínico la edad es un proceso individual. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera anciano a toda persona mayor de 65 años en los países económicamente desarrollados y de 60 años en los que se encuentran en vías de desarrollo económico. Sin embargo, diferentes autores y las Sociedades de Geriátrica consideran que no se puede definir un adulto mayor por rebasar un límite de edad, ya que los cambios fisiológicos, psicológicos y emocionales son distintos en las diferentes personas y a diferencia del criterio cronológico recurren a otros como el biológico, funcional o sociolaboral. En definitiva se trata de una etapa del ciclo vital en la que se producen gradualmente modificaciones morfológicas, funcionales, psíquicas y sociales, que disminuyen la capacidad de respuesta de la persona frente a los cambios del entorno. Es un

estado caracterizado principalmente por la pérdida de la capacidad del individuo para adaptarse al conjunto de transformaciones que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo. El proceso de envejecimiento humano es distinto en cada individuo. Para evaluar objetivamente el impacto de la comorbilidades en la esperanza de vida, la sociedad internacional de geriatría ha elaborado una guía multidisciplinar, la guía de Charlson, que permite valorar el estado de salud individual (40). En inglés, *Charlson Comorbidity Index*, es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, considerando la edad en que se evalúa y las comorbilidades del sujeto. Por tanto, además de la edad consta de otros 19 parámetros que se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Así, en general, en el índice de Charlson se considera que 0-1 puntos es ausencia de comorbilidad, 2 puntos es comorbilidad baja,  $\geq 3$  puntos comorbilidad alta. En cuanto a la predicción de mortalidad se considera que un valor de 0 supone un 12% de mortalidad/año, 1-2 es 26%, 3-4 es 52% y un índice  $\geq 5$  hasta un 85%. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para valorar supervivencia a los 10 años (Figura 3). De manera que en seguimientos prolongados (>5 años) la predicción de mortalidad debe corregirse con el factor edad. Esta corrección supone añadir un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años. (41).

Parece necesaria por tanto la implementación de guías de valoración geriátrica y su uso de forma rutinaria en la toma de decisiones terapéuticas, para considerar no solo la edad fisiológica sino la edad funcional de las pacientes y así adaptar los tratamientos a estas pacientes, apostando por medidas terapéuticas más conservadoras.

### Índice de comorbilidad de Charlson [versión original]

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Figura 3. Índice de Comorbilidad de Charlson.

## 1.5. Irradiación parcial de la mama tras cirugía conservadora. Localización y definición de recidiva

El 70-85% de las recaídas tras la cirugía conservadora del cáncer de mama se producen entorno al área del lecho tumoral (34). Apoyándose en este hecho, en los últimos años se han desarrollado estudios que investigan el beneficio de

aumentar la dosis sobre el lecho tumoral o sobreimpresión (*boost*) con el objetivo de aumentar el control local de la enfermedad. En este sentido se han realizado varios ensayos aleatorizados que han evaluado el efecto de la sobreimpresión en la recaída local y en la supervivencia en el cáncer de mama infiltrante.

### **1.5.1. Evidencias derivadas de la sobreimpresión (*boost*) del lecho tumoral**

El estudio de Lyon, publicado en 1997, aleatorizó a 1024 pacientes menores de 70 años con tumores menores de 3 cm. tratadas con cirugía conservadora (márgenes libres superiores a 1 mm) y RT (50 Gy, 2,5 Gy/fracción) a recibir o no una sobreimpresión de 10 Gy (2,5 Gy/fracción) (42). Tras ajustar el análisis por las principales variables pronósticas (margen afecto, carcinoma intraductal extenso, tamaño tumoral, grado de diferenciación y edad), el riesgo relativo de recaída local fue significativamente más bajo para el grupo que recibió dicha sobreimpresión (0,3 rango 0,12-0,95). No se observaron diferencias significativas en la SG a 5 años. En cuanto al resultado cosmético, se observó un mayor porcentaje de telangiectasias grado 1 y 2 en el grupo de *boost* (12,4% vs. 5,9%  $p=0,003$ ), pero con igual puntuación tanto en la valoración médica como en la escala de autoevaluación (42).

Otros estudios al respecto se muestran en la tabla 4, como los realizados por Polgár et al. publicados en el años 2002 (43) o el ensayo realizado por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22881-10882 que con una mediana de seguimiento de 5,1 años, observó un 7,3% de RL en el grupo control frente al 4,3% en el grupo de la sobreimpresión ( $p<0,001$ ). En el análisis por subgrupos de edad, el beneficio del *boost* era especialmente relevante en pacientes menores de 50 años. Así, en pacientes menores de 40 años las recaídas locales fueron del 10,2% vs. 19,5% ( $p=0,002$ ) y entre 41 y 50 años fue del 5,8% vs. 9,5% ( $p=0,02$ ). Sin embargo, en las pacientes entre 51 y 60 años la diferencia fue del 3,4% vs. 4,2% ( $p=0,07$ ) (44). Posteriormente se realizó una actualización de los resultados tras 10 y 20 años de seguimiento, siendo la última publicación en 2015. El dato más relevante es que la disminución de riesgo relativo de recaída local se mantiene estadísticamente significativo en todos los grupos de edad, incluido los mayores de 50 años. La supervivencia global a los 20

años fue superior en el grupo que recibió *boost* (59,7% vs 61,1 %), con una HR: 1,05 (99% CI 0,92–1,19, p=0,323). Otro dato relevante es que la recaída local como primera recaída se presentó en 354 pacientes (13%) en el grupo no *boost* frente a 237 pacientes (9%) en el grupo del *boost*, con un HR 0,65 (99% CI 0,52–0,81, p<0,0001). Esto implicó un incremento del número de mastectomías en el grupo de no *boost*, ya que fue el tratamiento de rescate utilizado en caso de recaída, realizándose en 279 pacientes frente a 178 del grupo con *boost*. La toxicidad registrada como fibrosis severa se objetivó en 1,8% (99% CI 1,1–2,5) en el grupo de no sobreimpresión frente al 5,2% (99% CI 3,9–6,4) en el grupo de sobreimpresión (p<0,0001). Los autores concluyen que si bien la sobreimpresión del lecho tumoral no ha tenido efecto a largo plazo en la SG de las pacientes, sin embargo sí ha conseguido un aumento del control local evitando la realización de mastectomías de rescate, con una baja tasa de toxicidad (45).

<b>Tabla 4</b> Estudios aleatorizados que comparan el tratamiento de cirugía conservadora y radioterapia con o sin sobreimpresión en el lecho.							
Autor	Técnica Boost	Seguimiento (años)	Dosis RT (d/f)	n	SLRL %		p
					Boost	No boost	
<b>Polgár C.(43)</b>	Electrones/BQT-IM HDR	5	50 Gy (2 Gy) ± 16 Gy	207	93	85	0,049
<b>EORTC 22881-10882 (46)</b>	Electrones/Fotones/BQT-IM LDR	10,8	50 Gy (2 Gy) ± 16 Gy	5569	93,8	89,8	<0,0001

*Abreviaturas.* d/f: dosis fracción; SLRL: supervivencia libre de recaída local; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; BQT-IM: braquiterapia intersticial multicatóter; HDR: alta tasa dosis, LDR: baja tasa de dosis.

Por lo tanto, fundamentándonos en los estudios comentados con anterioridad, se puede concluir que la administración de una sobreimpresión en el lecho tumoral contribuye a un aumento del control local de la enfermedad independientemente de la edad y sobre todo en el subgrupo de las pacientes jóvenes.

### **1.5.2. Evidencia en la irradiación exclusiva del lecho tumoral**

De esta manera las recaídas en el lecho quirúrgico, conocidas con el término inglés de *true recurrences*, deben distinguirse de las recaídas que se producen en cualquier otra zona de la mama, denominadas *elsewhere failures*. Estas últimas se consideran nuevos tumores primarios, similares a los que pueden aparecer en

la mama contralateral (47). Las *true recurrences* suelen producirse en los primeros 5-7 años tras la cirugía (48) mientras que las *elsewhere failures* aparecen más allá de los 5-7 primeros años y se producen a un ritmo lento pero manteniendo las tasas durante toda la vida. La diferencia entre estos dos eventos presenta cierta ambigüedad y aunque ambos términos están ampliamente aceptados no existen pruebas físicas, de imagen, ni marcadores moleculares que puedan distinguirlos.

Inicialmente, los estudios randomizados utilizados para valorar el tratamiento conservador del cáncer de mama frente a la mastectomía se diseñaron para comparar las tasas de recaída local y la supervivencia (11, 49). Al igual que se comentó en el apartado anterior, la revisión retrospectiva de estos estudios demostró que entre el 70-85% de las recaídas se producían entorno al lecho quirúrgico, en el área comprendida en los 3 cm alrededor del tumor primario.

Por otro lado, los estudios publicados demuestran que la radioterapia externa (RTE) administrada sobre todo el volumen mamario (WBI) reduce el riesgo de *true recurrences* pero no parecen modificar la baja tasa de *elsewhere failures* (50). Esta observación planteó dudas sobre el papel de la irradiación en todo el volumen mamario y sugirió la hipótesis del potencial beneficio de realizar la irradiación de manera exclusiva en el lecho tumoral y en las zonas circundantes a la cavidad de resección quirúrgica. Una vez más parece prioritario centrar la irradiación en el lecho tumoral.

Este enfoque más preciso en la irradiación de la mama se conoce como irradiación parcial de la mama o PBI (*partial breast irradiation*). Con la PBI, la radiación se dirige al margen de tejido mamario que rodea la cavidad de la tumorectomía en lugar de a todo el volumen mamario (concepto de parcial). Además, un volumen de irradiación más pequeño permite aumentar la dosis por fracción de manera que se complete el tratamiento en un periodo de tiempo más corto por lo que aparece el término acelerado, definiéndose entonces como irradiación parcial acelerada o APBI (*accelerated partial breast irradiation*). Con esta finalidad se han ido desarrollado técnicas que permiten conformar la irradiación en el lecho tumoral de tal manera que hagan posible la administración

de la dosis total de radioterapia en un menor número de fracciones, minimizando la radiación que recibe el tejido sano circundante.

Uno de los beneficios derivados de la irradiación parcial estriba en el propio volumen de tratamiento (CTV). Al irradiar solo el lecho quirúrgico (con un margen de seguridad) también se limita la dosis que reciben los órganos de riesgo como la piel, costillas, corazón, pulmón, mama contralateral, plexo braquial, etc. Esto se traduce en una menor toxicidad y en una mejor tolerancia al tratamiento (51, 52).

La reducción del tiempo de tratamiento es otra de las ventajas. Cuando se plantea la irradiación de todo el volumen mamario o *whole breast irradiation* (WBI) se asume la administración diaria de radioterapia durante 3 a 6 semanas, lo que supone para la paciente durante ese tiempo una adaptación logística, económica e incluso de barreras sociales. De hecho, el porcentaje de pacientes que realizan RT adyuvante tras cirugía conservadora varía en las distintas publicaciones entre el 12% y el 77% en función de la edad, accesibilidad a los centros que aplican la radioterapia y las comorbilidades de las pacientes (53). Así en EEUU, se ha demostrado que entre el 10%-40% de las pacientes con cirugía conservadora por cáncer de mama no realizan RT adyuvante (54-56) por distintas causas: edad avanzada, estatus socioeconómico, la distancia desde el domicilio hasta el Servicio de Oncología Radioterápica (que supone en ocasiones además del gasto en transporte, el alquiler de vivienda), el soporte familiar, la baja laboral durante el tratamiento, entre otros (57). Por estas razones muchas pacientes candidatas a tratamiento conservador son sometidas a una mastectomía (56, 58). En este escenario, la APBI aparece como una excelente opción terapéutica que facilitaría la posibilidad de realizar un tratamiento conservador en este tipo de pacientes, en un corto periodo de tiempo y con las máximas garantías.

La APBI consiste por tanto en la irradiación exclusiva del lecho tumoral mamario con márgenes de seguridad tras la cirugía conservadora, evitando la irradiación del resto del volumen mamario. El enfoque inicial se basa en que altas dosis de radiación sobre el lecho quirúrgico son suficientes para eliminar los focos tumorales residuales. Este tratamiento se realiza generalmente en un tiempo total inferior a 5 días.

La irradiación parcial acelerada de la mama, es un tratamiento que lleva más de una década empleándose en pacientes, suscitando gran interés debido a sus excelentes resultados oncológicos y cosméticos a corto y medio plazo.

Los primeros resultados sobre irradiación parcial se obtuvieron a partir de cuatro estudios publicados entre los años 90 y principios del 2000 en los que se utilizaron técnicas de irradiación diferentes: braquiterapia intersticial multicatéter, RTE y radioterapia intraoperatoria (IORT) en dosis única. Sin embargo, las tasas de recidiva local que se obtuvieron en estos estudios fueron inaceptablemente altas, entre 15-37 % a los 6 años de seguimiento (59-61), siendo incluso superiores en algunos subgrupos de pacientes, como los que presentaban carcinoma lobulillar infiltrante o carcinoma ductal in situ extenso. Estos resultados contrastaban con los obtenidos utilizando WBI, con tasas de recaída local entre 0,5-1% anual, por lo que el interés en la APBI disminuyó tras la publicación de estos datos.

Revisiones posteriores de estos estudios iniciales han mostrado que existían errores importantes en el diseño de los mismos. De manera general, los criterios de selección de las pacientes eran muy variados y poco selectivos, la técnica quirúrgica no estaba bien definida y, sobre todo, faltaba precisión en la localización del lecho quirúrgico y por lo tanto en la definición del volumen de irradiación. De manera particular, en algunos casos las pacientes no disponían de mamografía preoperatoria, imprescindible para definir la extensión de la lesión o la presencia de lesiones satélites. Con frecuencia las pacientes eran intervenidas realizando la escisión de la lesión palpable sin considerar la existencia de márgenes quirúrgicos libres. En ocasiones el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica era incompleto o incluso inexistente. La localización del lecho quirúrgico se realizaba de manera visual, incluyendo la cicatriz de incisión, en vez de utilizar técnicas de imagen, ecografía o TC, como guía para localizar la cavidad tumoral. El tamaño del tumor no era siempre el más adecuado, incluso en el estudio de radioterapia intraoperatoria con electrones en dosis única se incluyeron pacientes con tumores grandes y con ganglios afectos (62). Todos estos motivos parecen suficientes para justificar las altas tasas de recidiva local que se obtuvieron. Sin embargo, aunque el resultado fue negativo, estos estudios fueron

de gran utilidad para poner de manifiesto la importancia en la selección de los pacientes candidatos a este tratamiento, la importancia de la técnica quirúrgica empleada así como de la planificación de la irradiación parcial (51). Se sentaron así las bases para plantear futuros estudios con irradiación parcial. Las tablas 5 y 6 resumen las principales características y resultados de los estudios fase III que comparan la APBI con WBI.

Entre ellos hay que destacar el estudio de Polgár publicado en 2007 ya que fue el primero en demostrar la utilidad de la irradiación parcial. Realiza un análisis de 258 mujeres con cáncer de mama pT1 pN0-1mi M0, grado histológico 1-2, con márgenes libres. Se excluye el tipo histológico lobulillar infiltrante y el carcinoma ductal in situ extenso. Se randomiza a WBI (n=130) vs APBI (n=128). En la actualización publicada en 2010, con una mediana de seguimiento de 10,2 años, no se encontraron diferencias significativas en el control local de la enfermedad siendo la tasa de recaída local de 5,9% para la APBI y del 5,1% para la WBI (p=0,77). Tampoco se encontraron diferencias a los 10 años en la supervivencia global (SG) (80% vs 82%), supervivencia causa-específica (SCE) (94% vs 92%) ni en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (85% vs 84%). Además de los excelentes resultados del tratamiento, hay que destacar que la tasa de resultados cosméticos valorados como “excelente-bueno” fue del 81% en la APBI y del 63% en el grupo control de WBI (p<0,01)(68).

Posteriormente se han publicado diversos metanálisis sobre la utilidad de la APBI que se describen a continuación de forma resumida:

Valachis y colaboradores en el año 2010 publica un metaanálisis (69) que incluye 3 estudios con un total de 1140 pacientes. Aunque la APBI se relacionaba con una mayor incidencia de recaída local (OR 2,150; 95% CI, 1,396-3,312; p=0,001) esto no se traducía en diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recaída supraclavicular o a distancia ni en la supervivencia global. Destacar que los estudios incluidos en este metanálisis no habían utilizado criterios de selección de pacientes. Este estudio tampoco evaluaba la toxicidad ni la cosmética.

<b>Tabla 5</b> Análisis de estudios fase III sobre APBI vs WBI en cáncer de mama- Características						
Estudio	Fecha de recogida	Criterios inclusión	WBI		APBI	
			Esquema	n	Técnica esquema	n
HNIO, Budapest, Polgár, C. (33)	1998-2004	pT1, pN0-1mi, G1-2, no lobular, MN, >40 años	50 Gy/ 25 fx (elect)	130	36.4 Gy/7 fx BT-IM	128
GEC-ESTRO ((63))	2004-2009	pT1-2 (<3cm), pN0-1mi, margen>2mm, >40 años, CDI/CLI/CDIS, no ILV	50Gy/25 o 50.4Gy/28 fx fotones+ boost elect 10Gy/5fx secuencial	551	32 Gy/8 fx; 30.2 Gy/7 fx (BT-IM HDR)/ 50Gy (BT-IM PDR)	633
Livi, (64)	2005-2013	pT1-2 (<2.5cm), clips en lecho, MN, >40 años	50Gy/25 fx fotones+ boost elect 10Gy/5fx secuencial	260	30Gy/5 fx con IMRT	260
Rodríguez (65)	-	pT1-2 (<3cm), pN0, G1-2 MN, >60 años, CDI	48Gy/24fx ±boost 10 Gy/5fx secuencial	51	37.5 Gy/10fx con RTE-3D	51
RAPID *(66)	2006-2011	pT1-2 (<2cm), pN0, MN, >40 años, CDI/CDIS	50Gy/25fx o 42.5 Gy/16fx ±boost boost 10 Gy/5fx secuencial	1065	38.5 Gy/10fx con RTE-3D	1070
NSABP B39*(67)	2005-2013	pT1-2 (<3cm), pN0-1, (no EEC, cN0), MN, >18 años, CDI/CDIS	50Gy/25 o 50.4Gy/28 fx ± boost secuencial 10-16.6 Gy	abierto	38.5 Gy/10fx con RTE-3D 34 Gy/ 10 BT-IM o BT-MammoSite®	abierto

*Nota:* BT-IM: braquiterapia intersticial multicatéter. WBI: radioterapia externa en el volume mamario; fx: fracciones; elect: electrones; MN: márgenes negativos; CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CDIS: carcinoma ductal in situ; ILV: invasión linfovascular; G: grado histológico; EEC: extension extracapsular. \* estudio no concluido

El estudio fase III, ELIOT (70) randomiza a 1305 pacientes a recibir WBI convencional o una dosis exclusiva de radioterapia intraoperatoria (IORT) de 21 Gy prescrita al lecho tumoral con electrones. Se incluyeron mujeres mayores de 48 años, tumores de  $\leq 2,5$  cm. y cirugía conservadora de mama. Se utilizó un acelerador lineal móvil de megavoltage que genera electrones con diferentes energías en el rango de 4 a 12 MeV, siendo depositada en el volumen a través de un colimador. Para la realización de la técnica, el lecho tumoral hay que modelarlo quirúrgicamente para poder adaptar el colimador de electrones, debiendo colocar

un protector torácico justo debajo del lecho tumoral. La duración de la aplicación es entre 30 y 40 minutos.

<b>Tabla 6</b>					
Análisis de estudios fase III sobre APBI vs WBI en cancer de mama-Resultados					
Estudio	Seguimiento medio (años)	WBI		APBI	
		RL (%)	Toxicidad	RL (%)	Toxicidad
HNIO, Budapest. Polgar, C. (33)	10.2	5.1	E/B: 81 %	5.9	E/B: 63%
GEC-ESTRO (59)	6.6	0.9	-	1.4	< dolor y toxicidad grado 2-3
Livi (60)	5	1.5	-	1.5	Mejor cosmésis y < toxicidad aguda/crónica
Rodriguez (61)	5	0	Igual cosmésis	0	Igual cosmésis Menos toxicidad crónica
RAPID *(62)	3	NR	-	NR	Peor cosmésis y toxicidad G1-2 (con RTE-3D)
NSABP B39 *(63)	3.5	NR	-	NR	Fibrosis G2 12%; G3 3%, No G4-5

*Nota:* BT-IM: braquiterapia intersticial multicatóter. WBI: radioterapia externa en el volume mamario; fx: fracciones; elect: electrones; MN: márgenes negativos; CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CDIS: carcinoma ductal in situ; ILV: invasión linfovascular; G: grado histológico; EEC: extension extracapsular. E/B: resultado cosmético Excelente o Bueno. NR: no registrado. \* estudio no concluido

Tras una mediana de seguimiento de 5,8 años, 35 pacientes (4,4% a los 5 años) en el grupo de APBI con IOERT y 4 pacientes (0,4% a los 5 años) en el grupo de WBI convencional presentaron una recaída local, siendo la diferencia en el control local estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) a favor de la WBI. Las series publicadas hasta ese momento registraban tasas de recaída local a los 5 años entorno al 4,7% del estudio de Polgár con APBI (71) o el 6,7% tras WBI en pacientes con axila negativa o del 11% cuando la axila era positiva del estudio de la EBCTCG (34). Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre la tasa de recaída local a los 5 años y el tamaño de tumor mayor de 2 cm. (10,9%,  $p=0,006$ ), el grado histológico 3 (11,9%, 0,0003), la presencia de 4 o más ganglios afectados (15%,  $p=0,06$ ), índice de proliferación Ki 67 > 20% (9,1%,  $p=0,002$ ) y el subtipo molecular triple negativo (18,9%,  $p=0,001$ ). De este manera, apoyándose en estos datos, los autores explican la diferencia obtenida en las recaídas locales

tanto de las *true recurrences* como de las *elsewhere failures* a que las pacientes no estaban seleccionadas correctamente y a la baja tasa de recaídas del grupo de control con WBI. La supervivencia global fue similar en ambos grupos, mientras que la tasa de toxicidad cutánea fue significativamente menor en el grupo de APBI con IOERT ( $p = 0,0002$ ). Por tanto, con una correcta selección de las pacientes la IOERT podría ser una técnica adecuada para irradiar el lecho quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama tras cirugía conservadora.

El estudio TARGIT A (72, 73), multiinstitucional, prospectivo y randomizado de no inferioridad incluye mujeres de 45 años o mayores con carcinoma ductal infiltrante (CDI) que van a tratarse con cirugía conservadora de la mama. Es un estudio randomizado de no inferioridad, cuyo objetivo principal es comparar el control local de la APBI con radioterapia intraoperatoria sistema Intrabeam® con el de la WBI convencional, con una distribución 1:1. Este estudio, iniciado en el año 2000, ha incluido a 3451 pacientes tratadas con cirugía conservadora, randomizadas a recibir tratamiento con WBI adyuvante o IORT dosis única en lecho quirúrgico. Esta IORT se podía realizar en el mismo acto quirúrgico o posteriormente, en un segundo acto quirúrgico, tras conocer el resultado de la anatomía patológica. Así 2298 pacientes se randomizaron antes de la primera cirugía (IORT=1140, WBI=1158) y 1153 se randomizaron posteriormente a la misma (IORT=581, WBI=572). Por tanto, 1721 pacientes se incluyeron en el grupo de Intrabeam® tratándose en el mismo acto quirúrgico o diferido y 1730 pacientes se incluyeron en el grupo de WBI. Con una mediana de seguimiento de 2 años y 5 meses, el riesgo de recaída local a los 5 años fue del 3,3% en el brazo de Intrabeam® frente al 1,3% para WBI ( $p=0.042$ ). Sin embargo, hay que destacar que cuando se analizaron los datos de las pacientes que se randomizaron antes de la primera cirugía ( $n=2298$ ) el riesgo de recaída local fue del 2,1% frente al 1,1% en WBI ( $p=0,31$ ). En el subgrupo que se randomizó después de la primera cirugía ( $n=1153$ ), la diferencia de recaída local entre los dos grupos aumentó hasta el 2,5%. Así en el grupo de Intrabeam® la recaída local era de 5,4% frente al 1,7% del grupo de WBI ( $p=0,069$ ). En este subgrupo, las pacientes randomizadas a Intrabeam®, tenían que someterse a una nueva cirugía para realizar la aplicación de forma diferida (se realizaba la reapertura de la cavidad quirúrgica tras conocer

la anatomía patológica definitiva), con la consiguiente pérdida de ventajas como la inmediatez, precisión geográfica y factores biológicos microambientales asociadas al procedimiento intraoperatorio tras resección tumoral.

La mortalidad por cáncer no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (2,6% Intrabeam® vs 1,9% WBI,  $p=0,56$ ) sin embargo, hubo menos muertes por causas distintas al cáncer cuando se utilizaba el Intrabeam® (1,4% vs 3,5%;  $p=0,0086$ ). Los autores, a pesar del seguimiento corto del estudio, atribuyen esta diferencia a la disminución de muertes por causas cardiológica y otros tumores. De hecho, la mortalidad global fue del 3,9% para el Intrabeam® versus 5,3% para el grupo de WBI ( $p=0,099$ ).

En cuanto a las complicaciones en la cicatrización fueron similares en ambos grupos, aunque la toxicidad cutánea G3 y G4 a los 6 meses de la randomización fueron significativamente menores en el grupo de Intrabeam® (4 casos de 1720 frente a 13 casos de 1731,  $p=0,029$ ).

En este estudio, varios criterios de inclusión y de exclusión se adaptaron según los protocolos de tratamiento de los distintos centros. Así, las pacientes con criterios de alto riesgo, como afectación de márgenes quirúrgicos, re-excisión y/o afectación ganglionar recibieron además la irradiación completa de la mama, quedando la utilización del IORT como sobreimpresión del lecho tumoral. De hecho, el 15,2% de las pacientes ( $n=239$ ) del grupo de IORT exclusiva recibieron además WBI (219 pacientes en el subgrupo randomizado antes de la cirugía y 20 pacientes en las randomizadas posteriormente a la cirugía) (73). Los autores concluyen que este estudio demuestra la no inferioridad del control local del Intrabeam® frente a la WBI.

En el año 2013 Ye et al. realizan un metaanálisis donde se incluyen 919 pacientes de 4 estudios (74). A los 5 años no encontraron diferencias en la supervivencia libre de recaída local, cáncer específica ni libre de enfermedad, así como tampoco en las tasas de cáncer de mama contralateral ni enfermedad a distancia. No encuentran diferencias en la supervivencia global a los 5 ni a los 8 años. Como dato interesante hay que destacar que en uno de los estudios el análisis a los 10 años objetiva un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia en el

grupo de APBI [(OR=0,56 (95% CI = 0,35–0,91)]. Solo uno de los estudios incluidos en este metaanálisis es randomizado.

Lingling Kong et al. en el año 2014 (75) publica un metaanálisis donde incluye 11 estudios con 7097 pacientes. Los resultados muestran tasas de recaída local significativamente mayor en el grupo de APBI (OR = 1,54; 95% CI = 1,15–2,06; p=0,004) así como de recaída axilar (OR = 2,52; 95% CI=1,72–3,68; p<0,001), sin objetivarse diferencias significativas en recaída supraclavicular, recaída a distancia, supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global. Cuando se analizan las recaídas locales y axilares en el grupo de las pacientes tratadas con APBI, se observó que estas se producían sobre todo en las pacientes menores de 60 años, con márgenes quirúrgicos desconocidos y/o en tumores de gran tamaño, es decir, en pacientes incorrectamente seleccionadas. Asimismo, cuando se eliminaban del análisis los dos estudios que utilizaban técnicas consideradas actualmente obsoletas para realizar APBI (campo de electrones, radioterapia con cobalto o cesio), los resultados variaban, desapareciendo las diferencias significativas en la recaída local y axilar entre los dos tratamientos. Con estos datos, los autores concluyen que la APBI es un tratamiento seguro cuando se realiza con técnicas adecuadas tales como braquiterapia multicatéter o con balón, radioterapia externa o radioterapia intraoperatoria.

Marta et al. (76) en el año 2015 publica un metaanálisis que incluye 8653 pacientes procedentes de 10 publicaciones, de las cuales 8 son estudios randomizados. El aumento en la incidencia de la recaída local es estadísticamente significativo en el grupo de APBI frente al de WBI a los 5 años (HR=4,54; 95% CI; 1,78-11,61; p=0,002). No encuentran diferencias en cuanto a recaída ganglionar, sistémica ni supervivencia global. Tampoco encuentran diferencias en la mortalidad relacionada con cáncer. Los resultados de toxicidad y cosméticos se evaluaron de maneras diferentes en los estudios incluidos y solo en un estudio se valoró la calidad de vida de las pacientes. Hay que destacar que la tasa de toxicidad severa G3 fue muy baja (<3%) en ambos grupos. En el grupo de APBI la toxicidad cutánea fue inferior. De forma global, la APBI se relacionó con menor toxicidad y con resultado cosmético similar o mejor que la WBI. La principal crítica a este metaanálisis es el corto seguimiento (4-10 años) en seis de

los estudios incluidos, lo que podría justificar las bajas tasas de recaídas locales observadas en ambos grupos (tabla 7).

<b>Tabla 7</b>					
Recaída local observada en los distintos estudios del metanálisis de Marta et al. (76)					
Estudio/subgrupo	APBI		WBI		Hazard Ratio CI 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total	
<b>Análisis a los 4 años</b>					
Vaidya 2010 (72)	6	1113	5	1119	1,65 (0,50- 5,41)
<b>Análisis a los 5 años</b>					
Rodríguez 2013 (65)	0	51	0	51	1,00 (0,14-7,10)
Veronesi 2013 (62)	21	651	4	654	7,13 (2,45-20,76)
Eventos total	21	702	4	705	4,54 (1,78-11,61)
<b>Análisis a los 7 años</b>					
Ribeiro 1993 (60)	69	353	39	355	1,95 (1,32-2,89)
<b>Análisis a los 8 años</b>					
Dodwell 2005 (61)	10	84	4	90	2,89 (0,91-9,21)
<b>Análisis a los 10 años</b>					
Polgár 2013 (68)	69	353	39	355	1,95 (1,32-2,89)

APBI: irradiación parcial de mama, WBI: irradiación de todo el volumen mamario. HR: hazard ratio.

Finalmente, en 2016 se publican los resultados del estudio fase III, randomizado, de no inferioridad, del *Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (GEC-ESTRO) en el que se incluyen 1184 pacientes con cáncer de mama estadio 0, I y IIA procedentes de 16 hospitales de 7 países europeos. Se randomiza a WBI con boost en el lecho tumoral con RTE (n=551) frente a APBI utilizando braquiterapia intersticial multicatéter (n=633). A los 5 años de seguimiento, se había producido 9 recaídas locales (RL) en el grupo con APBI y 5 en las que recibieron WBI, siendo la incidencia acumulada de RL de 1,44% y del 0,92%, respectivamente. Se hizo un análisis de la toxicidad cutánea y subcutánea G 2-3 tardía que no mostraron diferencias significativas (p=0,08 y p=0,53 respectivamente). Tampoco se observaron diferencias en el riesgo de fibrosis G3 (severa) a los 5 años (0% con APBI y 0,2% con WBI y (p=0,46). Los autores concluyen que el tratamiento con APBI tras cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, a los 5 años, no es inferior al tratamiento con WBI con respecto al control local, SLE y SG (63). Sin embargo hay que esperar al análisis de los datos tras un seguimiento mayor para poder confirmar los resultados.

Actualmente hay varios estudios randomizados fase III en marcha que incluyen más de 16 000 pacientes. Entre ellos hay que destacar el trabajo de la NSABP B39/RTOG, que junto con el comentado anteriormente de la GEC-ESTRO, son los que incluyen mayor número de pacientes. El diseño de este estudio es de equivalencias, incluirá 3000 pacientes y se utilizarán técnicas de braquiterapia multicatéter, MammoSite® o radioterapia externa.

Demostrado el papel de la APBI y dada su relevancia, distintas sociedades profesionales han publicado guías para la selección de pacientes que permitirían obtener tasas de control local comparables a las obtenidas con el tratamiento estándar con RT sobre el todo volumen mamario (WBI) (77). Los estudios actuales de APBI tienen en cuenta todas estas consideraciones (78, 79). Son estudios fase I/II/III sobre irradiación parcial, donde se han modificado tanto los criterios de inclusión de los pacientes, como la técnica quirúrgica y la localización de la cavidad tumoral. A continuación se hace una descripción detallada de cómo se han llegado a establecer estos criterios de selección de pacientes y las diferentes técnicas que permiten la irradiación parcial en el cáncer de mama.

### **1.5.3. Criterios de selección de los pacientes para APBI**

Tras las primeras incursiones en la irradiación parcial acelerada del cáncer de mama donde se obtuvieron unos resultados en control local tan desalentadores, se observó la necesidad de una selección exquisita de las pacientes para mejorar estos resultados. Se describe a continuación como se realizó la selección de criterios para este tipo de tratamiento.

#### **a) Edad**

Diversos estudios han explorado el papel de la edad en la recaída local (Tabla 8). Es un hecho demostrado que las tasas de recaída local tras cirugía conservadora disminuyen con la edad (80). Las razones biológicas que predisponen a las pacientes jóvenes a hacer más recaídas locales no están claras. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) en su estudio sobre el beneficio de la sobreimpresión del lecho tumoral demostró que la edad joven de las pacientes era el factor pronóstico más importante para la recaída local tanto a los 10 como a los 20 años de seguimiento (45). El mayor beneficio clínico al dar

una sobreimpresión se obtiene en las mujeres jóvenes aunque se mantiene a cualquier edad: a los 20 años la tasa de recaída local se reduce del 36% al 24,4% en las mujeres  $\leq 40$  años ( $p=0,003$ ); del 19,4% al 13,5% para pacientes con edades comprendidas entre 41–50 años ( $p=0,007$ ); del 13,2% al 10,3% en pacientes entre 51-60 años ( $p=0,02$ ) y del 12,7% al 9,7% en pacientes mayores de 60 años ( $p=0,019$ ).

Diferentes estudios han mostrado que la tasa de recaída local en mujeres mayores de 50 años tratadas con 50 Gy es menor del 1% anual. El problema se plantea en el grupo de edad entre 41-50 años, ya que diferentes publicaciones muestran tasas de recaída local que varían entre 2,6 a 19% a los 7 años. Por tanto, se necesitan más estudios en este grupo de edad para tener datos concluyentes.

En los ensayos actuales de APBI existen diferentes criterios cuando se define la edad más adecuada. Algunos investigadores establecen el punto de corte en los 40 años. Otros consideran que sólo se deben incluir a las mujeres postmenopáusicas. En el lado más opuesto se encuentra el estudio de la NSABP B-39, actualmente en marcha, que considera candidatas a las mujeres mayores de 18 años (81).

Por todo lo mencionado anteriormente, no existe evidencia sobre qué edad es la más adecuada para realizar la irradiación parcial. La ASTRO sitúa la edad de corte para realizar la APBI en mujeres mayores de 50 años (entre 50 y 59 recomienda la APBI con precaución dentro de un ensayo clínico) (77). Por otro lado la GEC-ESTRO considera este corte en mujeres mayores de 40 años (entre 40 y 49 años recomienda precaución) (82).

<b>Tabla 8</b> Recaída local en función de la edad de las pacientes en los estudios prospectivos de APBI. Fuente: Polgár, C. (82)						
Edad (años)	≤40	>40-50	>50-60	>60	Cualquier edad	MS
<b>HNIO fase II-III (68, 83-85) RL cruda%</b>	33,3 (2/6)	2,6 (1/39)	6,9 (4/58)	4,3 (3/70)	5,8 (10/173)	7,3 años
<b>Austriaco-Alemán fase II (63) RL cruda%</b>	0 (0/3)	8,7 (4/46)	1,2 (1/82)	2,1 (3/143)	2,9 (8/274)	5,25 años
<b>WBH fase II (86) RL cruda %</b>	0 (0/1)	4,3 (1/23)	8,7 (4/46)	3,9 (5/129)	5 (10/199)	9,7 años
<b>Universidad Winsconsin fase II (87) RL cruda %</b>	0 (0/8)	6,1 (4/66)	2,2 (2/93)	4,2 (5/120)	3,8 (11/286)	5 años
<b>RTOG 95-17 fase II (88)RL cruda%</b>	NR	19 (4/21)	4,2 (1/24)	1,8 (1/54)	6,1 (6/99)	7 años
<b>Universidad Örebro fase II (89) RL cruda %</b>	0 (0/1)	12,5 (2/16)	0 (0/19)	6,7 (1/15)	5,9 (3/51)	7,2 años
<b>Estudios en global RL cruda %</b>	10,5 (2/19)	7,6 (16/211)	3,7 (12/322)	3,4 (18/531)	4,4 (48/1083)	-
Abreviaturas: MS: seguimiento medio; HNIO: Hungarian National Institute of Oncology; WBH: William Beaumont Hospital; RL: recaída local; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; NR: no registrado.						

### **b) Estudio diagnóstico preoperatorio**

El estudio diagnóstico convencional de las pacientes candidatas a APBI debe incluir el examen físico, la mamografía diagnóstica y la ecografía. Para algunos autores la resonancia magnética (RM) también es necesaria para identificar a las posibles candidatas de APBI (90-92). El objetivo de la RM en estas pacientes es definir mejor la extensión de la lesión/enfermedad, identificar lesiones multifocales o multicéntricas ocultas y definir el mejor abordaje quirúrgico para evitar reintervenciones.

Teóricamente, la APBI estaría contraindicada en las pacientes con enfermedad multifocal o multicéntrica, debido a la posibilidad de aparición de nuevas lesiones satélites y al mayor riesgo de recidiva local que presentan. La multicentricidad, definida como la presencia de un foco tumoral más allá de 2 cm del tumor principal, se ha relacionado con un mayor riesgo de recidiva local, por lo que es

considerada una contraindicación para la realización de APBI (93, 94). Los tumores multifocales, entendidos como focos separados pero dentro del mismo cuadrante, potencialmente podrían ser tratados con APBI, aunque la mayoría de los estudios de APBI consideran la multifocalidad como una contraindicación, al menos relativa (79, 87, 95). La guía de la ASTRO para APBI valora la multifocalidad en función de la suma de los focos, considerando de bajo riesgo si la suma es menor a 2 cm, de 2-3 cm como precaución y cuando son mayores de 3 cm se consideran como inelegibles por el alto riesgo de recidiva, siendo estas últimas pacientes malas candidatas (77). Por otro lado, la guía de la ESTRO considera la multifocalidad según la distancia entre focos, de manera que si los focos están a 2 o menos cm del foco principal tienen un riesgo intermedio y son candidatos a APBI, mientras que si están a más de 2 cm de la lesión principal se consideran de alto riesgo y por lo tanto no elegibles para APBI (82). Los resultados del estudio NSABP B-39, actualmente en marcha y que permite la inclusión de pacientes con enfermedad multifocal aportarán información sobre este aspecto.

Otro de los problemas de la multicentricidad y la multifocalidad deriva del número y tamaño de las escisiones/cicatrices quirúrgicas. Menos escisiones producirán una cavidad quirúrgica más pequeña y un volumen de radiación más pequeño, independientemente de qué tipo de técnica de APBI utilicemos. El beneficio de una única escisión es especialmente relevante en las pacientes que reciben APBI en dosis única con radioterapia intraoperatoria (IORT), debido al concepto de una operación/una dosis de radiación.

Cuando existen lesiones sospechosas en otras localizaciones de la mama deben ser biopsiadas antes de la cirugía con técnicas percutáneas. Si el estudio de estas lesiones sospechosas se realiza en el momento de la tumorectomía principal, se deberían desestimar las técnicas intraoperatorias priorizando las diferidas.

### ***c) Tamaño tumoral***

La mayoría de los estudios utilizan como límite del tamaño tumoral los 2-3 cm. Al principio los estudios de APBI incluían pacientes con tumores de hasta 5 cm, pero se observó que aquellos de mayor tamaño (los de 4-5 cm) tenían mas riesgo de

recidiva local (93, 94). Además otro problema derivado del tamaño es que originan cavidades de tumorectomía grandes lo que suele complicar todas las técnicas de APBI. A su vez, las cavidades grandes implican volúmenes de tratamiento más grandes y por tanto mayor posibilidad de toxicidad de los tejidos circundante, dadas las altas dosis que se aplican con la APBI. Esta toxicidad se manifiesta como resultados adversos cosméticos, necrosis grasa, dolor, etc. Por estos motivos, las pacientes con tumores localmente avanzados no se consideran actualmente candidatas para la APBI ni siquiera aquellas con respuesta patológica completa tras tratamiento primario.

#### ***d) Los márgenes quirúrgicos***

Los márgenes quirúrgicos afectos se consideran el principal factor determinante de recidiva local en el tratamiento conservador del cáncer de mama (96, 97). La tasa de recidiva local aumenta con la proximidad de los márgenes de manera que es del 0% en pacientes con márgenes negativos, del 4% en pacientes con márgenes cercanos, del 6% si hay afectación focal y del 21% en caso de márgenes ampliamente positivos (98). Así, el estado de los márgenes es fundamental en el tratamiento conservador del cáncer de mama, siendo inaceptable la escisión del tumor sin márgenes libres. Sin embargo, la definición de margen libre ha sido motivo de controversia y ha ido evolucionando en el tiempo (99). Actualmente se dispone del consenso entre las sociedades americanas de oncología radioterápica y de cirugía oncológica, basándose en los resultados de un metanálisis donde se evaluó la relación entre el tamaño del margen quirúrgico y la recidiva local en pacientes con estadios I y II de cáncer de mama que recibieron RT en todo el volumen mamario. En este estudio se define el margen positivo cuando el tumor contacta con la tinta china, tanto en el carcinoma infiltrante como en el carcinoma ductal in situ (CDIS). Por tanto, se considera margen negativo cuando el tumor no contacta con la tinta. Además, el riesgo de recidiva es independiente del tamaño del margen, ya que no se ha observado menor riesgo en aquellos tumores con márgenes de mayor tamaño (96). El estudio NSABP-B39 ya utiliza el concepto de margen negativo cuando no contacta con la tinta. Sin embargo, las guías de la sociedades americana y

Europea actualmente, continúan utilizando el límite de 2 mm como margen de seguridad (82, 100).

#### ***e) Grado histológico***

En los estudios prospectivos no se ha incluido de forma rutinaria el grado histológico como criterio de selección de las pacientes para la realización de APBI. Sin embargo, en el estudio húngaro mencionado anteriormente, se demostró que las pacientes con tumores grado III tenían un tiempo libre de recaída local más corto (20 meses) frente a las pacientes con tumores grado I y II (38 meses) (43). Ni la guía de la ASTRO ni la de la GEC-ESTRO incluye el grado histológico como criterio de selección de las pacientes para APBI (82, 100).

#### ***f) Afectación ganglionar***

La afectación ganglionar se ha relacionado históricamente con un aumento de la tasa de recidiva local. Hay que destacar que en los primeros estudios de APBI la valoración ganglionar generalmente era incompleta (incluso desconocida) y esos estudios documentaron una alta incidencia de RL (61, 93, 94, 101). La afectación ganglionar es considerada en la mayoría de los grupos una contraindicación para la APBI. Para la ASTRO, por ejemplo, es criterio de paciente no elegible (100). Por tanto, cualquier paciente candidata a APBI debe tener un estudio del estado ganglionar, bien con biopsia de ganglio centinela o con linfadenectomía axilar. Sin embargo también se está evolucionando en este criterio, de manera que para la GEC-ESTRO se consideran pacientes de riesgo intermedio si hay entre 1-3 ganglios afectados, permitiendo la APBI en estas pacientes dentro del contexto de un ensayo clínico (82). Mas allá, el estudio NSABP B-39 está analizando la influencia de la afectación ganglionar en la irradiación parcial, permitiendo la inclusión de mujeres con más de 3 ganglios afectados.

#### ***g) Histología tumoral***

La mayoría de los estudios de APBI se han centrado en pacientes con carcinoma ductal infiltrante (CDI) o CDI mixto con carcinoma ductal in situ (CDIS) limitado, estando definida la indicación de APBI en estos tipos histológicos. Sin embargo, el componente extenso del carcinoma intraductal (CIE) y el carcinoma lobulillar

infiltrante (CLI) se consideran factores de alto riesgo de presentar recidiva local y por tanto se considera que esta técnica no es la óptima en estos subgrupos de pacientes (60).

Aunque son pocos los estudios que han incluido un número suficiente de pacientes con CDIS o CLI para su evaluación, existen datos contradictorios relativos a la importancia de estos factores (102, 103).

El CLI se ha considerado históricamente contraindicación relativa para la realización de irradiación parcial por su comportamiento multifocal y crecimiento difuso. En el estudio del *Christie Hospital* la tasa de recaída local para pacientes tratados con APBI en el lecho tumoral en los CLI fue del 43%, si bien, muchas de esas pacientes no eran candidatas adecuados para APBI por otras razones, como márgenes y/o estatus ganglionar desconocido (93). Sin embargo, el estudio austríaco-alemán obtiene buenos resultados de control local en las pacientes con CLI si bien considera los márgenes quirúrgicos libres cuando son superiores a 2 mm (89, 104-106). Así, de las 274 pacientes incluidas en este estudio, el 16% eran CLI, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recaída local a los 5 años, en comparación con otras histologías (106). Sin embargo, la falta de inclusión de pacientes con CLI en los estudios prospectivos hace que la evidencia sea limitada y por tanto se debe tener precaución al elegir como candidatas a estas pacientes fuera de ensayos clínicos, tal y como aconsejan tanto la guía de la ASTRO como la de la GEC-ESTRO (77, 82).

En relación al carcinoma lobulillar in situ asociado a carcinoma infiltrante, no debe considerarse como contraindicación para la irradiación parcial igual que tampoco lo es para el tratamiento conservador del cáncer de mama (82).

El tratamiento de las pacientes con CDIS con APBI es controvertido, porque al igual que el CLI su patrón de crecimiento es disperso con tendencia a la multifocalidad, lo que es un factor predictor significativo de recaída local (82). Históricamente se han excluido estas pacientes de la APBI. A este respecto es importante destacar el trabajo de Faverly y colaboradores, quienes realizaron por ordenador una reconstrucción en 3D del árbol ductal mamario, encontrando que el CDIS era unicéntrico en la mayoría de los casos (>95%), extendiéndose continua

o discontinuamente a lo largo de los ductos con un patrón segmentario. El patrón discontinuo se daba en el 50% de los casos y los espacios entre estos focos separados eran menores a 10 mm en el 92% de los casos. Estos datos sugieren que si los márgenes quirúrgicos son adecuados se podría conseguir buenos resultados en control local utilizando APBI (107). Así, una paciente con CDIS menor de 3 cm., unifocal, con márgenes adecuados, podría ser considerada adecuada para tratar con APBI aunque con precaución (77, 82, 93).

Mención a parte tiene el componente in situ extenso (CIE) que se define como más del 25% del tamaño tumoral total. La *American Society of Breast Surgeons* (ASBS) en su estudio de APBI con MammoSite® registró una mayor tasa de recaída local en pacientes con CIE (108). En estas pacientes el CIE se comporta como un CDIS puro. Por lo tanto, la mayoría de los autores considera el CIE como contraindicación para la realización de APBI. (Tabla 9).

<b>Tabla 9</b> Recaída local asociada al componente intraductal extenso tras tratamiento conservador en el cancer de mama. Fuente: Polgár, C. (82)				
Autor	Seguimiento medio (años)	RL%		Dosis en lecho tumoral (Gy)
		CIDEx +	CIDEx -	
Wazer (109)	7	12	3	50-70,4
Fowble (110)	10	22	4	60-70
Eberlein (111)	10	27	7	>60
Krishnan (112)	10	9	5	60-70
Fodor (113)	10	27	7	50
Polgár (114)	5	16	10	50-66
<b>Todos los estudios</b>	5-10	9-27	3-10	60-70,4
<i>Abreviaturas- RL: recaída local; CIDEx: carcinoma intraductal extenso.</i>				

### ***h) Biología tumoral***

La clasificación de los tumores en subgrupos según las características moleculares (luminal A / B, triple negativo, sobreexpresión de Her2, etc.) ha surgido como un factor potencialmente predictivo en el riesgo de recaída local en los últimos años y por lo tanto, se ha convertido en un tema de interés en el momento de la selección de pacientes para APBI. De esta manera, las pacientes

con tumores luminal A parecen tener tasas de recidiva local muy bajas, representando una cohorte adecuada para APBI (115). Hay varios estudios que encuentran un aumento en la recaída local cuando los receptores de estrógeno y/o los de progesterona son negativos, aunque el papel de los receptores hormonales como factor pronóstico de recaída local está todavía sin determinar (116-119). Así, la ASTRO recomienda, en el grupo de bajo riesgo tumores que sean luminales (receptores estrógenos positivo) (100), mientras la GEC-ESTRO no incluye esta variable en su clasificación, considerando que no hay evidencia suficiente para no elegir a las pacientes con receptores de estrógeno negativos para APBI (82). No obstante, son necesarios más estudios para considerar el perfil molecular como criterio de selección del tratamiento local más adecuado (120).

Aunque los perfiles moleculares podrían ayudarnos a seleccionar pacientes de bajo riesgo y por tanto candidatas a APBI, hay que destacar que la mayoría de los estudios de "perfiles moleculares" hasta la fecha utilizan equivalencias con inmunohistoquímica (IHQ) en lugar de verdaderos perfiles de expresión génica. Hay que considerar que se observa una discordancia entre el 10-15% de los perfiles realizados con IHC frente a los perfiles del tumor obtenidos a través de análisis de la expresión de genes (121).

Los resultados de los estudios fase II y especialmente los fase III que están en marcha nos mostrarán la importancia de cada una de estas variables a la hora de la selección de los pacientes.

### ***j) Invasión linfovascular (ILV)***

Muchos autores han considerado la ILV como factor de riesgo para la RL (43, 122). En el estudio de Polgár et al. 2002 sobre el *boost*, la ILV duplicaba la posibilidad de recaída, siendo el control local a 5 años del 12,5% frente al 6,2%;  $p=0,039$  (43). Así surge otra diferencia entre las principales guías para APBI. Mientras la GEC-ESTRO considera una ILV como no aceptable para APBI, la ASTRO acepta una ILV focal o limitada con precaución, dentro de un ensayo clínico (*cautionary*) mientras que si es extensa la considera inelegible y por tanto inaceptable (82, 100). En la tabla 10 se muestran los resultados de algunos

estudios de APBI donde se han seleccionado a las pacientes siguiendo los criterios de riesgo.

<b>Tabla 10.</b> Resultados de estudios de APBI utilizando criterios de selección de las pacientes estrictamente adecuados con seguimiento $\geq 4$ años. Fuente: Polgár, C. (82)					
Institución	Técnica	Seguimiento medio(años)	RL % (n)	RL anual % (n)	Comentarios a la selección de pacientes
<b>HNIO, Budapest I (84, 85, 123)</b>	BQT-HDR	11,1	8,9 (4/45)	0,80	T $\leq$ 2cm; márgenes libres; unifocal, GI-II; pN0 o pN1mi; No límite edad. Excluidos: CLI, CDIS y CIDEx..
<b>Hospital William Beaumont(86, 124)</b>	BQT LDR/HDR	9,7	5 (10/199)	0,52	T $\leq$ 3cm; márgenes $\geq$ 2mm; pN0; edad > 40 años. Excluidos: CLI, CDIS y CIDEx..
<b>Örebro Med. Centre (89)</b>	BQT-PDR	7,2	5,9 (3/51)	0,83	T $\leq$ 4cm; márgenes libres; unifocal; 12% pN1a; 8% CLI; $\geq$ 40 años. Excluido CDIS y CIDEx..
<b>RTOG 95-17 (88)</b>	BQT LDR/HDR	7	6,1 (6/99)	0,91	T $\leq$ 3cm; márgenes libres; unicéntrico; 20% pN1a (no EEC); No límite edad. Excluidos: CLI, CDIS y CIDEx..
<b>HNIO, Budapest II (85, 101)</b>	BQT-HDR / RTE	6,8	4,7 (6/128)	0,69	T $\leq$ 2cm; márgenes $\geq$ 2mm; unifocal, GI-II; pN0 o pN1mi; >40 años. Excluidos: CLI, CDIS y CIDEx..
<b>Clínica Ochsner (79)</b>	BQT LDR/HDR	6,25	2 (1/51)	0,32	T $\leq$ 4cm; márgenes libres; unicéntrico; 18% pN1a; 10% CDIS, 14% CIDEx; No límite edad.
<b>Hospital Ninewells (125)</b>	BQT-LDR	5,6	0 (0/11)	0	T $\leq$ 3,5cm; unifocal; pN0 o pN1a (1 ganglio +); > 40 años. Excluidos: CLI, CDIS y CIDEx..
<b>Austriaco-alemán (105, 106)</b>	BQT-HDR/PDR	5,25	2,9 (8/274)	0,55	T $\leq$ 3cm; márgenes $\geq$ 2mm; unifocal, GI-II; pN0 o pN1mi; RE o RP positivos, 16% CLI, > 35 años. Excluidos: CDIS, CIDEx, ILV.
<b>Ensayo FDA, EEUU(126)</b>	MammoSite	5,2	0 (0/43)	0	T $\leq$ 2cm; márgenes libres; unifocal; pN0; $\geq$ 45 años. Excluidos: CLI, CDIS y CIDEx..
<b>HNIO-Kiel (127)</b>	MammoSite	5	0 (0/11)	0	T $\leq$ 2cm; márgenes $\geq$ 5mm; unifocal; GI-II; pN0; RE o RP positivos; $\geq$ 60 años. Excluidos: CLI, CDIS y CIDEx
<b>Universidad de Navarra (95)</b>	BQT-HDR	4,4	3,8 (1/26)	0,86	T $\leq$ 3cm; márgenes $\geq$ 2mm; unicéntrico; pN0; no límite de edad. Excluidos: CLI, CDIS y CIDEx
<b>Universidad de Wiconsin (87)</b>	BQT-HDR / MammoSite	4	2,9 (8/273)	0,72	T $\leq$ 3cm; márgenes $\geq$ 2mm; unicéntrico; 7% pN1a (sin EEC); 13% CDIS; no límite de edad. Excluidos: CLI y CIDEx,
<b>Universidad Kansas(104)</b>	BQT-LDR	4	0 (0/25)	0	T $\leq$ 2cm; márgenes libres; unifocal; GI-II; pN0; 12% CLI (clásico); $\geq$ 60 años. Excluidos: CLI no clásico, CDIS y CIDEx

Abreviaturas. BQT: braquiterapia intersticial. HDR: alta tasa, LDR: baja tasa; MDR: tasa media; RTE: radioterapia externa, pNx estatus axilar desconocido. CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; ILV: invasion linfovascular; CIDEx: carcinoma intraductal extensor. CDIS: carcinoma intraductal. HNIO: Hungarian National Institute of Oncology. EEC: extension extracapsular. RE: receptor estrógeno. RP: receptor progesterone

Tras revisar todos los factores comentados anteriormente, las diferentes sociedades de Oncología Radioterápica, principalmente la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) (100) y la *Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (GEC-ESTRO) (82), han elaborado guías de recomendación para la selección de las pacientes para la realización de irradiación parcial. Estas guías consideran tres grupos fundamentales en función del riesgo de recidiva: según la ASTRO se definen los grupos como pacientes elegibles, con precaución o inelegibles y para la GEC-ESTRO pacientes con bajo, intermedio o alto riesgo, siendo los grupos de bajo riesgo de recidiva o elegibles, los candidatos ideales para la irradiación parcial.

Se resumen a continuación los criterios que según las guías de GEC-ESTRO y ASTRO se deben considerar para seleccionar las pacientes candidatas a irradiación parcial. (Tabla 11).

Si analizamos los criterios de ambas guías se observan algunas diferencias destacables que merece la pena mencionar. Aunque la existencia de ganglios positivos ha sido clásicamente una contraindicación para la APBI, la GEC-ESTRO justifica la inclusión de estos pacientes en el riesgo intermedio, dentro de un ensayo clínico siempre que sea de 1 a 3 ganglios afectados, sin embargo la ASTRO considera a estas pacientes inelegibles. Por otro lado, aunque los receptores hormonales positivos se considera un factor de buen pronóstico, la ASTRO considera que si son negativos deben incluirse con precaución bajo ensayo clínico mientras que la GEC-ESTRO no considera que haya evidencia suficiente para exigir que los receptores sean positivos antes de realizar una APBI. Finalmente la invasión linfovascular es un criterio fundamental para la GEC-ESTRO cuya presencia considera contraindicación absoluta para la realización de APBI mientras que la ASTRO considera que si la ILV es focal estas pacientes se pueden incluir con precaución, dentro de un ensayo clínico ya que no hay evidencia suficiente para evitar que estas pacientes se traten con APBI (77, 82).

**Tabla 11**  
Criterios de selección de pacientes para la irradiación parcial del cancer de mama según el riesgo de recidiva. Guías de la GEC-ESTRO (82) y de la ASTRO (77).

Criterio selección	Riesgo GEC-ESTRO			Riesgo ASTRO		
	BAJO	INTERMEDIO	ALTO	ELEGIBLE	PRECAUCIÓN	INELEGIBLE
Edad (años)	>50	40-50	≤40	≥60	≥50-59	<50
Tamaño tumoral (mm)	≤30	≤30	>30-	≤20	21-30	>30
T	T1-2	T1-2	T2(>30); T3-4	T1	T0, T2	T2(>30); T3-4
Margen quirúrgico (mm)	≥20	<20 (libre)	afecto	≥20	<20 (libre)	afecto
ILV	No	No	Presente	No	Focal	Extensa
RE	No valorables	No valorables	No valorables	Positivos	Negativos	-
Centralidad	Unicéntrico	Unicéntrico	Multicéntrico	Unicéntrico	Unicéntrico	Multicéntrico
Focalidad	Unifocal	Multifocal (<2cm entre focos)	Multifocal (>2cm entre focos)	Unifocal	Multifocal (si suma 21-30mm)	Multifocal (suma>30mm) o cínicamente multifocal
Histopatología	CDI*	CLI	-	CDI	CLI	-
CDIS puro	No	Sí	-	No	≤30mm	>30mm
CDIEx	No	No	Presente	No	≤30mm	>30mm
N	pN0	pN1mi, 1a	pNx, ≥pN2a	pN0	pN0	pNx, pN+
Neoadyuvancia	No	No	Si	No	No	Si
Mutación BCRA 1-2	-	-	-	No	No	Sí

Abreviaturas: RE: receptores de estrógenos; ILV: invasión linfovascular; CDIS: carcinoma ductal in situ; CDIEx: carcinoma intraductal extensor; N: estado ganglionar; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante. \*: CDI, mucinoso, coloide, tubular, medular.

## 1.6. Técnicas para la irradiación del lecho tumoral

Para poder plantear una correcta irradiación del lecho tumoral en el cáncer de mama, resulta esencial realizar una selección adecuada tanto de las pacientes como de la técnica de irradiación que se va a utilizar.

La irradiación del lecho tumoral, ya sea como irradiación parcial de la mama (PBI) o como sobreimpresión, se puede realizar mediante radioterapia externa, braquiterapia o con radioterapia intraoperatoria (IORT). Actualmente no existe una técnica ideal, presentando ventajas y limitaciones cada una de ellas.

### 1.6.1 Braquiterapia

#### a) Concepto

El término braquiterapia deriva del griego “*brachys*” que significa cercano o próximo. Es una modalidad de tratamiento radioterápico que consiste en situar las fuentes radioactivas a corta distancia, en contacto o en el interior del tejido a tratar. Esta técnica permite depositar la dosis en los tejidos circundantes a las fuentes, a una distancia que varía de unos milímetros a pocos centímetros del aplicador. Comparada con la radioterapia externa, permite administrar una dosis mayor de radiación en un volumen mucho menor. Las fuentes utilizadas en braquiterapia son siempre fuentes selladas, lo que evita la contaminación y que el material radiactivo se disperse. Estas fuentes encapsulada se colocan en forma de implante en el interior o en las proximidades de la zona a tratar, reduciendo las dosis de radiación de los tejidos sanos.

### ***b) Evolución histórica***

La braquiterapia fue la primera modalidad de tratamiento radioterápico del cáncer utilizada tras el descubrimiento de la radiactividad. La primera referencia publicada sobre un tratamiento oncológico con braquiterapia data del año 1903, en San Petersburgo, utilizando una fuente de radio (128). El primer informe sobre braquiterapia para el tratamiento del cáncer se publicó en 1929. (82, 129)

En los comienzos de la braquiterapia, en el siglo IXX, las fuentes radiactivas de Radio 226 ( $^{226}\text{Ra}$ ), se presentaban en forma de agujas o tubos y se implantaban directamente (*hot loading*) en el paciente, con la consiguiente exposición del personal médico y la escasa precisión en su colocación por la premura de tiempo. No se disponía de sistema de cálculo automatizado lo que hacía que se aplicaran cálculos basados en medidas experimentales, como las tablas de Paterson y Parker (130). Estas tablas utilizan las reglas del sistema dosimétrico de Manchester, desarrollado en 1930, que constituían el cuerpo de doctrina de la dosimetría de la braquiterapia de la época. En este sistema dosimétrico, la ubicación de las fuentes se adapta con el fin de producir una la distribución de dosis más uniforme. En EEUU se comenzó a utilizar el Sistema de Quimby que adoptó igualmente un posicionamiento uniforme de las fuentes pero asumiendo que los puntos calientes se localizaran en la zona central del implante (128).

Hasta finales de 1950 el Radio 226 ( $^{226}\text{Ra}$ ) fue el único isótopo radiactivo disponible para su utilización clínica. La masa de radio utilizada se expresaba en mg radium (mg-Ra) y la dosis administrada se expresaba en forma de mg/hr (131).

A finales de la década de los 50 se desarrollaron los isótopos artificiales, fundamentalmente el Cobalto 60 ( $^{60}\text{Co}$ ), el Cesio 137 ( $^{137}\text{Cs}$ ). Este último, en forma de esferas porcelánicas o polvo encapsulado, termina por sustituir a las de radio en la braquiterapia ginecológica. Inicialmente no se modificó el sistema dosimétrico, continuando la expresión de la carga de las fuentes en forma de mg-radium-equivalente.

A partir de la década de los 60 se empezaron a utilizar otras fuentes radioactivas como el Iridio 192 ( $^{192}\text{Ir}$ ), la más empleada en la actualidad. La aparición de estas nuevas fuentes implicó la necesidad de redefinir los parámetros dosimétricos. Para realizar el cálculo de dosis en los implantes de carga diferida con hilos de  $^{192}\text{Ir}$ , en 1960, Pierquin y Dutreix (130) desarrollan el Sistema de Paris. Este sistema precisa determinar el volumen blanco en espesor, longitud y anchura, y seguir las reglas de construcción del implante que asegurarán la cobertura del volumen blanco por la isodosis de referencia. Las reglas se basan en que las fuentes radioactivas deben colocarse paralelas, rectas y sus centros deben estar situados en un mismo plano perpendicular a las fuentes (denominado plano central), en el que se realiza el cálculo. Las fuentes radioactivas deben tener la misma actividad y estar equidistantes entre ellas. Actualmente se utiliza software informático para el cálculo dosimétrico de la braquiterapia.

En los inicios se estableció el Curie o Curio (Ci) como unidad de medida de radioactividad, representando un Ci la actividad de 1gr  $^{226}\text{Ra}$  ( $3,7 \times 10^{10}$  desintegraciones/segundo). Posteriormente, el Ci fue sustituido por el Becquerel (Bq) que equivale a 1 desintegración/segundo (128).

En el año 1978 el  $^{226}\text{Ra}$  fue prohibido para las aplicaciones clínicas debido a su prolongado periodo de semidesintegración (1600 años), así como al riesgo de contaminación derivada del producto gaseoso de su desintegración natural, el Radón 222 ( $^{222}\text{Rn}$ ), un potente emisor alfa.

Un aspecto relevante en relación a la braquiterapia es la protección radiológica del personal, sobre todo la de aquellos que manipulan y colocan las fuentes directamente en el paciente, por su exposición a altas dosis de radiación. Desde el inicio de la braquiterapia, se hicieron intentos para diseñar técnicas de carga diferida manuales que permitieran reducir la exposición a la radiación.

Estas técnicas de carga diferida fueron posibles a partir de la década de 1960 cuando aparece la fuente de  $^{192}\text{Ir}$ , que dado su tamaño permitía dicha carga en forma de alambres tras la colocación de agujas, tubos plásticos u horquillas inactivas (técnica desarrollada en Europa por el equipo del Instituto Gustave Roussy en París, Francia).

Con la técnica diferida manual se insertaban en el quirófano tubos plásticos, agujas u horquillas huecos en el órgano o tejido que iba a ser tratado y posteriormente el médico o técnico tras una mampara de protección cargaban las fuentes manualmente en la habitación de aislamiento, en la que el paciente permanecía durante unos días. Existía la posibilidad de retirar la carga radioactiva en caso de emergencia médica. Este paso de la carga inmediata a la carga diferida redujo considerablemente la exposición del personal a la radiación y supuso un avance en la protección radiológica del personal médico y técnico. Sin embargo, se mantenía la exposición a la radiación durante la preparación de la fuente, la inserción en los aplicadores y durante su extracción. De igual manera, el personal de enfermería, las visitas y el propio paciente continuaban estando expuestos a la irradiación.

La comercialización de los proyectores de fuentes introduce la técnica diferida automática consiguiendo la mejor protección radiológica del personal. Son equipos que constan de un cable con una fuente radioactiva soldada en el extremo, casi puntual, de 0.9 x 4.5 mm de longitud, que se aloja en un contenedor blindado específico y se moviliza mediante un sistema mecánico habitualmente eléctrico. Actualmente la técnica diferida automática es la técnica más utilizada en los tratamientos de braquiterapia porque permite al personal médico, enfermería y técnicos así como a los acompañantes estar cerca del paciente con una mayor seguridad y limitando el riesgo de irradiación incluso en situaciones de accidente.

Con este tipo de técnica, tras una planificación dosimétrica, la fuente radioactiva se dirige de forma automática hacia los aplicadores o vectores colocados en el paciente, se detiene en las posiciones determinadas por la dosimetría el tiempo determinado también durante la planificación para administrar la dosis prescrita en el volumen de tratamiento. Posteriormente y también de forma automatizada, se proyecta de nuevo al interior del contenedor blindado para su almacenaje una vez que la fuente radioactiva ha recorrido todos los vectores o agujas. Tanto el comienzo como el fin de tratamiento así como todas las interrupciones ocasionales durante el mismo se realizan de forma automatizada. El sistema de seguridad permite la retracción de la fuente de forma manual en caso de emergencia, con una máxima seguridad.

El desarrollo de los sistemas de carga diferida, y fundamentalmente, el de los sistemas de carga automática, permitió el empleo de fuentes radiactivas con mayor tasa de dosis, como la de alta tasa de dosis (HDR), que se ha convertido en la más utilizada en la actualidad.

### c) Clasificación

La braquiterapia se puede clasificar según distintos criterios (131-134).

#### 1- Braquiterapia según la posición de la fuente

Intersticial: la fuente se incluye dentro del tumor o zona a tratar. Se implantan en la zona a irradiar unas agujas vectoras o tubos plásticos huecos, colocados en paralelo, a través de los cuales circula la fuente radiactiva. Se utiliza en tumores de piel, mama y sarcomas, entre otros. De inicio se empleó con fuentes de baja tasa de dosis (LDR), pero en la actualidad la mayoría de los centros la realizan con alta tasa de dosis (HDR). La braquiterapia intersticial fue la primera técnica de APBI realizada con éxito (135).

De contacto: la fuente se coloca próxima al tumor o lecho tumoral, pudiendo ser a su vez:

Intracavitaria: se trata de implantes en los que la fuente se coloca aprovechando el interior de cavidades naturales del organismo, en contacto con el tumor o la zona a irradiar. Se emplea en el cáncer ginecológico tanto de endometrio, cérvix y vagina. Utiliza distintos tipos de aplicadores rígidos o flexibles, moldes y cilindros vaginales.

Intraluminal: se aplica este término a aquellos implantes en los que una o varias fuentes lineales contenidas en sus correspondientes aplicadores se introducen en órganos huecos con luz interior (o lumen). Las localizaciones en las que se aplica son bronquios, esófago, tumores de vías biliares y para-endovasculares (50).

Endovascular: otra modalidad derivada de la braquiterapia intraluminal es la endovascular, se utiliza para prevenir y evitar la reestenosis de un vaso sanguíneo después de haber eliminado la estenosis mediante una angioplastia. Se puede aplicar a los vasos sanguíneos cardiacos y de las extremidades (50).

Superficial: se utiliza para tratar tumores en la superficie del organismo, fundamentalmente tumores de piel. La fuente se coloca en la superficie, generalmente a través de diferentes tipos de aplicadores que se amoldan a la zona a irradiar.

## 2- Braquiterapia según la temporalidad del implante

Implantes permanentes: las fuentes se depositan de forma definitiva en el tejido, por lo que la actividad de las mismas es pequeña y la vida media corta. Suelen tener forma de semillas. No se utilizan con carga diferida (50). El implante permanente se utiliza con frecuencia en el cáncer de próstata. En este caso las fuentes radioactivas utilizadas habitualmente son de yodo 125 ( $^{125}\text{I}$ ) o Paladio 103 ( $^{103}\text{Pd}$ ) en forma de semillas. La dosis total se administra durante un largo periodo de tiempo (la vida media del  $^{125}\text{I}$  es de 59,49 días) mientras la tasa de dosis disminuye exponencialmente.

Implantes temporales: la fuente se coloca durante un tiempo determinado. La fuente se sitúa en la zona a irradiar y tras administrar la dosis prescrita se retira.

Actualmente se utilizan fuentes de iridio aunque inicialmente se utilizaba el cesio. La mayoría de las veces se realiza mediante carga diferida automática (50).

### 3- Braquiterapia según la tasa de dosis de radiación de la fuente (según la definición ICRU) (131, 133)

La tasa de radiación es la dosis de radiación aplicada por unidad de tiempo. Se dividen en:

- Baja tasa de dosis (LDR) 0,4-2 Gy/hora.
- Media tasa de dosis (MDR) 2-12 Gy/hora.
- Alta tasa de dosis (HDR) > 12 Gy/hora.

Tradicionalmente la braquiterapia ha utilizado fuentes LDR lo que implicaba una duración de los tratamientos de horas e incluso días, tiempo durante el cual los pacientes deben permanecer en habitaciones blindadas. Generalmente la dosis total se administra mediante un solo implante (128). Se pueden realizar implantes permanentes o temporales según la fuente utilizada.

La progresión de LDR a HDR se ha realizado por motivos principalmente de radioprotección y de optimización de recursos y ha conllevado una modificación en la filosofía de los tratamientos por las diferencias radiobiológicas de los mismos. Han sido necesarios muchos estudios en investigación básica y clínica para obtener un modelo de isoeffecto entre ambas técnicas, basado en el modelo lineal cuadrático con corrección de tiempo (136).

El desarrollo de la alta tasa de dosis (HDR) ha supuesto una variación importante del tiempo de tratamiento, desde los 4-5 días que precisaba la baja tasa a minutos con HDR. Otra de las ventajas que ofrece la utilización de la HDR es que permite realizar los tratamientos de forma ambulatoria, con la ventaja que supone para el paciente y la reducción de costes asociados a la hospitalización. Al precisar siempre de un sistema de carga diferida automática, permite también una mayor radioprotección del personal profesionalmente expuesto necesario para el tratamiento del paciente (137).

La braquiterapia de tasa de dosis pulsada (PDR) supone una manera diferente de utilizar las fuentes de HDR, imitando un tratamiento continuo con LDR mediante la administración de la dosis en pequeños pulsos, uno cada hora o cada 2 horas, y adaptando la dosis durante cada pulso para que la tasa total esté en el rango de la LDR (0,6-1 Gy/h). El tratamiento se distribuye en el mismo periodo de tiempo que un tratamiento de LDR normal. La mayor ventaja es que permitió aumentar la confianza en la braquiterapia HDR y supuso una transición adecuada entre LDR y HDR (128).

#### 4- Braquiterapia según la técnica de aplicación

Manual: el médico coloca de forma manual las fuentes radiactivas en el paciente.

Automática: el médico conecta los aplicadores a tubos de transferencia que parten de un contenedor que contiene la fuente o fuentes radiactivas. De forma dirigida, la fuente se posicionan en los catéteres.

La principal diferencia y ventaja cuando se utiliza la carga automática es la ausencia de exposición a la radiación, en condiciones normales de operación, por parte de los profesionales que intervienen en el proceso. Por otro lado los incidentes y accidentes que ocurren cuando se utilizan fuentes de forma automática se reducen de forma significativa (138).

#### 5- Braquiterapia según la forma de carga del material radiactivo

Carga inmediata: el aplicador se encuentra precargado con las fuentes radioactivas en el momento de insertarlo en el paciente. Durante la preparación de la fuente de forma manual en el aplicador, existe un riesgo aumentado de exposición a la radiación para el personal sanitario que realiza esta tarea.

Carga diferida: primero se sitúa el aplicador en la posición adecuada en el paciente y posteriormente se cargan las fuentes radioactivas en su interior, bien manualmente o de modo remoto automático.

En el momento de definir la braquiterapia debemos utilizar cada uno de estos parámetros. Por ejemplo, la braquiterapia intersticial temporal con alta tasa mediante carga automática diferida, en la que el tratamiento se realiza,

generalmente, con una única fuente radiactiva en un equipo que consta de un contenedor protector blindado y de un sistema de carga diferida. La fuente se encuentra unida a la unidad de tratamiento por un cable flexible y se mueve, a través de unos tubos de transferencia específicos y mediante un sistema mecánico automatizado, hasta el aplicador utilizado y se detiene dentro del mismo en distintas posiciones administrando la dosis de radiación en el volumen blanco a tratar, según una planificación previa. Al finalizar el tratamiento la fuente radiactiva retorna a la unidad de tratamiento.

### **1.6.2. Radioisótopos**

Las fuentes radiactivas son sólidas y están siempre selladas en una funda metálica que sirve para contenerlas. Éstas se presentan en forma de hilos, semillas o esferas.

Los isótopos más utilizados en la actualidad en braquiterapia son:

**<sup>192</sup>Ir:** tiene una actividad específica favorable que permite fabricar fuentes pequeñas con una carga adecuada además presenta un periodo de semidesintegración aceptable (73,8 días) y mediana de energía gamma (~400 keV). Estas características lo convierten en el más empleado actualmente. Inicialmente se utilizó en braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR), en forma de hilos y alambres (138), sobre todo en la intersticial por la facilidad para cortar los hilos y adaptar las longitudes activas a la característica particular de cada implante. Actualmente se utiliza como fuente en la mayoría de los sistemas de carga automática diferida de alta tasa de dosis, con actividad de 10 Ci (HDR). El diámetro total de la fuente suele variar entre los 0,9-0,61 mm (microSelectron, Varisource®) y la longitud oscila entre los 10 mm y los 3,5 mm. La fuente está contenida en una funda de acero inoxidable de pequeño espesor, que absorbe la fracción indeseable de la radiación (componente beta).

**Yodo 125 (<sup>125</sup>I):** el tipo de radiación que emite es de tipo gamma con una energía de 35,5 keV. La vida media es de 60,1 días. Se utiliza en forma de semillas de dimensiones externas de 4,5 mm x 0,8 mm. Su utilización es habitual en el tratamiento del cáncer de próstata mediante implantes permanentes (138).

<sup>137</sup>Cs: el cesio tiene una gran variedad de fuentes según la casa comercial suministradora (esféricas o cilíndricas). (138) Emite radiación gamma de energía media 662 keV y radiación beta, siendo esta última detenida por la funda de acero que contiene la fuente. La funda cumple la doble función de detener la radiación beta y de asegurar la hermeticidad de la fuente a lo largo de la vida de la misma. La vida media es 30,18 años.

#### **a) Ventajas**

La principal ventaja que presenta la braquiterapia en relación con la radioterapia externa es dosimétrica. La planificación del tratamiento se realiza con técnicas de optimización, por lo que puede adaptarse la dosis que se administra al área que se desea irradiar y a los órganos de riesgo modificando los puntos en los que la fuente va a detenerse en su trayectoria. Esta gran optimización dosimétrica permite adaptar la dosis a la anatomía de cada paciente con una única fuente radiactiva. Todo ello es debido al desarrollo de aplicadores específicos y a los avances en la planificación (adquisición de imágenes TAC, fusión de imágenes, software informático de cálculo), que han permitido mejorar la calidad de esta técnica en sus distintas variantes. De esta manera, se obtiene una excelente conformación de la dosis sobre el volumen a tratar junto con un descenso rápido de la misma proporcional a la distancia de la fuente, de manera que el tejido sano recibe una dosis baja, siempre mucho menor que con la radioterapia externa (138), lo que mejora la preservación del mismo frente a los efectos nocivos de la radiación.

Otra gran ventaja de la braquiterapia es que la fuente acompaña en sus movimientos al volumen a irradiar, lo que minimiza la incertidumbre de dosis administrada debida a las variaciones en el posicionamiento diario y a los movimientos fisiológicos (respiratorios, intestinales, etc.) que se producen durante el tratamiento radioterápico.

En conclusión, la excelente eficacia, perfil estético y de toxicidad, el menor tiempo de tratamiento que otras técnicas de radioterapia y el menor coste en la atención médica (43, 139) hacen de la braquiterapia una técnica de tratamiento radioterápico muy atractiva. La braquiterapia cumple todos los objetivos de la

radioterapia moderna actual: perfil de alta eficacia y baja toxicidad, tecnología de vanguardia, alto nivel de aceptación por parte de los pacientes, rentabilidad y opciones de tratamiento personalizadas.

### **1.6.3. Braquiterapia en cáncer de mama**

A continuación se describen los tipos de braquiterapia que se utilizan en el cáncer de mama: la braquiterapia intersticial multicatéter y la braquiterapia con dispositivos intracavitarios.

#### ***a) Braquiterapia intersticial multicatéter en el cáncer de mama***

La braquiterapia intersticial multicatéter es la técnica más empleada en APBI y por lo tanto la que dispone de más estudios publicados al respecto.

Es una técnica intervencionista que ha ido evolucionando en el tiempo. Consiste, fundamentalmente, en la colocación precisa en el lecho quirúrgico tras la tumorectomía de tubos plásticos o agujas vectoras rígidas en planos paralelos, separados 10 mm - 20 mm, para asegurar una correcta cobertura dosimétrica del volumen blanco. Se puede realizar utilizando placas de guía (templates) o de forma libre. El implante se realiza durante el procedimiento quirúrgico tras la tumorectomía de forma intraoperatoria o posteriormente. Generalmente, por razones logísticas, se realiza de forma diferida, con la cavidad cerrada. En este caso la planificación previa es esencial para localizar el lecho tumoral de forma precisa. La tomografía computerizada (TC), los clips quirúrgicos implantados y/o la ecografía tienen un papel fundamental en la localización de este lecho tumoral, en la colocación de los catéteres y en el plan del tratamiento (140, 141). El implante se realiza en un quirófano aséptico, donde tras esterilizar la zona de inserción, se procede a la localización del lecho tumoral según la preplanificación realizada previamente. El implante puede realizarse utilizando anestesia general, local o sedación, según los criterios del centro. Tras la localización del lecho tumoral según preplanificación, con o sin guía ecográfica, se procede a la colocación de los tubos plásticos mediante agujas vectoras o colocación de las agujas rígidas directamente. El implante se fija, a la paciente, para evitar posibles desplazamientos durante el tratamiento. Los tubos plásticos se fijan mediante un botón específico en los puntos de entrada y salida. Figura 4. Las agujas requieren

de sistemas específicos de fijación más voluminosos. Tras la colocación del implante, se realiza un TC de planificación, comprobando de nuevo la localización del lecho y se verifica la correcta colocación del implante. Se delimita de nuevo el PTV en cada corte del TC y se prescribe la dosis al lecho tumoral con margen de seguridad de 1-2 cm (PTV).



**Figura 4:** implante de braquiterapia intersticial multicatéter

En la braquiterapia intersticial multicatéter de la mama se puede utilizar baja y alta tasa de dosis, tradicionalmente con  $^{192}\text{Ir}$ . Con la LDR se precisa el ingreso de la paciente durante 3,5 - 5 días, para administrar una dosis total de 45 Gy (142). Cuando se utiliza HDR se administran 32-34 Gy en 8-10 fracciones, dos fracciones al día, separadas un mínimo de 6 horas, en 4-5 días y en la última aplicación se procede a la retirada del implante (79, 88). La principal ventaja de la HDR es que no precisa ingreso hospitalario de la paciente y el tratamiento se realiza de manera ambulatoria.

Aunque en la mayoría de los casos se puede realizar braquiterapia intersticial multicatéter tras una cirugía conservadora de cáncer de mama, en ocasiones existen limitaciones técnicas como la presencia de tejido mamario residual insuficiente. Esta técnica requiere un periodo de aprendizaje y resulta inicialmente

compleja desde el punto de vista técnico, ya que la mayor precisión la obtienen los profesionales experimentados. Los problemas de cobertura inadecuada del volumen de tratamiento o la inhomogeneidad de la dosis, pueden minimizarse en gran medida con la experiencia, la realización del implante guiado por imagen y con la optimización de la dosis. Con una adecuada curva de aprendizaje de la técnica, las posibilidades de una correcta cobertura del volumen de tratamiento y de minimización de efectos secundarios son muy altas.

La braquiterapia intersticial multicatéter dispone de los estudios con los seguimientos más largos de las técnicas disponibles para la realización de APBI. Existen varios estudios fase II (143) y dos estudios fase III (63, 123) que avalan la utilización de la braquiterapia intersticial multicatéter como técnica de APBI (tablas 8a y 8b). Los resultados de control local a largo plazo y los resultados cosméticos son comparables a los obtenidos en las series de WBI, incluidas las que administran una sobreimpresión del lecho tumoral, como en el estudio fase III publicado por Strnad y colaboradores (63). Las tasas de recaída local a 5 años con esta técnica varían entre 1 y 3%.

Sin embargo, a pesar de las ventajas de este tratamiento para las pacientes, su uso no ha tenido la generalización esperada, probablemente por la complejidad del procedimiento y por la falta de disponibilidad de unidades de braquiterapia en algunos Servicios de Oncología Radioterápica.

### ***b) Braquiterapia con dispositivos intracavitarios***

Los buenos resultados de la braquiterapia intersticial motivaron el desarrollo de otros dispositivos de braquiterapia que facilitaran la realización de la técnica, simplificando la misma y disminuyendo la curva de aprendizaje. De esta manera, los 10-20 catéteres colocados entorno a la cavidad quirúrgica (braquiterapia intersticial multicatéter) fueron sustituidos por dispositivos intracavitarios, por lo general un balón de silicona extensible diseñado para colocarse dentro de la cavidad quirúrgica que se conecta a un catéter que permite el paso de una fuente de alta tasa de radiación (HDR).

- Dispositivos intracavitarios con canal único:

### Balón intracavitario MammoSite®:

El MammoSite® fue el primer dispositivo intracavitario que se desarrolló. En el año 2002 fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) (144). Figura 5.



**Figura 5.** Fuente: página web de la empresa Emser. <http://www.emser.es>. Acceso el 18-10-2016

Se trata de un dispositivo en forma de globo que dispone de un solo canal por el que avanza la fuente radiactiva. El MammoSite® se coloca en el momento de la cirugía, tras la tumorectomía, o de forma diferida a través de la cicatriz de tumorectomía mediante guía ecográfica. Una vez colocado el balón, se llena con una mezcla de solución salina con una pequeña cantidad de contraste, hasta un volumen que varía de 30cc. a 70cc., para conseguir conformar la cavidad de tumorectomía. La irradiación se realiza mediante una fuente de alta tasa de dosis (HDR) que se introduce de forma automática por el canal hasta el centro de la superficie del balón. Para el tratamiento la paciente no precisa estar ingresada en el hospital. Se administra el tratamiento dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas, durante 5 días (igual que la braquiterapia intersticial multicatéter). Al finalizar el tratamiento, el balón se vacía de forma ambulatoria y se retira el catéter.

La principal ventaja del MammoSite® es que es más fácil de implantar que los catéteres de la braquiterapia intersticial ya que se coloca un solo dispositivo dentro de la cavidad (no varios catéteres que deben implantarse en zonas concretas del lecho), requiriendo, por tanto, una curva de aprendizaje más corta.

Existen también ciertas desventajas en relación a la braquiterapia multicatéter. La principal se relaciona con la falta de homogeneidad de la dosis aplicada, ya que se utiliza una fuente pequeña y esférica en un único trayecto. Otra desventaja radica en que su colocación no siempre es exitosa y debe retirarse en el 10-20% de los casos por diferentes motivos: los márgenes quirúrgicos o la distancia a piel son inadecuados (se recomienda distanciar el balón de la piel al menos 7 mm. para conseguir mejores resultados cosméticos) o porque la cavidad de la tumorectomía tiene forma irregular, afectando a la simetría y adaptación del balón (145). La simetría del balón en relación al catéter central es esencial para aplicar la dosis adecuada. Este dispositivo contiene una única fuente central de radiación y si no existe simetría alrededor de la misma puede producirse una sobredosificación o infradosificación de dosis en puntos concretos del lecho tumoral a irradiar. (146, 147).

Aunque hay un sistema de canales individuales que permite varias posiciones de la fuente, la distribución de la dosis está más limitada en comparación con la gran variabilidad de posiciones posibles que presenta la braquiterapia intersticial. En teoría, cuantas mas posiciones de parada de la fuente se tengan, mayor es la capacidad de optimización de la dosis en la cavidad y de protección de tejidos sanos. Para solucionar este problema, se han desarrollado dispositivos intracavitarios multicanal que se describen en el siguiente apartado.

Se dispone de múltiples estudios utilizando el sistema MammoSite® en APBI que avalan su empleo (87, 103, 126, 127, 148, 149). Los resultados muestran tasas de recaída local entre el 0% y el 5,7% con un periodo de seguimiento intermedio de 20 a 60 meses. En el estudio de la *American Society of Breast Surgeons* (ASBS) se incluyen 1449 pacientes con cáncer de mama, in situ e infiltrante, tratadas con braquiterapia (146). Registraron una tasa de recaída local del 2,8% con una mediana de seguimiento de 63,1 meses y una tasa de recaída local actuarial a los

5 años del 3,8%. En este estudio, los receptores de estrógenos negativos se asociaron con un mayor riesgo de RL en las pacientes con carcinoma infiltrante, mientras que la edad menor de 50 años y los márgenes positivos se asociaron a un aumento de RL en las pacientes con CDIS.

Los resultados cosméticos con la técnica de MammoSite® son registrados como buenos y excelentes en el 84%-95% de los casos (103, 146, 147, 150). El estudio de la ASBS registró resultados cosméticos excelente/bueno en un 91,3%, 90,5% y 90,6% a los 60, 72 y 84 meses respectivamente. La toxicidad aguda con MammoSite® está asociada sobre todo a eritema, edema y dolor. El seroma es la toxicidad crónica más frecuente asociada al MammoSite®, siendo relevante en las series pequeñas en las que se observa de forma persistente en el 50% al 72% de los casos (150).

- Braquiterapia con sistemas multicanal intracavitarios

Estos aplicadores son híbridos de los dos métodos de APBI comentados anteriormente, combinan los beneficios de la dosimetría de la braquiterapia intersticial multicatéter con la facilidad de la entrada única de la braquiterapia intracavitaria (balón).

Balón intracavitario Contura®:

Difiere del MammoSite® en que es un balón conectado a un catéter con 4 luces, en vez de una, que permiten el paso de la fuente de <sup>192</sup>Ir de un sistema de braquiterapia de HDR. Estas cuatro luces están fijas a 5 mm de un canal central (151) y permiten una mejor conformación de la dosis que el MammoSite®. Tiene una válvula en el catéter que permite el drenaje de aire o fluidos que se produzcan en la cavidad de tumorectomía. Se aprobó por la FDA en 2007. Figura 6.



**Figura 6.** Fuente: página web de la empresa Hologic, <http://www.hologic.com>.

Fecha acceso el 18-10-2016

La experiencia es muy limitada. Un estudio, tras una mediana seguimiento de 32 meses, demuestra en el 85,7% de las pacientes un resultado cosmético excelente/bueno, con un 3% de formación de seroma sintomático (152). Otro estudio, tras 3 años de seguimiento, muestra una tasa de recaída local del 2% y del 4,3% de seroma sintomático. Ambos estudios presentan resultados similares a los de otras técnicas de APBI con balón intracavitario (153).

#### Sistema de braquiterapia ClearPath®:

Consiste en 6 tubos expandibles alrededor de un catéter central que deja pasar la fuente de HDR. Estos catéteres se ajustan rotando el nudo de la base del aplicador para conformarse a la cavidad de tumorectomía. Es un sistema aprobado por la FDA en 2006 y no se dispone actualmente de estudios publicados sobre su experiencia. Los estudios dosimétricos son parecidos a los del MammoSite® (154). Figura 7.



**Figura 7.** Fuente: [https://www.researchgate.net/figure/47335561\\_fig9\\_ClearPath-device-a-the-base-detached-b-a-cap-placed-over-the-HDR-channels-courtesy](https://www.researchgate.net/figure/47335561_fig9_ClearPath-device-a-the-base-detached-b-a-cap-placed-over-the-HDR-channels-courtesy) Fecha acceso: 20-11-2016

#### Strut-Adjusted Volume Implant® (SAVI®):

Aprobado por la FDA en el año 2006, consiste en un dispositivo con una única entrada, está constituido por un haz expandible formado por múltiples catéteres que rodean un lumen central (6, 8, incluso hasta 10 catéteres). El aplicador se coloca en la cavidad de tumorectomía de forma ambulatoria, mediante una incisión pequeña bajo guía ecográfica. Posteriormente se expande el haz de catéteres, girando un mecanismo desde fuera de la mama. Así los catéteres se expanden formando un modelo elipsoidal dentro de la cavidad. Se confirma la correcta colocación del aplicador mediante TC antes de iniciar la irradiación. Actualmente dispone de un estudio que incluye a más de 100 pacientes con seguimiento limitado, siendo la mediana de seguimiento de 21 meses. Esta serie

presenta un 1% de recidiva local, con <5% de toxicidad crónica (2 pacientes tuvieron seroma sintomático y otros 2 necrosis grasa). Los autores concluyen que el SAVI es bien tolerado por las pacientes (155). Figura 8.



**Figura 8.** SAVI Fuente: [www.ciannamedical.com](http://www.ciannamedical.com). Fecha acceso: 19-10-2016

#### Sistema de braquiterapia electrónica Axxent®:

La principal diferencia con los anteriores es que se basa en un aplicador de balón que utiliza una fuente de radiación de 50 Kv en vez de la fuente de  $^{192}\text{Ir}$ . El catéter tiene una única luz, similar al MammoSite®, y contiene dos puertos adicionales, uno para la evacuación de aire o fluidos y otra para llenar el balón. La fuente de radiación llega al paciente a través de un tubo en miniatura que se inserta dentro del lumen central del catéter. Este sistema es único y al utilizar fotones de baja energía no precisa de una unidad HDR de carga diferida o de habitación blindada. Se puede aplicar también de forma intraoperatoria. Este sistema fue aprobado por la FDA en 2006. Actualmente no existen estudios publicados que demuestren los resultados de esta técnica. Figura 9.



**Figura 9.** Fuente: página web de la empresa Xoft, Inc.  
[http://www.xoftinc.com/products\\_balloon.html](http://www.xoftinc.com/products_balloon.html) Fecha acceso: 20-11-2016

#### **1.6.4. Radioterapia intraoperatoria (IORT)**

La radioterapia intraoperatoria (IORT) es una forma de administrar la radioterapia que combina elementos de la radioterapia externa (utilización de fotones o electrones generados en una fuente externa) y también de la braquiterapia (utilización de aplicadores). Se distingue fundamentalmente porque se realiza durante la intervención quirúrgica del paciente.

La primera radioterapia intraoperatoria documentada la realizaron en la ciudad de Barcelona Comas y Prió en 1905, sobre un cáncer de endometrio irradiando con rayos X de kilovoltaje. En las décadas posteriores las experiencias en el campo se limitaron al uso de estas radiaciones en tumores abdominales, torácicos y de cabeza y cuello. Sin embargo, en la década de los 60, el radiólogo japonés Mitsuyuki Abe inició la aproximación moderna a la técnica en la Universidad de Kioto, consiguiendo la administración en una sola sesión de una dosis elevada de radiación por medio de rayos gamma provenientes de una unidad de telecobaltoterapia y de haces de electrones generados por un betatrón. Más adelante se extendieron los tratamientos con aceleradores lineales de electrones convencionales. En la década de los 90 aparecieron los aceleradores lineales móviles de electrones diseñados exclusivamente para la realización de la radioterapia intraoperatoria. Al mismo tiempo, los generadores miniaturizados de rayos X también se introdujeron en la práctica clínica. (156)

Cuando se va a realizar una radioterapia intraoperatoria, la cirugía reseca el máximo tejido maligno posible, expone el tejido susceptible de ser irradiado e intenta alejar de la zona el tejido sano. La radiación se administra en una sola sesión como tratamiento exclusivo o como parte del tratamiento (sobreimpresión). En función de la intención del tratamiento y de la decisión clínica se prescriben dosis desde 9 Gy hasta 21 Gy. Los equipos disponibles actualmente pueden ser aceleradores lineales de electrones de uso convencional o aceleradores móviles específicos, generadores de rayos X de hasta 50 keV y unidades de braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) con fuente de  $^{192}\text{Ir}$ .

En el caso de los aceleradores se utilizan haces de electrones de diversas energías que se conducen del cabezal de la máquina al lecho tumoral mediante aplicadores cilíndricos telescópicos. Las localizaciones que con más frecuencia se tratan con IORT son mama, recto, próstata, extremidades y páncreas.

Los equipos de kilovoltaje precisan un aplicador que sitúa en el tejido a irradiar, a cierta distancia de la fuente. Se utiliza más frecuentemente en cáncer de mama, aunque también se ha descrito en recto, páncreas, sarcomas, piel o tumores cerebrales.

Por último, en el caso de la braquiterapia-HDR se precisa la colocación de un aplicador flexible (HAM, Harrison-Anderson-Mick) en contacto estrecho con el tejido de interés. Dicho aplicador contiene unos tubos flexibles paralelos que dirigen el recorrido de la fuente durante la irradiación de tumores colorrectales, de cabeza y cuello, ginecológicos y mama. La irradiación se realiza en el mismo acto quirúrgico, a diferencia de los dispositivos intracavitarios anteriores. (156)

En la APBI del cáncer de mama, la localización del lecho quirúrgico es uno de los elementos más importantes para que el tratamiento se realice correctamente. De esta manera, la irradiación del lecho quirúrgico en el momento de la cirugía es una opción muy atractiva, ya que permite la mejor localización posible del lecho tumoral, sin precisar técnicas de imagen. De esta manera surge la radioterapia intraoperatoria (IORT) como técnica de APBI.

Otra de las ventajas de la IORT es que al irradiarse la paciente bajo anestesia, los errores derivados del movimiento de la paciente y por lo tanto de la mama y/o los

errores de posicionamiento son prácticamente inexistentes. La administración de la dosis en una sola aplicación consigue los mayores beneficios de la aceleración.

Cuando se utiliza la IORT como APBI todo el tratamiento se realiza en el quirófano, evitando a la paciente tener que acudir al centro de Oncología Radioterápica a tratarse durante un mínimo de 15 sesiones, con las ventajas asistenciales que ello supone.

Se considera que una dosis de IORT presenta una eficacia biológica equivalente unas 2 a 3 veces superior a la administración convencional de una dosis de radioterapia externa fraccionada, es decir, la administración de una dosis de 20 Gy de IORT equivale a la administración de 40-60 Gy con fraccionamiento convencional (3 Whiley 2007). Cuando se combinan dosis de 45-50 Gy de EBRT con dosis de IORT entre 10-20 Gy se alcanzan mayores tasas de control local, especialmente en el control de la enfermedad residual (4 Calvo 2006).

Muchos centros han publicado sus resultados utilizando IORT en cáncer de mama, de manera exclusiva en pacientes con tumores en estadios iniciales con bajo riesgo de recaída, o como técnica de sobredosificación del lecho tumoral combinada con RTE a todo el volumen mamario (72, 157).

Actualmente los dos sistemas de IORT más estudiados y extendidos son el Intrabeam® (Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Alemania) y el Novac7® (Hitesys, Aprilia, Italia).

#### **a) Sistema Intrabeam®**

La IORT con el sistema Intrabeam® (figura 10) se inició en el año 1995 (158). Este sistema utiliza una fuente de rayos X de baja energía en el rango del ortovoltaje (50 kV). Durante el procedimiento, la distribución isotrópica de la dosis se realiza directamente en la cavidad del tumor mediante un aplicador esférico, de forma que garantiza el contacto directo con el tejido diana. La radiación se aplica de forma precisa en el área que tiene el mayor riesgo de recaída del tumor preservando el tejido sano colindante.



**Figura 10.** Sistema intrabeam®. Fuente: página web de la empresa Carl Zeiss.

<http://www.zeiss.es/meditec/productos/oncologia/intrabeam-for-breast-cancer/intrabeam.html>

Fecha acceso: 20-11-2016

La técnica consiste en la realización de la tumorectomía seguida de la colocación de un aplicador esférico adecuado a cada cavidad, figura 11. Tras la colocación del aplicador en la cavidad, se cierra la cavidad encima del aplicador, aproximando el tejido del lecho quirúrgico al aplicador mediante una sutura en bolsa de tabaco. Se separa la piel del aplicador, mediante puntos de sutura o gasas húmedas, para evitar la exposición de la misma al aumento de temperatura inducido por el equipo durante el tratamiento. Posteriormente, encima de la piel se colocan unas mantas de tungsteno, que reducen la irradiación ambiental. La dosis administrada normalmente son 20 Gy especificados a la superficie del aplicador, sin embargo el gradiente de dosis es tan grande que a 1 cm de distancia del mismo, la dosis depositada en los tejidos es de 5-7 Gy. Los aplicadores específicos son esféricos, de distintos diámetros (desde 1,5 a 5 cm) que permiten adecuarlos a la cavidad quirúrgica, siendo los de 3.5 cm y 4 cm los utilizados más frecuentemente. El tiempo que el equipo emplea en la administración de la dosis prescrita varía en función del diámetro del aplicador, rondando habitualmente los 17-47 minutos.



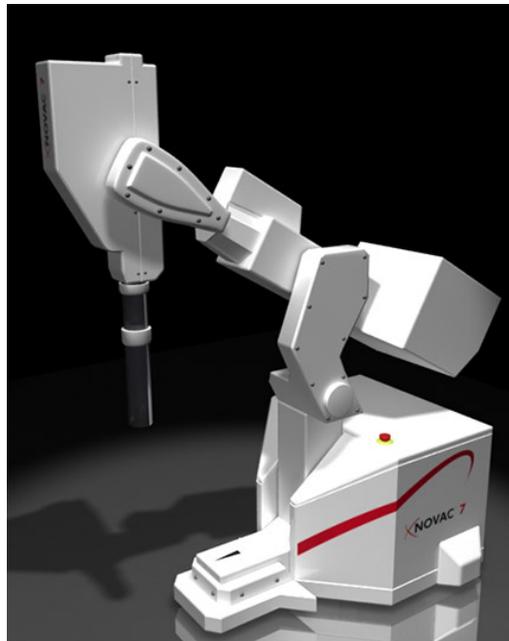
**Figura 11.** Fuente: página web de la empresa Carl Zeiss.  
<http://www.zeiss.es/meditec/productos/oncologia/intrabeam-for-breast-cancer/intrabeam.html#opciones-y-accesorios> Fecha acceso: 20-11-2016.

La utilización del sistema Intrabeam® se fundamenta en el *Targeted Intraoperative Radiotherapy Trial* (TARGIT). El estudio TARGIT A, sobre APBI, ha sido comentado anteriormente.

En junio de 2013 comenzó el reclutamiento de pacientes en un nuevo estudio randomizado, denominado TARGIT B, en el que participa nuestro Servicio. Es un estudio actualmente abierto, cuyo objetivo principal es analizar el control local cuando se utiliza Intrabeam® intraoperatorio como sobreimpresión del lecho tumoral o *boost* en pacientes seleccionadas con riesgo elevado de recaída, comparado con el obtenido con RTE con boost convencional. Las pacientes se aleatorizan a recibir o no un *boost* con Intrabeam®. Se incluyen pacientes menores de 46 años o con más de 45 años y al menos una de las siguientes características: invasión linfovascular, axila positiva (no micrometástasis), multifocalidad que permita la cirugía conservadora; o al menos dos de los siguientes: receptores de estrógeno y/o progesterona negativos, grado histológico 3, márgenes positivos en la primera cirugía. También pacientes que hayan tenido tratamiento primario sistémico y hayan respondido (hormonoterapia o quimioterapia). Carcinoma lobulillar infiltrante o componente intraductal extenso. Se espera reclutar a 1796 pacientes. El cierre del estudio está programado para abril de 2022.

### ***b) Radioterapia intraoperatoria con aceleradores de electrones***

En los años 90 se desarrollaron aceleradores lineales de electrones cuya principal ventaja era que podían desplazarse con relativa comodidad, lo que facilitaba su ubicación en los diferentes quirófanos y así realizar la irradiación intraoperatoria sin tener que desplazar al paciente. En los últimos años se ha continuado la línea de desarrollo de la capacidad robótica y la manejabilidad de dichos dispositivos. Así, se dispone actualmente de diferentes sistemas: Novac® (Sordina IORT Technologies) figura 12, LIAC® (Sordina IORT Technologies) (Figura 13) y Mobetron (IntraOp Medical Corporation) (Figura 14).



**Figura 12.** Fuente: página web de la empresa Sordina IORT Technologies.  
<http://www.soiort.com/es/soluciones/novac-11/> Fecha acceso: 20-11-2016



**Figura 13.** Fuente: página web de la empresa Sordina IORT Technologies.  
<http://www.soiort.com/es/soluciones/liac-10-mev/> Fecha de acceso: 20-11-2016



**Figura 14.** Fuente: página web de la empresa IntraOp Medical Corporation.  
[http://www.md51.com/mobetron\\_ioert.aspx](http://www.md51.com/mobetron_ioert.aspx) Fecha acceso: 20-11-2016

En 1999, el *European Institute of Oncology* (EIO, Milán, Italia) inició un protocolo de tratamiento con electrones de alta energía para realizar radioterapia intraoperatoria (IOERT) en el cáncer de mama, mediante el modelo Novac7 (Hythesis, Latina, Italia) y Linac (Info y Tech, Roma, Italia) (62). Inicialmente utilizó la radioterapia intraoperatoria como sobreimpresión del lecho, administrando 10 Gy, dentro de la cavidad de tumorectomía, basándose en estudios de EEUU y de

Francia. Posteriormente se fue realizando una escalada de dosis, alcanzando dosis únicas desde 15 Gy hasta los 21 Gy que fue la dosis finalmente utilizada en un estudio piloto de 102 pacientes.

De esta manera surge el *Electron IntraOperative Trial* (ELIOT) con el objetivo de demostrar la validez de esta técnica (62).

Los resultados de la IORT obtenidos en ambos estudios, tanto el TARGIT como el ELIOT, son prometedores y validan la utilización de la irradiación intraoperatoria. La principal crítica en ambos estudios es el corto seguimiento de los mismos, sobre todo teniendo en cuenta que el cáncer de mama precisa un seguimiento prolongado ya que las recaídas pueden aparecer tardías y dicha posibilidad de recaída incluso se mantiene durante toda la evolución de la enfermedad. Otra teórica desventaja de las técnicas de IORT es la falta de información completa de la anatomía patológica del tumor en el momento de realizar el tratamiento, totalmente subsanada con la posibilidad de completar el mismo con RTE postoperatoria.

#### **1.6.5 Radioterapia externa**

La utilización de la radioterapia externa para la realización de APBI no es un concepto nuevo, ya que junto con la braquiterapia de baja tasa ha sido una de las técnicas más utilizadas los inicios de la APBI. Numerosos estudios han evaluado la eficacia de esta técnica para la realización de irradiación parcial de cáncer de mama tras cirugía conservadora, comparando la WBI frente a la APBI con radioterapia externa. Estos estudios se resumen en la tabla 12.

Entre las principales ventajas de la radioterapia externa frente a otras técnicas de APBI se encuentran una mayor homogeneidad de la distribución de la dosis, disponer de toda la información de la anatomía patológica en el momento de decidir el tratamiento radioterápico, no precisar de un periodo de aprendizaje específico para su ejecución y no requerir un desarrollo tecnológico especial, ya que un acelerador lineal con planificación 3D debe estar disponible actualmente en cualquier servicio de Oncología Radioterápica en comparación con otras técnicas de APBI (65). Esta accesibilidad de los equipos de RTE es su principal ventaja, disminuyendo inicialmente el coste de la APBI ya que no se necesita

hacer una inversión añadida. Además es una técnica que se administra fácilmente y es reproducible. La irradiación utilizando aceleradores lineales es por lo tanto, una opción no invasiva para la realización de APBI, accesible para todos los servicios de Oncología Radioterápica. Según el Libro Blanco de Oncología se dispone de braquiterapia en 63 centros en España de los 76 centros que participaron en la elaboración de dicho libro. No se dispone de datos oficiales sobre IORT. La falta de disponibilidad de estas técnicas hacen que la radioterapia externa continúe siendo una buena opción para la irradiación parcial acelerada del cáncer de mama.

La principal desventaja es que al ser la mama un órgano móvil es preciso delimitar un volumen mayor de tejido sano, si lo comparamos con otras técnicas, para asegurar una correcta inclusión del lecho quirúrgico en el volumen de tratamiento (ver más adelante). Por este motivo en la mayoría de los estudios de APBI con RTE se incluye un análisis de la toxicidad y/o de los resultados cosméticos. Algunos de estos estudios fase II sugieren que la APBI con radioterapia externa se asocia a un pobre resultado cosmético, a un aumento de la toxicidad tardía moderada-severa, observando además una correlación entre el volumen de tejido mamario irradiado y el resultado cosmético global (66, 159, 160). Sin embargo, los resultados preliminares del NSABP B-39 no encuentran diferencias en la toxicidad cuando se compara el brazo de APBI con el brazo control de WBI, utilizando RTE-3D a fraccionamiento estándar.

Las técnicas utilizadas para la realización de radioterapia externa son diversas (3D, IMRT, tomoterapia, protones, etc.), lo que podría explicar las diferencias en toxicidad registradas en los estudios publicados. Para intentar aclarar este aspecto, Moon y cols realizaron un estudio que compara las diferentes técnicas de RTE para la irradiación parcial, analizando RTE-3D, IMRT, tomoterapia y protonterapia (161). Los autores concluyen que aunque todas las modalidades de RTE satisfacen los requerimientos del protocolo de la RTOG para la homogeneidad de la dosis, la IMRT es la que proporciona las planificaciones más homogéneas. La tomoterapia es la técnica que mejor conforma la dosis al PTV en comparación con RTE-3D, IMRT y protonterapia, siendo la RTE-3D la que conforma de manera más desfavorable la dosis. La protonterapia es la técnica que irradia menos los

OARs, de manera que consigue irradiar menos volumen de mama ipsilateral sana a dosis por debajo del 25% de la dosis prescrita y consigue mejor protección del pulmón ipsilateral (V20=0,4%) seguida de la IMRT (V20=2,3%), la RTE-3D (V20=6%) y la tomoterapia (V20=14,2%).

Cuando se realiza la APBI con radioterapia externa son varios los aspectos a considerar:

a. El **volumen de tratamiento**: En primer lugar se debe localizar la cavidad de tumorectomía para delinear el CTV, para lo cual se utiliza el CT de planificación en el que podemos ayudarnos de los cambios postquirúrgicos, el seroma si lo hubiera o los clips quirúrgicos si se han utilizado. A esta cavidad de tumorectomía se le da un margen de seguridad de 1-2 cm para crear el PTV. En segundo lugar cuando se utiliza la RTE, a diferencia de las técnicas intraoperatorias y de braquiterapia comentadas anteriormente, se deben tener en consideración los movimientos respiratorios de la paciente, los errores de posicionamiento y que la mama es un órgano móvil, por lo que habrá que tener en cuenta todos estos factores cuando se delimitan el CTV y el PTV para evitar zonas infratratadas. Se ha consensuado que los márgenes de seguridad para conseguir una cobertura homogénea y adecuada del volumen de riesgo subclínico (CTV) sea de 15 mm y se añaden 5 mm por las variaciones de posicionamiento y otros 5 mm para los movimientos respiratorios (162).

b. El **control con imagen** del tratamiento es parte fundamental del procedimiento de radioterapia externa, pero en este caso se hace fundamental por dos motivos: se administran dosis más elevadas por fracción y se irradia un volumen más pequeño. Así las técnicas de control imagen (*image-guided radiation therapy*, IGRT), tanto si son dispositivos de obtención de imágenes electrónicas de los campos (EPID), sistemas de rayos X asociados a las guías ópticas o sistemas de obtención de TC con kilovoltaje o megavoltaje, son imprescindibles siempre que se haga APBI con RTE.

c. Otro aspecto a destacar es la **dosis** que se considera adecuada cuando se utiliza RTE. No existe un consenso, de hecho los distintos estudios publican dosis y esquemas que varían de unos a otros. Rosenstein y cols (163) calculó la dosis

biológica equivalente (DBE) de los diferentes esquemas de APBI utilizando el modelo lineal cuadrático, considerando un  $\alpha/\beta$  de 4 Gy para el tumor y los efectos tardíos y de 10 Gy para los efectos agudos. Las dosis más utilizadas son 32 Gy (DBE=45 Gy) y 38,5 Gy (DBE= 53 Gy), administrándose durante 1 semana, dos fracciones al día. Este último esquema es el utilizado en el estudio fase III de la NSABP B-39/RTOG que está pendiente de publicar sus resultados (164).

A continuación, se describen los estudios más relevante que utilizan radioterapia externa en la irradiación parcial de la mama.

#### **a) APBI con RTE-3D**

La radioterapia externa conformada en 3D (RTE-3D) es la técnica utilizada en la mayoría de los estudios publicados sobre APBI con RTE. Tabla 12.

Uno de los primeros estudios fue el de Ribeiro y colaboradores (60) del *Christie Hospital*, publicado en 1993, con 708 pacientes tratadas entre 1982 y 1987 (355 pacientes en cada brazo). En un brazo se irradiaba todo el volumen mamario administrando 40 Gy en 15 fracciones mediante RTE-3D y en el otro brazo se irradiaba sólo el lecho tumoral administrando 40–42,5 Gy en 8 fracciones utilizando electrones. Tras una mediana de seguimiento de 65 meses, la tasa de recaída local ipsilateral fue del 8%–14% para los pacientes que recibieron WBI frente al 15%–34% en pacientes con APBI ( $p=0,0008$ ).

En el estudio canadiense fase III RAPID, se randomizaron 2135 pacientes a recibir WBI hasta 42,5 Gy en 16 fracciones o 50 Gy en 25 fracciones o APBI con RTE conformada en 3D hasta 38,5 Gy en 10 fracciones, dos fracciones al día de 3,85 Gy. En un análisis preliminar se hizo una valoración de la toxicidad por parte del médico, enfermería y del propio paciente. Con un seguimiento medio de 36 meses, se observó que la toxicidad aumentaba en los pacientes tratados con APBI con RTE-3D frente a la WBI, siendo este aumento significativo tanto si la valoración era por parte de enfermería (29% vs 17%,  $p<0,001$ ), del paciente (26% vs 18%,  $p=0,0022$ ) o por parte del médico mediante fotografías digitales (35% vs 17%,  $p<0,001$ ). Aunque la toxicidad G3 fue rara en ambos brazos de tratamiento (1,4% vs 0%), las toxicidades G1 y 2 eran mayores en el brazo del APBI con RTE-

3D ( $p > 0,001$ ) (66). Actualmente están pendientes de publicar los datos sobre control local.

Vicini y cols (165) utilizan la RTE-3D en 91 pacientes para la realización de APBI. Tras 24 meses de seguimiento no se objetivaron recidivas locales. Los resultados cosméticos son de excelente/bueno en el 100% de las pacientes a los 6 meses, del 93% al año de seguimiento, del 91% a los 2 años y del 90% a  $\geq 3$  años. Dos pacientes (3%) presentaron toxicidad grado 3 (dolor) que se resolvió con el tiempo.

Chen y colaboradores (166) publican un estudio con 94 pacientes estadio I o II de cáncer de mama que se trataron con APBI realizada con RTE-3D. Tras una mediana de seguimiento de 4,2 años, observaron un 1,1% de recaída local, resultados cosméticos buenos en el 89% de los casos y fibrosis crónica en el 3% de las pacientes.

En el estudio prospectivo de la RTOG-0319 se incluyeron 52 pacientes con resultados similares con una mediana de seguimiento de 4,5 años, aunque la recaída local fue del 6%. Solo dos pacientes (4%) presentaron toxicidad grado 3. En este estudio se objetiva una menor exposición a la irradiación del pulmón homolateral y una mayor protección del corazón cuando son tumores en las mamas izquierdas frente a la WBI (167).

Finalmente, Horst et al. (168) analizan a 141 pacientes en las que se realiza APBI con RTE (3 a 5 campos no coplanares). Con un seguimiento medio de 60 meses se objetivan cuatro recaídas locales, 3 de ellas *elsewhere* y una *true recurrence*. La recaída local actuarial a 5 y 8 años fue del 3,3% y del 5,2% respectivamente. Los resultados cosméticos fueron excelentes o buenos en el 95% de las pacientes.

Con la intención de disminuir la toxicidad cuando se utiliza la RTE-3D, en concreto la dosis en pulmón, se propone la combinación de fotones y electrones. En este sentido destacan varios trabajos. Taghian y cols (169) propusieron una combinación de fotones y electrones, utilizando 3 campos tangenciales conformados opuestos de 6MV o 10 MV (“minitangenciales”), consiguiendo una mejor cobertura del PTV con una menor dosis al pulmón homolateral. Recht y cols

(170) concluyen en su estudio que el riesgo de neumonitis radica en el paciente tratado con APBI está en relación con el volumen de pulmón ipsilateral irradiado, siendo la exposición de este pulmón menor cuando se utilizan fotones y electrones frente a la utilización de fotones solos. De esta manera, los autores proponen los siguientes *constraints* para la realización de APBI con RTE-3D: V20 < 3% (en el pulmón ipsilateral), D10 <10 Gy (menos del 10% del volumen del pulmón ipsilateral) y D20 <5Gy (menos de 20% del volumen del pulmón ipsilateral) cuando se utilicen técnicas coplanares. Estos valores se utilizan actualmente de forma estándar.

### ***b) APBI con IMRT***

Con el desarrollo de la IMRT se propuso esta técnica como alternativa a la RTE-3D en la irradiación parcial de la mama. La IMRT parece ofrecer ciertas ventajas entre las que se encuentra la mayor homogeneidad de la dosis en el volumen de tratamiento (51, 171) y la reducción de las altas dosis en los tejidos sanos, sobre todo en los órganos de riesgo (corazón y pulmón ipsilateral) (172). Sin embargo, el volumen de tejido sano que recibe bajas dosis de radiación es mucho mayor. La repercusión que tiene este hecho en la inducción de segundos tumores no está definida pero es motivo de preocupación y de estudio en la actualidad.

Múltiples trabajos han sido publicados analizando el papel de la IMRT en la irradiación parcial de la mama. Livi et al. (173) en un estudio fase III, randomizaron las pacientes a APBI frente WBI utilizando la IMRT como técnica de irradiación. La tasa de recaída local con una mediana de seguimiento de 5 años fue de 1,5% en ambos brazos (APBI con IMRT y WBI). La APBI consiguió menor tasa de efectos secundarios agudos, 5% toxicidad G1 y 0,8% toxicidad G2, frente al 22% G1 y el 19% G2 en el grupo de WBI. Por otro lado, la APBI con IMRT se asoció con una disminución de la fibrosis cutánea tardía pasando del 11,2% con WBI al 4,5% con APBI, lo que mejora los resultados cosméticos. Leonard et al. (174) obtienen resultados similares en términos de control local y toxicidad. Sin embargo, hay que destacar que en el estudio de Jagsi y cols (159), con un seguimiento medio de 2,5 años, se observa una toxicidad cutánea importante, con un 20,6% de las pacientes tratadas con IMRT con cosmesis inaceptable.

<b>Tabla 12</b>							
Estudios de APBI utilizando radioterapia externa							
Estudio	Año	Fechas de Inclusión	N	Dosis (Gy) (# frs)	Resultado Cosmético Excelente/bueno	Tox G3	Seg Medio (meses)
Livi(173)	2010	2005-2008	259	30(5) <sup>a</sup>	-	-	-
Vincini(167)	2010	2003-2004	58	38.5 (10) <sup>b</sup>	-	4%	54
Berrang(175)	2011	2005-2006	127	35,36, 38.5(10) <sup>b</sup>	86%	-	37
Formenti(176)	2012	2000-2005	98	30(5) <sup>a</sup>	89%	2%	64
Lewin(171, 177))	2012	2003-2009	36	38(10) <sup>b</sup>	97%	3%	44.8
Pashtan(177)	2012	2003-2005	98	32(8) <sup>b</sup>	-	-	71
Bergom(178)	2013	2007-2011	20	38.5(10) <sup>b</sup>	95%	0%	18.9
Chafe(179)	2013	2003-2004	52	38.5(10) <sup>b</sup>	83%	5.8%	64
Gatti(180)	2013	2005-2011	84	34 38.5(10) <sup>b</sup>	94%	3.6%	36.5
Goyal(181)	2013	2008-2010	34	49.95(15) <sup>a</sup>	97%	3%	39.1
Kron(182)	2013	2007-2008	47	38.5(10) <sup>b</sup>	-	-	-
Lei(183)	2013	2004-2007	136	34 38.5(10) <sup>b</sup>	90.5%	0%	53.1
Leonard(184)	2013	2003-2010	79	38.5(10) <sup>b</sup>	81%	7.5%	32
Olivotto(66)	2013	2006-2011	1070	38.5(10) <sup>b</sup>	72%	1.4%	36
Rodriguez(65)	2013	-	51	37.5(10) <sup>b</sup>	75%	0%	60
Shah(185)	2013	2000-2011	192	34 38.5(10) <sup>b</sup>	81%	15.1%	58
Liss(186)	2014	2004-2007	30	38.5(10) <sup>b</sup>	73%	3.3%	60
Mellon(187)	2014	2007-2012	94	38.5(10) <sup>b</sup>	91%	3%	17.2
Mozsa(188)	2014	2006-2011	44	34 38.5(10) <sup>b</sup>	84%	2.3%	58.2
Vera(189)	2014	2003-2006	59	38.5(10) <sup>b</sup>	95%	7%	44.3
Livi(64)	2015	2005-2013	520	30(5) <sup>a</sup>	100%	0%	60
Peterson(190)	2015	2006-2011	1108	38.5(10) <sup>b</sup>	71%	-	36
Horst(168)	2016	2004-2013	141	34 38.5(10) <sup>b</sup>	94%	1.4%	60

*Nota:* <sup>a</sup> una vez al día, <sup>b</sup> dos veces al día, N número de pacientes, # frs número de fracciones. Tox toxicidad, Seg seguimiento

Actualmente, se dispone de nuevas técnicas de irradiación en desarrollo que permiten mayor conformación de la dosis como son la arcoterapia volumétrica modulada (VMAT), la arcoterapia helicoidal modulada (C-ARC), el Accuboot®, el

CyberKnife® y la radioterapia con protones que aportarán más información sobre la realización de la APBI con radioterapia externa (51).

En conclusión, a pesar de la variedad en las técnicas de irradiación del lecho quirúrgico tras cirugía conservadora, no existen en la actualidad estudios disponibles que comparen resultados en cuanto control local, supervivencia y toxicidad.

### **1.7. Ámbito insular que abarca el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN)**

El Servicio de Oncología Radioterápica del HUGCDN da cobertura a las necesidades de la provincia de Las Palmas. Esta provincia está constituida por tres islas: Lanzarote, Fuerteventura y Gran Canaria. El Servicio de Oncología Radioterápica se encuentra situado en esta última.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) a 1 de enero de 2015 la población de la provincia era de 1 098 406 habitantes de las que 549 557 eran mujeres. Esta población se distribuía en Fuerteventura 107 367 habitantes (51 547 mujeres), Lanzarote 143 209 habitantes (70 510 mujeres) y Gran Canaria 847 830 habitantes (427 500 mujeres).

La distancia entre las islas menores (Lanzarote y Fuerteventura) y Gran Canaria es grande y el desplazamiento solo se puede realizar mediante avión o barco. Todos los pacientes que precisan radioterapia y que viven en las islas menores deben trasladarse a Gran Canaria para recibir el tratamiento. Eso conlleva un desembolso económico importante, tanto para el paciente como para el Sistema Canario de Salud, ya que soporta tanto el medio de transporte como el hospedaje durante el tiempo de tratamiento, contratar ayudas en el domicilio de origen para cuidar a las personas que tienen a cargo como hijos, padres, etc., mientras se encuentran en Gran Canaria y en definitiva mantener dos hogares durante ese periodo, además de la abstención laboral, que en el cáncer de mama y la radioterapia tradicional oscila entre 5 y 7 semanas.

Por esta circunstancia geográfica peculiar, así como por la sobrecarga experimentada en nuestro Servicio de Oncología Radioterápica en los últimos años, 700 casos al año de cáncer de mama, según los últimos datos registrados, nos hemos tenido que adaptar y buscar soluciones para conseguir tratar a todas las pacientes en condiciones aceptables, ofreciéndoles el mejor control de la enfermedad con la mayor individualización posible a sus circunstancias particulares.

Así hemos realizado en el cáncer de mama precoz, tras cirugía conservadora, una radioterapia no solo adaptada al riesgo de recidiva sino también individualizada a las necesidades de cada una de las pacientes.

Para conseguirlo hemos utilizado los esquemas hipofraccionados acelerados en el lecho tumoral, con radioterapia externa, con braquiterapia intersticial multicatéter y con radioterapia intraoperatoria con el sistema Intrabeam®.

*Hipótesis*



## 2. HIPÓTESIS

1. La radioterapia externa hipofraccionada acelerada, adaptada al riesgo en el cáncer de mama precoz, permite reducir la duración total del tratamiento radioterápico, manteniendo los resultados clínicos en términos de supervivencias y toxicidad.
2. La braquiterapia intersticial multicatéter y la radioterapia intraoperatoria adaptada al riesgo en el cáncer de mama precoz, puede ser utilizada en un subgrupo seleccionado de pacientes en sustitución del tratamiento estándar (radioterapia externa con *boost*), manteniendo las tasas de control tumoral y minimizando los efectos secundarios.
3. En el cáncer de mama tras cirugía conservadora, el tratamiento del lecho quirúrgico a dosis altas es fundamental para obtener un control local adecuado, debiendo añadirse la radioterapia externa sobre volumen mamario en circunstancias concretas: tumores lobulillares, tumores no luminales y afectación ganglionar.



# *Objetivos*



### **3. OBJETIVOS**

1. Analizar los resultados en términos de supervivencia y toxicidad de la braquiterapia intersticial multicatéter adaptada al riesgo en cáncer de mama precoz tras cirugía conservadora.
2. Realizar una evaluación preliminar de la radioterapia intraoperatoria adaptada al riesgo mediante un equipo Intrabeam en cáncer de mama precoz tras cirugía conservadora.
3. Presentar los resultados definitivos en efectividad y seguridad utilizando radioterapia externa hipofraccionada acelerada adaptada al riesgo en cáncer de mama en estadios iniciales.
4. Verificar la adaptación de los criterios de selección de las pacientes con cáncer de mama precoz tras cirugía conservadora utilizados en nuestro Centro para administrar el tratamiento radioterápico hipofraccionado acelerado con cada una de las diferentes técnicas disponibles, en términos de eficacia y seguridad.



# *Capítulo I*



# **CAPÍTULO I. BRAQUITERAPIA ADAPTADA AL RIESGO EN CANCER DE MAMA PRECOZ TRAS CIRUGIA CONSERVADORA**

## **I.1. INTRODUCCIÓN**

La braquiterapia intersticial multicatóeter en el cáncer de mama es una de las modalidades de braquiterapia intersticial con más experiencia publicada. Su utilización como sobreimpresión o *boost* en el lecho tumoral después de la radioterapia externa sobre todo el volumen mamario o por su denominación en inglés *whole breast irradiation* (WBI) tiene más de 20 años (191).

Entre el 67-100% de las recaídas locales ipsilaterales del cáncer de mama se producen entorno al lecho tumoral primario (114), por ello, parece un procedimiento adecuado administrar en dicho lecho una dosis mayor de radioterapia que en el resto de la mama, sobreimpresión o boost. Al menos tres estudios randomizados han sido publicados al respecto, confirmando que esta sobreimpresión con una dosis de 10-16 Gy en el lecho tras los 50 Gy a todo el volumen mamario reducen de manera estadísticamente significativa la tasa de recaída local (tabla 1). Estos beneficios en el control local son aún mayores cuando las pacientes presentan mayor riesgo de recaída local como edad por debajo de 50 años, márgenes quirúrgicos próximos o afectados, o cuando hay componente intraductal extenso.(114)

Sin embargo, existe controversia acerca de cuál es la técnica más efectiva para administrar dicha sobreimpresión. Las técnicas disponibles son la braquiterapia de baja tasa de dosis (BT-LDR), la radioterapia externa mediante electrones o fotones (RTE), la braquiterapia de alta tasa de dosis (BT-HDR) y la radioterapia intraoperatoria (IORT). Los trabajos publicados comparando la sobreimpresión con braquiterapia frente a radioterapia externa reflejan una tasa de recaída local equiparable utilizando ambas técnicas (Tabla 2).

<b>Tabla 1:</b> Estudios randomizados de boost versus no boost								
Estudio	n	Técnica	Dosis Boost	Media seguimiento (años)	RL a los 5 años (%) boost vs no boost	RL a los 10 años (%) boost vs no boost	RL a los 20 años (%) boost vs no boost	p
EORTC (45)	5318	RTE/BT LDR	15-16	17,2	4,3 vs 7,3	6,2 vs 10,2	16,4 vs 12	<0,0001
Húngaro (43, 139)	627	RTE/BT HDR	12-16	5	6,3 vs 13,3	-	-	0,0017
Lyon (42)	1024	RTE	10	3,3	3,6 vs 4,5	-	-	0,044

*Nota: RTE radioterapia externa; n número de pacientes en el estudio, RL recaída local.*

<b>Tabla 2:</b> Recaída local y supervivencia en pacientes tratados con boost mediante RTE o BT intersticial multicatóeter, estudios fase III.						
Estudio	RTE electrones			BT-IM		
	n	SLE 10 años (%)	Recaída local a los 10 años (%)	n	SLE 10 años (%)	Recaída local a los 10 años (%)
Mansfield, 1995 (192)	416	78	19	654	76	12
Touboul, 1995(193)	160	85	15	169	86	8
Perez, 1996(194)	490	79	6	129	80	7
Knauerhase, 2008 (195)	181	-	10.5	75	-	5,9

*Nota: BT-IM: braquiterapia intersticial multicatóeter. RTE: radioterapia externa . SLE: supervivencia libre de enfermedad.*

En la actualidad la braquiterapia de alta tasa de dosis (BT-HDR) está considerada una alternativa eficaz y segura para la irradiación del lecho tumoral (139, 196). Los resultados publicados en términos de supervivencia libre de recaída local y resultados cosméticos utilizando BT-HDR como sobreimpresión del lecho tumoral son buenos (Tabla 3).

<b>Tabla 3</b> Resultados de boost realizados con braquiterapia HDR, estudios fase II.						
<b>Estudio</b>	<b>n</b>	<b>Esquema (fracción x Gy)</b>	<b>Media seguimiento (años)</b>	<b>RL 5 años (%)</b>	<b>RL anual (%)</b>	<b>Cosmesis Excelente/Buena</b>
Henriquez, I. (197)	294	8-11x2-2,5	5,8	9 (9 años)	1	96
Resch, A. (198)	274	1x7-12	8,7	3,9 (10 años)	0,39	38
Neumanova, R. (199)	215	1x8-12	5,8	1,5	0,30	73
Hammer, J. (200)	212	1x10	5,2	4,6	0,92	78
Guinot, J.L.(201)	125	3x4,4	7	4,2	0,84	77
Hennequin, C. (202)	108	2x5	3,75	5,1	1,02	63
Polgar, C. (139)	100	3x4-4,75; 1x8-10,35	7,8	7 (8 años)	0,88	56
Quéro, L.(196)	621	2x5	10,3	7,4 (10 años)	0,74	80

*Nota: RL: recaída local*

Por otro lado, en pacientes que presenten un cáncer de mama con factores de buen pronóstico asociados, se ha planteado la posibilidad de irradiar exclusivamente el lecho tumoral con márgenes (69, 84, 203).

Una de las técnicas más evaluadas para realizar esta irradiación parcial acelerada de mama (APBI) ha sido la braquiterapia intersticial. Esta modalidad de irradiación parcial de la mama permite reducir la dosis de los tejidos sanos próximos a la mama (piel, pulmón, corazón), así como las incertidumbres de dosis derivadas de los movimientos inter e intrafracción de las pacientes, manteniendo buenos resultados en cuanto a recaída local y resultado cosmético de las pacientes (tablas 4a y 4b).

**Tabla 4a:**Análisis de estudios fase III sobre APBI vs WBI en cancer de mama-**Características**

Estudio	Fecha de recogida	Criterios inclusión	WBI		APBI	
			Esquema	n	Técnica esquema	n
HNIO, Budapest (33)	1998-2004	pT1, pN0-1mi, G1-2, no lobular, MN, >40 años	50 Gy/ 25 fx (elect)	130	36,4 Gy/7 fx BT-IM	128
GEC-ESTRO (63)	2004-2009	pT1-2 (<3cm), pN0-1mi, margen>2mm, >40 años, CDI/CLI/CDIS, no ILV	50Gy/25 o 50,4Gy/28 fx fotones+ boost elect 10Gy/5fx secuencial	551	32 Gy/8 fx; 30,2 Gy/7 fx (BT-IM HDR)/ 50Gy (BT-IM PDR)	633
U. Florencia (64)	2005-2013	pT1-2 (<2,5cm), clips en lecho, MN, >40 años	50Gy/25 fx fotones+ boost elect 10Gy/5fx secuencial	260	30Gy/5 fx con IMRT	260
H. Esperanza/ U. Pompeu Fabra- Barcelona (65)	-	pT1-2 (<3cm), pN0, G1-2 MN, >60 años, CDI	48Gy/24fx ±boost 10 Gy/5fx secuencial	51	37,5 Gy/10fx con RTE-3D	51
RAPID (66)	2006-2011	pT1-2 (<2cm), pN0, MN, >40 años, CDI/CDIS	50Gy/25fx o 42,5 Gy/16fx ±boost boost 10 Gy/5fx secuencial	1065	38,5 Gy/10fx con RTE-3D	1070
NSABP B39 (67)	2005-2013	pT1-2 (<3cm), pN0-1, (no EEC, cN0), MN, >18 años, CDI/CDIS	50Gy/25 o 50,4Gy/28 fx ± boost secuencial 10-16,6 Gy	abierto	38,5 Gy/10fx con RTE-3D 34 Gy/ 10 BT-IM o BT-MammoSite®	abierto

*Nota: BT-IM: braquiterapia intersticial multicatéter. WBI: radioterapia externa en el volume mamario; fx: fracciones; elect: electrones; MN: márgenes negativos; CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CDIS: carcinoma ductal in situ; ILV: invasión linfovascular; G: grado histológico; EEC: extension extracapsular.*

<b>Tabla 4b</b> Análisis de estudios fase III sobre APBI vs WBI en cancer de mama-Resultados					
Estudio	Seguimiento medio (años)	WBI		APBI	
		RL (%)	Toxicidad	RL (%)	Toxicidad
HNIO, Budapest (33)	10,2	5,1	E/B: 81 %	5,9	E/B: 63%
GEC-ESTRO (63)	6,6	0,9	-	1,4	< dolor y toxicidad grado 2-3
U. Florencia (64)	5	1,5	-	1,5	Mejor cosmesis y < toxicidad aguda/crónica
H. Esperanza/ U. Pompeu Fabra-Barcelona (65)	5	0	Igual cosmesis	0	Igual cosmesis Menos toxicidad crónica
RAPID (66)(Olivotto, I 2013).	3	NR	-	NR	Peor cosmesis y toxicidad G1-2 (con RTE-3D)
NSABP B39 (67)	3,5	NR	-	NR	Fibrosis G2 12%; G3 3%, No G4-5

*Nota: BT-IM: braquiterapia intersticial multicatéter. WBI: radioterapia externa en el volumen mamario; fx: fracciones; elect: electrones; MN: márgenes negativos; CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CDIS: carcinoma ductal in situ; ILV: invasión linfovascular; G: grado histológico; EEC: extensión extracapsular. E/B: resultado cosmético Excelente o Bueno. NR: no registrado.*

Existen dos estudios fase III publicados con seguimientos medios largos, que comparan la APBI utilizando la braquiterapia intersticial multicatéter frente a la WBI, con resultados equiparables en términos de supervivencia libre de recaída local (tabla 5).

<b>Tabla 5:</b> Estudios fase III RTE vs APBI con BT-IM								
Estudio	RTE				BT-IM			
	n	Seguimiento medio (años)	Nº RL absoluto	Tasa de RL (%)	n	Seguimiento medio (años)	Nº RL absoluto	Tasa de RL (%)
Húngaro (203)	130	10,2	6	5,1§	128	10,2	7	5,9§
GEC-ESTRO (63)	551	6,6	5	0,97*	633	6,6	9	1,38*

*Nota: BT-IM: braquiterapia intersticial multicatéter. RTE: radioterapia externa; § a los 10 años; \* a los 5 años.*

En el presente capítulo se analizan los resultados de supervivencia así como de toxicidad aguda y crónica de todas las pacientes con cáncer de mama tras cirugía conservadora tratadas en el Servicio de Oncología Radioterápica del H. Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN) con braquiterapia intersticial multicatéter HDR, como sobreimpresión (*boost*) o como APBI, en un tratamiento adaptado al riesgo de recidiva local de la paciente.

## **I.2. MATERIAL Y MÉTODO**

### **I.2.1. Diseño**

Ante la necesidad de reducir el tiempo de tratamiento con radioterapia y disminuir la sobrecarga de las unidades de RTE, en el año 1999 en nuestro Servicio se inició un protocolo de tratamiento mediante braquiterapia intersticial multicatéter con alta tasa de dosis (HDR).

En junio de 1999 se inició la inclusión de pacientes de forma prospectiva en un estudio de irradiación adaptada al riesgo con braquiterapia, utilizando la braquiterapia intersticial multicatéter HDR en el lecho tumoral como *boost* (BTB) o de forma exclusiva como APBI (BTE), según las recomendaciones del Grupo Español de Braquiterapia, integrado en la Sociedad Española de Oncología Radioterápica.

Se han analizado las pacientes incluidas hasta el 31 de diciembre de 2015 y el seguimiento de las mismas ha sido registrado hasta el 31 de enero de 2016.

#### Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Cirugía conservadora como primer tratamiento realizado.
- Carcinoma confirmado mediante histopatología completa.
- Tamaño tumoral  $\leq 3,5$  cm, no multicéntrico.
- Mujeres.
- Estadio M0 clínico-radiológico, mediante gammagrafía ósea, ecografía abdominal y radiografía o tomografía computerizada torácica.

-Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

-Historia personal de cáncer previo.

-Mutación BRCA1/2 conocida.

-Tamaño tumoral > 3,5 cm o multicéntrico.

-Cáncer de mama bilateral al diagnóstico.

-Tratamiento sistémico primario.

El tratamiento con braquiterapia se ha adaptado al del riesgo de recidiva local de las pacientes, considerando a las de bajo riesgo para tratamiento con BTE (tabla 6) y las de alto riesgo para BTB. Se administró BTE cuando las pacientes presentaron: carcinoma infiltrante no lobulillar, receptores de estrógeno positivos y estudio ganglionar negativo. Con BTB se trataron las pacientes que presentaron: carcinoma lobulillar infiltrante, afectación ganglionar o receptores estrogénicos negativos.

El seguimiento de todas las pacientes tras la braquiterapia ha sido realizado en nuestro Servicio, con exploraciones físicas periódicas (cada 3-6 meses durante los primeros 2 años, cada 6 meses entre 3-5 años y anual a partir de los 5 años de tratamiento) valorando la toxicidad y los resultados clínicos para lo que se realizó mamografía y/o ecografía anual.

<b>Tabla 6:</b> Comparación con estudios fase III sobre APBI con BT-IM en cancer de mama				
Estudio	Fecha de recogida	Criterios inclusión	APBI	
			Técnica esquema	n
HNIO, Budapest (33)	1998-2004	pT1, pN0-1mi, G1-2, no lobular, MN, >40 años	36,4 Gy/7 fx BT-IM	128
GEC-ESTRO (63)	2004-2009	pT1-2 (<3cm), pN0-1mi, margen>2mm, >40 años, CDI/CLI/CDIS, no ILV	32 Gy/8 fx; 30,2 Gy/7 fx (BT-IM HDR)/ 50Gy (BT-IM PDR)	633
HUGCDN	2002-2015	pT1-2 (<3,5cm), pN0, no lobular, RE positivos	32 Gy/8 fx	263

*Nota:* BT-IM: braquiterapia intersticial multicatéter. WBI: radioterapia externa en el volumen mamario; fx: fracciones; elect: electrones; MN: márgenes negativos; CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CDIS: carcinoma ductal in situ; ILV: invasión linfovascular; G: grado histológico; EEC: extensión extracapsular.  
HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. RE: receptores de estrógenos

El resultado cosmético de las pacientes ha sido evaluado según los criterios de Harvard (204). La toxicidad del tratamiento se ha registrado de acuerdo a los criterios de la Common Terminology criteria for Adverse Events CTCAE versión 4.0. La toxicidad aguda se define como aquella que aparece desde el final del tratamiento radioterápico hasta los 3 meses posteriores. La toxicidad crónica es aquella que aparece a partir de esa fecha. La toxicidad crónica se registró cada 3 meses los dos primeros años, cada 6 meses hasta los 5 años y anualmente hasta fin de seguimiento. Se registró el mayor grado de toxicidad desarrollado como aquel a tener en cuenta en los análisis.

Entre junio de 1999 y diciembre de 2015, 297 pacientes procedentes de cinco hospitales, Hospital Insular de Gran Canaria, Hospital Materno Infantil, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrin (HUGCDN), Hospital Dr. José Molina Orosa (Lanzarote) y el Hospital General de Fuerteventura han sido incluidas en el estudio. Las pacientes fueron intervenidas mediante cirugía conservadora y se comentaron en el Comité Oncológico de Cáncer de Mama correspondiente a su hospital de referencia.

Entre las pacientes seleccionadas inicialmente se excluyeron a 34 pacientes del análisis:

-18 por recibir tratamiento sistémico primario

-12 por historia de neoplasia previa

-2 presentaban tumores bilaterales

-2 pérdidas de seguimiento.

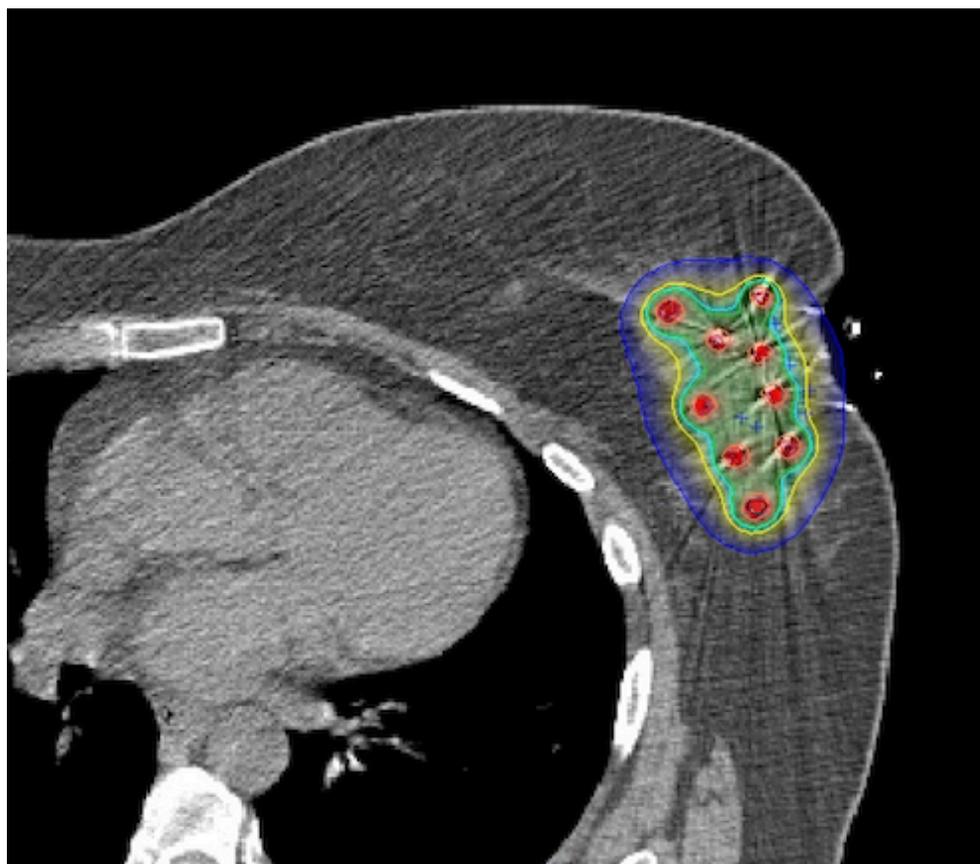
Analizando a 263 pacientes, 101 tratadas con braquiterapia intersticial multicatéter como boost (BTB) y 162 como BTE. El cumplimiento del protocolo para la realización de BTE o de BTB se ha llevado a cabo en el 92% de las pacientes.

### **1.2.2. Descripción del tratamiento**

Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora de mama y braquiterapia intersticial multicatéter en el lecho tumoral adyuvante a la cirugía. Hemos seguido el sistema de tratamiento con braquiterapia HDR intersticial multicatéter ya publicado por Polgár C (84, 139).

La localización del lecho tumoral y contorno del mismo se realiza según las recomendaciones de la GEC-ESTRO (82) utilizando un TC previo de preplanificación.

Durante la planificación del tratamiento se prescribe el 90% de la dosis al 90% del volumen planificado como PTV ( $D_{90} > 90\%$ ). La dosis máxima en piel debe ser menor o igual al 100% de la dosis total, el  $V_{150} \leq 70\text{cc}$  y el  $V_{200} \leq 20\text{cc}$  (Figura 1). Al principio de la utilización de la braquiterapia en nuestro Servicio se utilizaba el planificador Plato® que fue sustituido por Oncentra®Brachy en el año 2010 hasta la actualidad. El equipo de braquiterapia utilizado es de Nucletron® (sistema Microselectron Classic y desde hace 3 años, Microselectron V3) con fuente de Iridio 192 de alta tasa de dosis.



**Figura 1:** planificación y dosimetría de implante braquiterapia intersticial

El tratamiento con BTE se han realizado administrando 8 fracciones de 4 Gy en todas las pacientes. La BTB en 97 pacientes (98%) se realizó una única fracción de 8 Gy, en 2 pacientes de 8,5 Gy y en otras dos pacientes se realizaron 2 aplicaciones de 6 Gy.

Las pacientes que precisan radioterapia externa complementaria en el resto del volumen mamario reciben una dosis de 50-50,4 Gy, mediante fraccionamiento estándar. Hay 17 pacientes que además precisaron radioterapia externa complementaria en áreas ganglionares (16,8%).

En relación a las características técnicas del tratamiento, en todas las pacientes se realizó un TAC de planificación utilizado por los diferentes planificadores (ONCENTRA, ECLIPSE) para el cálculo de dosis, antes de ser tratadas en los aceleradores lineales (PRIMUS/ SIEMENS, CLINAC 2100 y 21 EXS/VARIAN). En las 14 pacientes tratadas antes del año 2000, el tratamiento radioterápico externo

complementario se realizó mediante fotones procedentes de una unidad de telecobaltoterapia (Theratron 780).

El implante de braquiterapia se realizó siempre antes del inicio de la radioterapia externa.

### **1.2.3. Clasificación subtipo molecular**

Utilizando la expresión de los receptores hormonales, Her2/neu y Ki67, se clasificó a los tumores según el subtipo molecular (205) tal y como sigue:

- Subtipo luminal A: tumores RE+ y/o RP+ y HER2-.
- Subtipo luminal B: tumores RE+ y/o RP+ y HER2+, o bien tumores RE+ y/o RP+ y HER2- pero con expresión del marcador de proliferación celular Ki67 por encima del 15% (límite de referencia en nuestra serie según el Consenso de Sant Gallen de 2011). En caso de no disponer de valores de Ki67 se usó el grado de diferenciación celular para clasificar a los tumores, de tal manera que aquellos que eran grado II-III (sin Ki67 conocido) fueron considerados como luminal B. Tumores RE-, RP+ y HER2- han sido considerados en nuestra serie como luminal B siempre y cuando el Ki67 fuera >15% o el grado de diferenciación celular fuera II-III.
- Subtipo Her2 neu: tumores RE-, RP- y HER2+.
- Subtipo triple negativo: tumores con expresión negativa del RE, el RP y HER2.

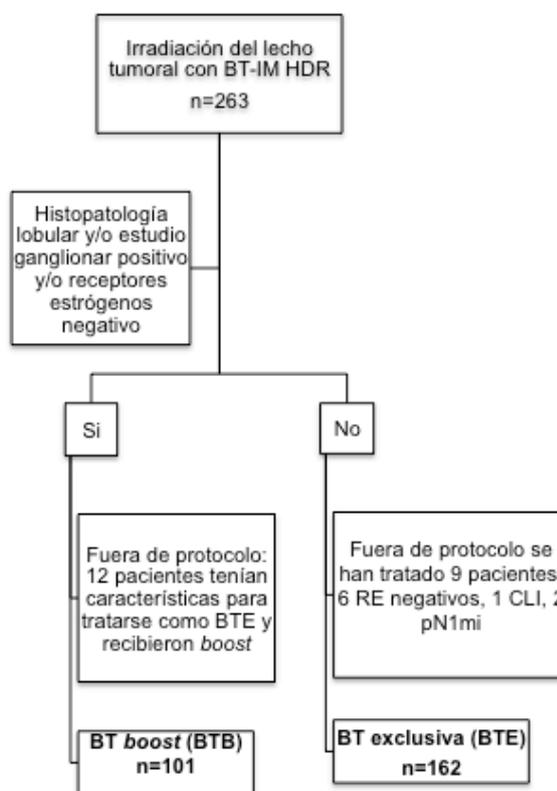
### **1.2.4. Sistema de cálculo estadístico**

Todos los análisis estadísticos se analizaron con el programa SPSS versión 20. La distribución de frecuencias de las variables continuas se hizo en base a la media y su desviación estándar, la mediana y el rango de dispersión de datos. La distribución de frecuencias de las variables discretas se hizo mediante porcentajes. La distribución normal de las variables continuas se exploró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución normal se realizaron mediante los test t de student o ANOVA. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución no normal se realizó mediante test no paramétricos como el de Kruskal-Wallis. Las diferencias de distribución entre variables discretas se realizaron mediante tablas

de contingencia y test de chi-cuadrado. La supervivencia de la serie se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier, realizándose test de log-rank para evaluar diferencias de supervivencia por diferentes factores. Las variables de supervivencia se han calculado desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del evento a valorar ( recaída local, recaída sistémica, etc). La fecha de fin de seguimiento ha sido el 31 de enero de 2016.

### I.3. RESULTADOS

Se ha incluido en el estudio a 263 pacientes entre junio de 1999 y diciembre de 2015. Estas pacientes se repartieron en dos grupos, irradiación exclusiva del lecho, 162 pacientes (BTE) e irradiación del lecho como sobreimpresión, con radioterapia externa complementaria en todo el volumen mamario con o sin radioterapia en áreas ganglionares según el riesgo (BTB) en 101 pacientes (Figura 2).



**Figura 2:** distribución de las pacientes según el tratamiento recibido.

La edad media de las pacientes tratadas con braquiterapia ha sido de  $62,86 \pm 11,68$  años (rango 24-92 años). El 82,9 de las pacientes fueron postmenopáusicas . El cuadrante supero externo de la mama izquierda ha sido la localización más habitual (tabla 7).

<b>Tabla 7</b>		
Características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio		
Variable	BT	
	n	%
Mama afectada		
Derecha	118	44,9
Izquierda	145	55,1
Localización tumoral		
CSE	98	37,3
CSI	33	12,5
CIE	6	2,3
CII	11	4,2
UCS	49	18,6
UCE	19	7,2
UCInt	16	6,1
UCInf	6	2,3
Retroareolar	18	6,8
BT: braquiterapia, n: número total de pacientes. CSE: cuadrante súpero externo, CSI: cuadrante súpero interno, CIE: cuadrante ínfero externo, CII: cuadrante ínfero interno, UCS: unión de cuadrantes superiores, UCE: unión de cuadrantes externos, UCInt: unión de cuadrantes internos, UCInf: unión de cuadrantes inferiores.		

La principales características anatomopatológica de los tumores se describen en las tablas 8.

El grado histológico combinado de Nottingham I (n=119; 47,8%) y II (n=98; 39,4%) ha sido lo más frecuente.

Tras el estudio axilar, el estadio ganglionar patológico de las pacientes de la serie ha sido pN0 en el 86,7% (n=228). Hay que destacar que en 9 pacientes no se ha realizado estudio axilar quirúrgico:

- Cuatro de ellas por ser carcinomas ductales in situ, no grado histológico III, sin indicación quirúrgica de estudio, según el protocolo de la Comunidad Autónoma de Canarias vigente.

- En tres pacientes no se pudo realizar el estudio axilar por las comorbilidades que presentaban y el riesgo quirúrgico asociado.

- Dos pacientes no se realizaron estudio axilar quirúrgico por motivos desconocidos. (Tabla 8).

En la realización de la braquiterapia, la utilización de dos planos (236 pacientes) y 7 catéteres (n=176 pacientes), ha sido lo más habitual.

<b>Tabla 8.</b> Descripción de variables patológicas relacionadas con el tumor		
Variable	BT	
	n	%
<b>Tipo histológico</b>		
Carcinoma ductal infiltrante	207	78,7
Carcinoma lobulillar infiltrante	8	3
Carcinoma ductal in situ	29	11
Otros	19	7,3
<b>Tamaño (pT)</b>		
pTis	30	11,4
pT1	207	78,7
pT2	25	9,5
pT4	1	0,4
<b>Afectación ganglionar (pN)</b>		
pN0	228	86,7
pN1	23	8,7

pN2	1	0,4
pN3a	2	0,8
pNx	9	3,4
<b>Grado histológico</b>		
Grado 1	119	45,2
Grado 2	98	37,3
Grado 3	32	12,2
<b>Estadio patológico</b>		
0	30	11,6
IA	191	73,7
IB	3	1,2
IIA	27	10,4
IIB	6	2,3
IIIB	1	0,4
IIIC	1	0,4

El 96,2% de los tumores tenían un tamaño  $\leq 3$  cm (tabla 9).

<b>Tabla 9</b> Distribución de pacientes según tamaño tumoral y tipo de tratamiento		
Tamaño tumoral (cm)	BT	
	n	%
$\leq 2$ cm	228	86,7
2-3 cm	25	9,5
>3 cm	10	3,8

*Nota:* BT E: braquiterapia exclusiva (APBI); BT B: braquiterapia como boost.

El 88,2% de los tumores fueron unifocales (n=232). (Tabla 10).

<b>Tabla 10</b> Descripción de características de multifocalidad		
Variable	n	%
Suma de diferentes focos encontrados		
No multifocalidad	232	94,3
Suma $\leq 3$ cm	14	5,7
Suma > 3 cm	1	0,4
Distancia entre la lesión principal y el resto		
No multifocalidad	232	94,3
$\leq 2$ cm	14	5,7
> 2 cm	1	0,4

La invasión linfovascular se ha descrito en pocas pacientes, no siendo extensa en ninguno de los casos (Tabla 11).

Tabla 11 Distribucion de ILV en la serie		
ILV	BT TOTAL	
	n	%
No ILV	230	87,5
ILV focal	27	10,3
ILV extensa	0	0
No registrado	6	2,3
ILV: invasión linfovascular		

Tampoco el componente intraductal extenso fue habitual y solo en una paciente fue mayor de 3 cm (tabla 12). (Tabla 12).

Tabla 12 Presencia de CDIS extenso en la serie		
CDIS Ext	BT	
	n	%
No CDIS Ext	230	87,5
CDIS Ext ≤ 3cm	16	6,1
CDIS Ext > 3cm	1	0,4
No registrado	16	6,0
CDIS: carcinoma ductal in situ, BT: braquiterapia.		

Se determinó la expresión del receptor Her2/neu mediante HercepTest™®, según las instrucciones del fabricante, siendo positivo para 9 pacientes. En la Tabla 13 se muestra la distribución del Her2 en los dos grupos de tratamiento.

<b>Tabla 13</b> Distribución del Her2 en los grupos de tratamiento		
Her2	BT	
	n	%
Negativo	159	60,5
Positivo	9	3,4
Ambiguo/no clasificado	95	36,1

La mayoría de las pacientes presentó expresión positiva para los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP), así el subtipo luminal ha sido el más frecuente, 97% de las pacientes. Hay 7 pacientes no luminales (3%). (Tabla 14).

<b>Tabla 14</b> Descripción de las pacientes por subtipo molecular		
	BT	
	n	%
Luminal A	118	48,6
Luminal B	46	18,9
Luminal NC	62	25,5
Triple Negativo	6	2,5
Her2/neu	1	0,4

Nota: BT: braquiterapia NC: no clasificable.

Según la proximidad de los márgenes quirúrgicos, las pacientes se han clasificado en tres grupos. Se consideran alejados de los mismos a las pacientes con márgenes  $\geq 10$  mm, próximos entre 1 y 9,9 mm y cercanos o afectados  $\leq 1$  mm. La mayoría de las pacientes presentaban un margen quirúrgico próximo entre 1 y 9,9 mm (139 pacientes), tabla 15.

<b>Tabla 15</b> Descripción de los márgenes quirúrgicos		
Distancia del margen	BT TOTAL	
	n	%
$\leq 1$ mm	41	15,7
$>1$ y $\leq 9,9$ mm	139	53,2
$\geq 10$ mm	80	30,6

Nota: BT E: Braquiterapia exclusiva (APBI); BT B: Braquiterapia como boost.

Con la publicación de las nuevas guías de clasificación de las pacientes por riesgo de recaída local por parte de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO)(77) y por Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)(82), se introdujeron nuevos criterios de selección de las pacientes, como son: la unifocalidad/multifocalidad, el tamaño del tumor, la invasión linfovascular y su extensión, así como la presencia del componente intraductal extenso. Si utilizamos dichos criterios para clasificar nuestras pacientes según los grupos de riesgo de la ASTRO y de la GEC-ESTRO podremos compararlas con los estudios publicados al respecto. De esta manera, podemos clasificar a las pacientes siguiendo los criterios de la GEC-ESTRO (82) en bajo, intermedio y alto riesgo de recidiva. También se pudieron clasificar según los criterios de la ASTRO (77) en elegibles, precaución e inelegibles. En las Tablas 16 se describe la distribución de las pacientes de la serie según los criterios de la GEC-ESTRO y de la ASTRO respectivamente.

<b>Tabla 16</b>					
Distribución de pacientes por grupos de riesgo GEC-ESTRO y ASTRO					
Riesgo GEC-ESTRO	BT		BT		Riesgo ASTRO
	n	%	n	%	
Bajo	125	47,5	89	33,8	<b>Elegibles</b>
Intermedio	62	23,6	97	36,9	<b>Precaución</b>
Alto	76	28,9	77	29,3	<b>Inelegibles</b>

Nota: n: número pacientes, BT braquiterapia.

### ***1.3.1. Análisis de supervivencia***

Tras una media de seguimiento de 59,84 meses (6-199), 5 pacientes experimentaron una recaída local, todas ellas pertenecientes al grupo de BT boost, ninguna en el grupo de BT exclusiva.

En cuatro pacientes la recaída local ocurrió en las proximidades del mismo lecho tumoral (true recurrence), en la paciente restante la recaída fue alejada del lecho tumoral (elsewhere failure). La primera recaída local se produjo a los 59 meses del seguimiento. Han fallecido 26 pacientes, 9 por cáncer de mama y 17 por otras causas. Una paciente presentó una recaída ganglionar tras braquiterapia

exclusiva. Ninguna de las pacientes tratadas en el grupo de braquiterapia como boost recidivó a nivel ganglionar (Tabla 17).

<b>Tabla 17. Descripción de parámetros relacionados con la supervivencia.</b>			
<b>Tipo de supervivencia</b>	<b>BT total (%)</b>		
	<b>24m</b>	<b>60m</b>	<b>120m</b>
Libre de recaída local	100	99,3 ±0,7	95,9±2,1
Libre de recaída ganglionar	99,6±0,4	99,6±0,4	99,6±0,4
Libre de metástasis	98,8±0,7	96,2±1,3	95,3±1,6
Libre de enfermedad	98,8±0,7	97,4±1,0	95,6±1,5
Causa específica	99,2±0,6	96,4±1,4	94,2±2,1
Absoluta	98,4±0,8	91,9±2,0	83,3±3,3

Al clasificar a las pacientes por tipo de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas en las supervivencias libres de recaída local ( $p=0,33$ ), recaída ganglionar ( $p=0,42$ ), recaída sistémica ( $p=0,78$ ), causa específica ( $p=0,19$ ) o global ( $p=0,35$ ), tablas 18.

<b>Tabla 18. Descripción de parámetros relacionados con la supervivencia según tipo de tratamiento.</b>						
<b>Tipo de supervivencia</b>	<b>BTE (%)</b>			<b>BTB (%)</b>		
	<b>24m</b>	<b>60m</b>	<b>120m</b>	<b>24m</b>	<b>60m</b>	<b>120m</b>
Libre de recaída local	100	100	100	100	98,9±1,1	95,1±2,4
Libre de recaída ganglionar	99,3±0,7	99,3±0,7	99,3±0,7	100	100	100
Libre de metástasis	98,6±1,0	98,6±1,0	98,6±1,0	99±1	93,8±2,5	92,7±2,6
Libre de enfermedad	98,7±0,9	98,7±0,9	98,7±0,9	99±1	91,7±2,8	87,1±3,5
Causa específica	99,3±0,7	98,6±1	98,6±1	99±1	94,8±2,3	92,4±2,8
Absoluta	98,6±1	91,8±2,9	69,8±11,6	98±1,4	91,9±2,8	85,3±3,6

Tampoco hay diferencias significativas en la supervivencia libre de recaída local, ganglionar, sistémica, causa específica ni global entre los distintos grupos de riesgo de la GEC-ESTRO ni de la ASTRO. Tabla 19.

<b>Tabla 19.</b> Descripción del supervivencias según el grupo de riesgo GEC-ESTRO/ASTRO* a los 5 años.				
<b>Tipo de supervivencia</b>	<b>Bajo Riesgo/ elegibles(%)</b>	<b>Riesgo intermedio/ precaución (%)</b>	<b>Alto riesgo/ inelegible (%)</b>	<b>p</b>
Libre de recaída local	100 / 100	100 / 100	98±2 / 98,2±1,7	0,293 / 0,595
Libre de recaída ganglionar	100 / 100	100 / 98,9±1,1	98,6±1,4 / 100	0,287 / 0,435
Libre de metástasis	99,2±0,8 / 98,8±1,2	98±1,9 / 97,6±1,7	90,7±3,6 / 92,5±3,2	0,090 / 0,214
Causa específica	99,2±0,8 / 98,8±1,2	97,6±2,4 / 97,5±1,8	92,3±3,3 / 93,9±3	0,095 / 0,192
Absoluta	92,7±3,2 / 92,4±3,8	94,2±3,3 / 91,9±3,2	88,1±4 / 91,3±3,4	0,166 / 0,664
* Cada columna describe el valor de GEC-ESTRO separado por barra inclinada (/) seguido del valor de la ASTRO correspondientes				

### **1.3.2. Tratamiento sistémico adyuvante**

El 45,9% de las pacientes de la serie recibieron quimioterapia adyuvante con esquema basados en antraciclinas y en los últimos años con la adición de taxanos. El 89,3% han llevado hormonoterapia.

### **1.3.3. Resultado cosmético y toxicidad**

En el total de la serie, el resultado cosmético ha sido excelente o bueno (G0-1) en el 76,9% de las pacientes, regular (G2) en el 19,7% y sólo en un 3,2% malo (G3). Al analizar el resultado cosmético por subgrupos de tratamiento, cuando se realiza la braquiterapia de forma exclusiva como APBI el resultado cosmético más frecuente sigue siendo G0-1 en el 79,8%, G2 en el 19,4% y G3 en una paciente (0,07%). Cuando se realiza como *boost* (BTB) es G0-1 en el 68,7% de las pacientes, G2 en el 20,8% y G3 en el 4,9% de ellas.

En cuanto a los resultados de toxicidad, un 66,2% de las pacientes de la serie presentaron toxicidad aguda, siendo más frecuente cuando se realiza la braquiterapia como *boost*. En este caso, un 54,5% de las pacientes presentaron toxicidad aguda: G1 en el 55,8%, G2 en el 7% y en sólo una paciente G3 (1,2%).

En las pacientes tratadas con BTE, sólo un 26,5% presentaron toxicidad aguda: G1 en el 95,7% y G2 en el 1,4%. Tabla 20.

Con respecto a la toxicidad tardía, en conjunto, un 40% de las pacientes presentaron toxicidad tardía, 43,2% en el grupo de BTE y 58,4% en el grupo de BTB. En el 82,4% de las pacientes, la toxicidad tardía máxima registrada fue grado 1 (BTE: 89,4% y BTB: 74,6%) y en el 17,6% grado 2 (BTE: 10,6% y BTB: 25,4%). La induración G1 ha sido la toxicidad tardía más frecuente (31,1%) y G2 (9,1%), seguida por la hiperpigmentación G1 (20,5%) y las telangiectasias G1 (13,7%). La atrofia cutánea G1 se ha presentado en el 2,3% y G2 en el 1,4% de las pacientes que realizaron braquiterapia. El 75% de las pacientes que presentaron atrofia cutánea correspondían al grupo de braquiterapia como *boost*.

Tanto en las pacientes tratadas con braquiterapia como *boost* como en las pacientes tratadas con braquiterapia como exclusiva las toxicidades tardías más frecuentes fueron la induración y la hiperpigmentación. En las pacientes tratadas con BTE la induración G1 aparece en el 24,6% de los casos y G2 en el 3,7%. La hiperpigmentación G1 se presentó en el 25,4% de las pacientes que presentaron toxicidad tardía. Diez pacientes (6,2%) desarrollaron telangiectasias como toxicidad tardía, 9 de ellas G1 (6,7%) y una paciente G2. Solo una paciente ha presentado edema cutáneo G1. La atrofia cutánea se desarrolló en 2 pacientes, ambas G1 (1,5%). Tabla 20.

En el subgrupo de pacientes tratadas con BTB, una vez más la toxicidad tardía más frecuente fue la induración, G1 en el 41,2% y G2 en el 17,6%. La hiperpigmentación desarrollada fue G1 en el 12,9% y G2 en el 3,5% de las pacientes. El 24,7% (21 pacientes) presentaron telangiectasias G1 como toxicidad tardía y G2 en una paciente (1,2%). Una paciente desarrolló edema cutáneo. La atrofia cutánea G1 se describe en 3 pacientes (3,5%) y G2 en otras 3 pacientes (3,5%). Tabla 20

De la serie total, cuatro pacientes (1,8%) desarrollaron linfedema G1 y una paciente G2 (0,5%). De las pacientes del grupo de BTE, sólo una paciente presentó linfedema G1, las otras 3 pacientes se trataron con BTB.

No se ha registrado toxicidad cardiológica ni respiratoria en ninguna de las pacientes del estudio.

<b>Tabla 20.</b> Descripción de la toxicidad aguda y crónica en las pacientes según el tipo de tratamiento recibido			
<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>BTE</b>	<b>BTB</b>	<b>p</b>
<b>Toxicidad Aguda</b>			
Global G2-3	6 (4,3%)	7 (8,1%)	0,176
<b>Toxicidad Crónica</b>			
Global G2-G3	6 (3,7%)	19 (18,8%)	0,000
<b>Toxicidad Crónica más frecuentes</b>			
Induración G2-3	5 (3,7%)	15 (17,6%)	0,001
Hiperpigmentación G2	0	3 (3,5%)	0,057
Telangiectasias G2	1 (0,7%)	1 (1,2%)	0,627

#### **IV. DISCUSIÓN**

El metaanálisis de la EBCTCG (33) ha demostrado que la radioterapia adyuvante a la cirugía conservadora del cáncer de mama disminuye la tasa de recaída local e incluso aumenta la supervivencia global y libre de enfermedad. La mayoría de las recidivas se producen en las proximidades del lecho tumoral (45). En tres estudios fase III publicados se demuestra que el aumento de la dosis en el lecho tumoral (*boost*) beneficia a todas las pacientes, disminuyendo la tasa de recaída local en un 25-50 % comparado con la WBI sin *boost* (42, 43, 45). Comparando diferentes técnicas para administrar el *boost*, en el estudio de la EORTC (46), el 61% de las pacientes recibieron *boost* con electrones, el 28% con fotones y en un 8,5% se utilizó como *boost* la braquiterapia intersticial multicatóter (LDR-Iridio192). En un subanálisis realizado dentro de dicho estudio (46), se demostró que las pacientes tratadas con BT-IM tenían una tasa de recidiva local a los 5 años menor que aquellas tratadas con electrones o fotones (2,5% vs 4% vs 4,7% respectivamente) aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. En el análisis realizado por Polgár (43, 139) utilizando exclusivamente la BT-IM para la realización del *boost*, presenta resultados similares con tasas de recidiva local de 4,5% y 7% a los 5 y 8 años respectivamente. De esta manera la realización de un

*boost* en se ha convertido en el estándar del tratamiento con radioterapia tras cirugía conservadora en el cáncer de mama.

En los últimos años, los avances en las técnicas de radioterapia han hecho que nos planteemos evitar la irradiación del resto del volumen mamario y limitarnos a irradiar exclusivamente el lecho tumoral (APBI) disminuyendo así los efectos secundarios y la duración del tratamiento. Esta disminución del tiempo de tratamiento beneficia tanto a las pacientes como a los Servicios de Oncología Radioterápica al disminuir la sobrecarga de las unidades de RTE.

Actualmente, cuatro estudios fase III han sido publicados comparando en el cáncer de mama la APBI frente a la WBI (63-65, 68); además, otros dos estudios fase III han publicado resultados preliminares, pendientes de resultados definitivos (66, 67) (Tablas 4a y 4b) .

En dos de los estudios, el estudio del grupo húngaro y el de la GEC-ESTRO (63, 71), la braquiterapia intersticial multicatóeter es la técnica utilizada para la irradiación parcial acelerada de la mama. El estudio NSABP B39 (67) tiene un brazo de APBI donde las pacientes se tratan con BT-IM, sin embargo aún no ha publicado sus resultados.

Con los resultados de estos grandes estudios, la braquiterapia intersticial multicatóeter en la irradiación del lecho tumoral, tras cirugía conservadora en el cáncer de mama puede ser recomendada con suficiente evidencia científica, (3, 4, 37, 38) ya que muestran resultados superponibles en cuanto al control local, supervivencia y toxicidad a los obtenidos con radioterapia externa utilizando fraccionamiento estándar. La limitación de estos estudios es la selección de aquellas pacientes en las que se puede obviar la irradiación de todo el volumen mamario y limitar ésta al lecho tumoral exclusivamente con braquiterapia intersticial multicatóeter (APBI).

En el protocolo de nuestro Servicio, se han considerado pacientes subsidiarias de recibir irradiación del lecho tumoral con BT-IM aquellas que tenían cáncer de mama tratado con cirugía conservadora y tumores  $\leq 3,5$  cm. En un intento de adaptar el tratamiento con braquiterapia al riesgo de recidiva de las pacientes, se han excluido de recibir radioterapia externa en el resto del volumen mamario a

aquellas que presentaban receptores estrógenos positivos, carcinoma ductal infiltrante y estudio axilar negativo. Los criterios de selección elegidos para la realización de APBI son similares a los escogidos en los dos estudios fase III de APBI publicados que utilizan BT-IM (84, 196).

Las pacientes con receptores estrógeno negativos, histopatología lobulillar o estudio ganglionar positivo han recibido radioterapia en todo el volumen mamario, en estas últimas también en las áreas ganglionares ipsilaterales.

Acerca de la braquiterapia intersticial multicatéter como boost, tres estudios randomizados han sido publicados, confirmando que la sobreimpresión con 10-16 Gy tras 50 Gy de WBI reducen significativamente las tasas de recaída local (tabla 18). En nuestro protocolo, el criterio para completar la irradiación del lecho tumoral (boost) con una irradiación completa del volumen mamario ha estado marcado históricamente por la distancia de los márgenes quirúrgicos, de forma que cuando el margen es menor de 10 mm se administra un boost en el lecho tumoral equivalente a 10-16 Gy.

La dificultad técnica que plantea el implante de BT en lechos tumorales de gran tamaño, supone una limitación para tumores mayores de 3,5 cm. En el estudio de Queró y cols (196) el 63,4% de las pacientes a las que le realizaron braquiterapia eran pT1. En la muestra del estudio fase III de la GEC-ESTRO donde compara APBI con braquiterapia frente a WBI (63) las pacientes pT1 son el 89%. En nuestra serie las pacientes pT1 suponen un 78,70%, valor intermedio comparado con lo publicado.

La presencia de receptores de estrógenos positivo fue un criterio para la selección de las pacientes en el grupo de APBI con BTE. De esta manera, el 98,2% de las pacientes tratadas con APBI fueron receptores de estrógenos positivos. Sólo tres pacientes portaban tumores con subtipo no luminal, una paciente mayor de 80 años y las otras dos pacientes mayores de 60 años con CDIS. No existen diferencias significativas en cuanto a la recaída local según los receptores de estrógeno ( $p=0,574$ ). En la serie de la GEC-ESTRO (63) el 92% de las pacientes expresaron receptores de estrógenos positivos, y en el de Queró y cols (196) sólo el 48,1% de las pacientes.

En nuestro protocolo, otro de los criterios fundamentales a la hora de seleccionar a las pacientes para APBI es que se trate de un tumor con histopatología no lobulillar, descrito en el 99,4% de las pacientes. En una paciente tratada con BTE se incumplió el protocolo por presentar un carcinoma lobulillar infiltrante. Dicha paciente tenía 68 años, grado histológico G1, tamaño tumoral menor de 1 cm y subtipo molecular luminal de bajo riesgo. La paciente optó por este tipo de tratamiento por motivos personales y de accesibilidad al centro. En el estudio de la GEC-ESTRO (63) se incluyeron un 13% de pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante en el brazo de APBI, no encontrando diferencias significativas en la recaída local asociadas a la histopatología del tumor. En nuestra serie tampoco se encuentran diferencias significativas por el subtipo histológico ( $p=0,7$ ).

En el estudio de Queró y cols (196) utilizando la braquiterapia como boost en el lecho, un 7,9% de pacientes presentaron carcinoma lobulillar infiltrante, similar a nuestra serie 6,93%; un 11,6% fueron tumores no infiltrante, similar a nuestros resultados (11%). En dicho estudio, sin embargo, sí se describen diferencias significativas ( $p=0,004$ ) con respecto a la recaída local a los 10 años comparando el carcinoma ductal in situ frente a carcinoma ductal infiltrante, siendo mayor el riesgo de recaída en el carcinoma ductal in situ. En nuestra serie, en ese 11% con CDIS no se ha descrito ninguna recaída local, todas las recaídas locales se desarrollaron en el subgrupo de CDI. No hay diferencias significativas en términos de supervivencia libre de recaída local cuando se comparan ambas histopatologías ( $p=0,7$ ).

El estudio ganglionar negativo también fue un condicionante para no complementar la BT-IM sobre el lecho tumoral con RTE. En tres pacientes no se pudo realizar el estudio axilar por las comorbilidades que presentaban y el riesgo quirúrgico asociado. Por ello, también presentaban una dificultad añadida para la realización del tratamiento con radioterapia externa, por lo que se trataron con BTE. Dos pacientes no se realizaron estudio axilar quirúrgico por motivos desconocidos. probablemente relacionado con la técnica quirúrgica que se empleaba en el momento de su tratamiento (linfadenectomía axilar) por decisión de las pacientes para evitar posibles efectos secundarios. Una de ellas recibió

tratamiento con BTE (pT1a, 66 años, luminal A) y la otra con BTB sin radioterapia en áreas ganglionares ipsilaterales (pT1c, 79 años, luminal A).

Con respecto a la supervivencia libre de recaída ganglionar a 5 años, el control es excelente (100% en el grupo de boost y 99,3% en el grupo de APBI), datos que validan la elección del esquema de tratamiento realizada.

En el 10,3% de las pacientes se administró radioterapia externa sobre áreas ganglionares. En todas ellas la dosis administrada ha sido de 50-50,4 Gy mediante fraccionamiento estándar (2 Gy/fracción). Al analizar la serie según el brazo de tratamiento, dos pacientes tratadas con braquiterapia exclusiva presentaron afectación axilar y no recibieron radioterapia sobre áreas ganglionares. Una de las pacientes tenía 83 años, con un tumor pN1mi y su domicilio estaba alejado del centro de Oncología Radioterápica, por lo que su accesibilidad era complicada. La otra paciente, de 74 años, tenía comorbilidades importantes que impedían la deambulación y también dificultaban la accesibilidad al centro de radioterapia. Ninguna ha presentado una recaída ganglionar a lo largo del seguimiento. El 24% de las pacientes en las que se utilizó la braquiterapia como boost en el lecho presentó afectación ganglionar y la mayoría recibieron radioterapia externa complementaria sobre áreas ganglionares. Sólo una paciente con afectación ganglionar (pN1a), no recibió radioterapia sobre áreas ganglionares, tratada en el año 2000 tras linfadenectomía axilar. No encontramos diferencias significativas en el riesgo de recaída local según afectación ganglionar ( $p=0,24$ ).

Una de las diferencias existentes entre nuestro protocolo y el de los principales estudios fase III de APBI radica en los márgenes quirúrgicos, dado que éstos no se tuvieron en cuenta como criterio a la hora de seleccionar a las pacientes candidatas a APBI. Por ejemplo, en el estudio de la GEC-ESTRO (63) se consideraba criterio de inclusión que los márgenes quirúrgicos fueran al menos de 2 mm en los tumores ductales infiltrantes y de 5 mm si se trataban de CDIS o CLI. En nuestra serie un 8,6% ( $n=14$ ) de las pacientes tratadas con APBI tenían márgenes menores o iguales a 1 mm, no hay ninguna recaída en estas pacientes, ni con márgenes  $\leq 1$  mm ni  $> 1$  mm.

En el estudio de Queró y cols (196), en un 15,4% de las pacientes los márgenes fueron menores de 1 mm. En nuestro Centro, sin embargo, el criterio fundamental para la realización de un *boost* o sobreimpresión es la distancia de los márgenes menor a 10 mm. A pesar de ello, en nueve pacientes (9,1%) se realizó *boost* en el lecho tumoral con márgenes quirúrgicos mayores de 10 mm, tres pacientes menores de 50 años y otras cinco con CDIS extenso como motivos que justificara la administración de *boost*, aunque no eran criterios habituales de nuestro Servicio.

Aunque la multifocalidad no se ha incluido como criterio de exclusión de BT-IM en nuestro Centro, debido a la dificultad añadida que supone para la realización de braquiterapia intersticial en el lecho tumoral, solo 15 pacientes (6,1%) presentaron tumores multifocales, en 14 de ellas los focos sumaban menos de 3 cm y se encontraban cercanos entre sí, a menos de 2 cm. En una paciente la suma de los focos fue mayor de 3 cm y en otra la suma de los focos fue menor de 3 cm pero se encontraban a más de 2 cm. Ambas pacientes recibieron tratamiento con BT como *boost* (BTB).

Tampoco se ha incluido como criterio de exclusión de BT-IM en nuestro Centro la presencia de CDIS extenso y la invasión linfovascular. La proporción de pacientes con CDIS extenso ha sido escasa (6,8%). En el estudio de la GEC-ESTRO (63), el CDIS extenso supuso un criterio de exclusión. Por otro lado, en el estudio de Queró y cols (196), la presencia de CDIS extenso se describió en el 40,9% de las pacientes, no encontrando diferencias significativas en términos de supervivencia libre de recaída local a los 10 años. En nuestra serie tampoco se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de recaída local por la presencia o no de carcinoma ductal in situ extenso ( $p=0,55$ ). La invasión linfovascular, en nuestra serie se describió en el 10,5% de las pacientes, en todos los casos focal, sin que existan tampoco diferencias significativas en la recaída local ( $p=0,36$ ).

En el año 2009 tanto la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) como la Sociedad Europea (GEC-ESTRO) publicaron los criterios de selección de pacientes para APBI según el posible riesgo de recidiva local (77, 82).

La mayoría de las pacientes clasificadas según la GEC-ESTRO como de alto riesgo (63%) fueron tratadas con braquiterapia como boost. Según los criterios de la ASTRO los resultados son similares, en un 78% de las pacientes clasificadas como inelegibles para irradiación parcial, la braquiterapia se administró como sobreimpresión.

En el caso de las pacientes clasificadas como de bajo riesgo de recidiva según la GEC-ESTRO, que ascienden en nuestra serie a 125, el tratamiento utilizado con más frecuencia ha sido la braquiterapia exclusiva (106 pacientes, 85%). Según los criterios de la ASTRO, de un total de 89 pacientes clasificadas como elegibles, 78 (87%) ha sido tratadas con braquiterapia exclusiva.

Las pacientes con tumores con riesgo intermedio de recidiva se distribuyeron en ambos brazos de tratamiento: 34 pacientes como *boost* en el lecho y 28 pacientes como APBI.

En 28 pacientes de alto riesgo y en 19 de bajo riesgo, no se siguieron las recomendaciones de la GEC-ESTRO (17,8 %), debido a diferentes motivos, sobre todo a la adaptación del tratamiento a las necesidades de la paciente y comorbilidades. En rasgos generales los esquemas de tratamiento se ajustaron al diseño preestablecido.

Con respecto a la APBI, la distribución por grupos de riesgo de la ASTRO (33,8% elegibles, 36,9% precaución y 29,3% inelegibles) ha sido similar a la de otros estudios publicados. En el de Husain et al. (206), analizando 4172 pacientes tratadas con MammoSite® como técnica de APBI, la distribución según los criterios de la ASTRO fue: 38% pacientes elegibles, 44% precaución y 18% inelegibles. En un análisis realizado del MammoSite Registry Trial por Shaitelman et al. (207) un 40,9% de pacientes fueron clasificadas como elegibles, 42% precaución y un 17,2% inelegibles. Tras realizar el análisis por grupos de riesgo de la ASTRO, el riesgo de recaída local a los 5 años de las pacientes elegibles, precaución e inelegibles fue del 2,6%, 5,4% y 5,3% respectivamente, no existiendo diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,19$ ).

Comparativamente, en nuestra serie el riesgo de recaída local a los 5 años por grupo de riesgo de la ASTRO ha sido del 0%, 2,1% y 3,9% respectivamente, no existiendo tampoco diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,5$ ).

En el estudio realizado por la GEC-ESTRO (63) analizando la APBI, como es lógico, la mayoría de las pacientes fueron de bajo riesgo por lo que no realizaron un análisis de recidiva local por grupos de riesgo. En nuestra serie según los criterios de la GEC-ESTRO, en los subgrupos de bajo, intermedio y alto riesgo, el riesgo de recaída local a 5 años ha sido de 0%, 4,8% y 2,6%, respectivamente sin detectarse diferencias significativas entre los grupos ( $p=2,93$ ).

Cuando analizamos a las pacientes por grupos de riesgo y tratamiento recibido, las pacientes con bajo riesgo según GEC-ESTRO o elegibles según ASTRO no han experimentado ninguna recaída local. En el grupo de riesgo intermedio el riesgo de recaída local es del 8,8% en el grupo de *boost* frente al 0% en el grupo de APBI no existiendo diferencias significativas en este subgrupo según el tipo de tratamiento recibido ( $p=0,66$ ). En las pacientes de alto riesgo de la GEC-ESTRO el riesgo de recaída local a los 5 años es del 0% cuando se realiza APBI y del 4,2% cuando se realiza *boost*, sin existir diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento ( $p=0,63$ ). Esto mismo sucede en las pacientes precaución e inelegibles de la ASTRO que presentan un 6,7% y un 5% de recaída local respectivamente cuando se tratan con *boost* frente a un 0% en el grupo de APBI, con una diferencia no estadísticamente significativa.

Si realizamos el análisis comparativo dentro del mismo grupo de tratamiento, según el riesgo GEC-ESTRO, no se encuentran diferencias entre las pacientes tratadas con *boost* (BTB) por el riesgo GEC-ESTRO ( $p=0,39$ ) ni en las pacientes tratadas como APBI (BTE) donde no ha habido recaídas locales. Lo mismo ocurre al clasificarlas según los criterios de la ASTRO, si el tratamiento es BTB ( $p=0,72$ ). Tampoco hay diferencias significativas según el tratamiento realizado y la clasificación de riesgo ASTRO o GEC-ESTRO en la supervivencia libre de recaída ganglionar, libre de enfermedad a distancia, causa específica ni absoluta.

Uno de los objetivos de este análisis es la comparación de la toxicidad tardía con respecto a otros estudios con braquiterapia intersticial multicatéter.

El resultado cosmético de la serie global ha sido excelente o bueno en la mayoría de las pacientes, 76,9%, sobre todo en las pacientes tratadas con BTE con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a las tratadas con BTB ( $p=0,000$ ). La toxicidad aguda G0-1 ha sido la más común, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento ( $p=0,176$ ).

La toxicidad crónica G2-3 es más frecuente en el grupo de BTB en comparación con el grupo de BTE ( $p=0,000$ ). Las toxicidades crónicas más comunes fueron la hiperpigmentación y la induración. La hiperpigmentación crónica G2 no se ha desarrollado en el grupo de BTE, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento ( $p=0,057$ ), al igual que en las telangiectasias ( $p=0,627$ ). La induración crónica G2 aparece de forma significativa con más frecuencia en las pacientes tratadas como boost frente a las tratadas de forma exclusiva ( $p=0,001$ ), ningún caso de induración G3 ha sido registrado. Nuestros resultados de toxicidad son similares a los estudios publicados con registro de toxicidad. Tablas 21 y 22.

En resumen, al comparar nuestros resultados con los publicados, no existen diferencias en términos de recaída local ni cuando realizamos la braquiterapia como irradiación parcial ni cuando la utilizamos como boost. Las pacientes no presentan diferencias estadísticamente significativas por subgrupos de riesgo de la GEC-ESTRO ni de la ASTRO en la recaída local ( $p= 0,293$ ;  $p= 0,595$  respectivamente) ni ganglionar ( $p=0,287$ ;  $p=0,435$  respectivamente) por lo que consideramos que la adaptación del tratamiento a los criterios de selección de nuestro protocolo ha sido adecuada. La única diferencia encontrada entre los dos tipos de tratamiento ha sido la toxicidad tardía desarrollada por las pacientes. Las pacientes tratadas con BTE (APBI), tienen mejores resultados de toxicidad que las pacientes tratadas como BTB (*boost*). La toxicidad crónica G2-3 es mayor en estas últimas ( $p=0,000$ ), sobre todo en la induración crónica G2-3 ( $p=0,001$ ). Estos resultados de toxicidad son similares a los publicados en otras series de braquiterapia intersticial multicatóeter, tanto en el tratamiento como *boost*, tabla 21 como en el tratamiento como APBI, tabla 22. En nuestra serie de pacientes no se han presentado casos de fibrosis/induración G3.

<b>Tabla 21:</b> Comparación con estudios randomizados que realizan <i>boost</i> con BT-IM						
Estudio	n (brazo <i>boost</i> )	Técnica <i>Boost</i>	Dosis <i>Boost</i> (Gy)	Fraccionamiento <i>boost</i> con BT-IM	RL actuarial a los 5 años (%) <i>boost</i>	Toxicidad
EORTC (45)	2661 (225 BT-IM)	RTE/BT LDR	15-16	0,5Gy/hr	4,3 (2,5% BT vs 4,7%) ns	Fibrosis severa mayor <i>boost</i> p<0,0001
Polgár (43, 139)	104 (52 BT-IM)	RTE/BT HDR	12-16	1 fx 8-10,35 Gy 2 fx 6,4 Gy 3 fx 4-4,75 Gy	6,3	E/B 56,1% Fibrosis G3 6%
Quéro, L (196)	621	BT-IM HDR	5 Gy/2 fx	2 x 5 Gy	4,2	E/B 80%
HUGCDN	101	BT-IM HDR	6-10/1 fx	1 fx de 6-10Gy	1,1	E/B 68,75% Fibrosis G2 17,6%, G3 0%.

*Nota:* HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrin. RL: recaída local. BT-IM braquiterapia intersticial multicatóter. E/B resultado cosmético excelente o bueno

<b>Tabla 22:</b> Comparación con estudios fase III sobre APBI con BT-IM en cáncer de mama.		
Estudio	APBI	
	RL actuarial a los 5 años	Toxicidad
HNIO, Budapest (33)	5,9	E/B: 63%
GEC-ESTRO (37)	1,4	< dolor y toxicidad grado 2-3
HUGCDN	0	E/B: 79,8% toxicidad G1 89,4%

*Nota:* HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrin. RL: recaída local. APBI: accelerated partial breast irradiation. E/B: resultado cosmético excelente/ bueno.

El aspecto novedoso de nuestra serie radica en que la selección de las pacientes se ha realizado atendiendo a la posibilidad de realizar la braquiterapia intersticial multicatóter. Otros criterios considerados han sido el riesgo de recaída local y la individualización de cada caso para mantener el tratamiento del lecho tumoral con BT-IM como exclusivo o complementar con radioterapia externa en el resto del

volumen mamario y axilar, si fuera preciso. Utilizando la braquiterapia, se puede realizar un tratamiento adecuado adaptado al riesgo de recidiva y a las condiciones personales de las pacientes, permitiendo una “radioterapia adaptada” a las pacientes, no sólo a las características tumorales.

La braquiterapia intersticial multicatéter como APBI o como boost ofrece un buen control local con una buena tolerancia. Cuando la braquiterapia se utiliza como APBI, permite reducir el tiempo de tratamiento de las pacientes de 3-5 semanas a cinco días, lo que mejora la calidad de vida de las pacientes y además permite disminuir la sobrecarga que presentan las unidades de radioterapia externa.

En esta serie nos hemos adaptado de forma adecuada no solo al riesgo de recidiva que presentaba el tumor sino se ha individualizado a la paciente para que pudiera recibir un tratamiento conservador con radioterapia adyuvante, a pesar de las dificultades de movilidad, comorbilidades o accesibilidad al centro de Oncología Radioterápica, conservando tasas de control local y de toxicidad adecuadas y de acuerdo con la literatura.

Los resultados obtenidos del análisis de nuestra serie global (95,9% de supervivencia libre de recaída local en 10 años) indican que los criterios para la decisión del tratamiento administrado parecen ser acertados.

## *Capítulo II*



# **CAPÍTULO II. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) ADAPTADA EN CANCER DE MAMA PRECOZ SOMETIDO A CIRUGIA CONSERVADORA: RESULTADOS PRELIMINARES.**

## **II.1. INTRODUCCIÓN**

La radioterapia intraoperatoria (IORT) combina elementos de la radioterapia externa y de la braquiterapia. Permite la administración durante la intervención quirúrgica de una única dosis de radiación ionizante directamente sobre el tumor o en la cavidad quirúrgica, con el objeto de mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad secundaria a la irradiación de tejidos sanos (70). Se ha descrito su utilización como sobredosificación o *boost* del tratamiento convencional con radioterapia externa y como tratamiento exclusivo en estadios iniciales del cáncer de mama.

La irradiación del lecho quirúrgico en el momento de la cirugía es una opción muy atractiva, ya que permite la mejor localización del lecho tumoral y más directa.

Se considera que una dosis de IORT presenta una efectividad biológica equivalente a la administración convencional de una dosis de radioterapia externa fraccionada unas 2 a 3 veces superior, es decir, la administración de una dosis de 20 Gy de IORT equivale a la administración de 40-60Gy con fraccionamiento convencional (208). Cuando se combinan dosis de 45-50 Gy de radioterapia externa (RTE) con dosis de IORT entre 10-20 Gy se alcanzan mayores tasas de control local, especialmente en el control de la enfermedad residual (209). Muchos centros han publicado sus resultados utilizando IORT en cáncer de mama, de manera exclusiva en pacientes con tumores en estadios iniciales con bajo riesgo de recaída, o como técnica de sobredosificación del lecho tumoral combinada con RTE a todo el volumen mamario (72, 157).

En la actualidad, uno de los dos sistemas de IORT más estudiados y extendidos es el sistema Intrabeam® (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania), que fue introducido en 1995 (158). El equipo portátil Intrabeam® (aprobado por la FDA en 1999), utiliza como fuente de energía rayos X de 50 kV. El procedimiento, en ocasiones llamado TARGIT, consiste en realizar una tumorectomía, tras la cual y en base al tamaño de la cavidad quirúrgica se introduce un aplicador esférico (de entre 1,5 y 5 cm de diámetro). El tejido mamario remanente se sutura a su alrededor para permitir una administración uniforme y exacta de la dosis sobre toda la cavidad. A continuación, se libera una única dosis de radiación, generalmente de 20 Gy especificados a la superficie del aplicador, lo que se corresponde con 5-7 Gy a 1 cm de profundidad. La dosimetría y el tiempo de tratamiento varían en función del tamaño del aplicador, siendo el de 3,5-4 cm el más utilizado. Finalmente se retira el aplicador y se cierra la incisión. La duración del tratamiento puede oscilar entre 15 y 45 minutos, dependiendo de la fuente y del aplicador.

La utilización del sistema Intrabeam® se basa en el Targeted Intraoperative Radiotherapy Trial (TARGIT), un estudio multiinstitucional, prospectivo y randomizado de no inferioridad conocido como TARGIT-A (72, 73) donde los autores concluyen que este estudio demuestra la no inferioridad del control local del Intrabeam® frente a la WBI.

En junio de 2013 se inició el reclutamiento de pacientes en un nuevo estudio, denominado TARGIT B, en el que participa nuestro Servicio. En este estudio, actualmente en fase de reclutamiento, el objetivo principal es analizar el control local en pacientes seleccionadas con riesgo elevado de recaída cuando se utiliza Intrabeam® intraoperatorio como *boost* comparado con la sobredosificación con RTE convencional.

Dada la versatilidad y eficacia verificada del equipo Intrabeam® para el tratamiento con IORT en el cáncer de mama, el equipo fue adquirido en nuestro Servicio y se comenzó a utilizar en enero de 2013. En este estudio nos planteamos realizar una evaluación preliminar de las pacientes tratadas en nuestro Servicio con radioterapia intraoperatoria, sistema Intrabeam®, tanto como

irradiación parcial (IORTEx) como *boost* (IORTB) y comparar los criterios de selección de las pacientes para un tratamiento u otro con los estudios publicados hasta este momento.

## **II.2. MATERIAL Y METODOS**

### **II.2.1. Diseño**

En un intento de acortar la duración del tratamiento radioterápico de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y mejorar la comodidad del mismo, se planteó el inicio de un protocolo de tratamiento intraoperatorio, que permitiera realizar el tratamiento radioterápico durante el acto quirúrgico de la tumorectomía. Dadas las ventajas del equipo Intrabeam® en términos de versatilidad y coste-eficacia, dicho equipo fue adquirido en nuestro Centro a finales del año 2012. Una vez definida la vía clínica de tratamiento intraoperatorio del cáncer de mama, las pacientes subsidiarias, tras ser comentadas en el Comité Oncológico Multidisciplinar de Cáncer de Mama del Centro de referencia correspondiente, fueron incluidas en un estudio prospectivo, que permitiera realizar una valoración de la factibilidad, comodidad y seguridad de la técnica, así como de los resultados clínicos preliminares en términos de toxicidad, control local y supervivencia.

En este análisis preliminar se incluyen las pacientes tratadas durante los 3 primeros años (entre Enero de 2013 y Diciembre de 2015).

Indicaciones:

Los criterios de inclusión en el estudio sobre irradiación del lecho tumoral con IORT fueron:

- Edad  $\geq$  18 años.
- Diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama mediante biopsia con aguja gruesa.
- Pacientes operables susceptibles de tratamiento conservador.

- Tamaño < 3 cm.
- Mujeres.
- Unicéntrico.
- Unifocal.
- Receptores de estrógeno positivos.
- Estadio M0 clínico-radiológico, mediante gammagrafía ósea, ecografía abdominal y radiografía o tomografía computerizada torácica.
- Consentimiento informado firmado.

Por otro lado, los criterios de exclusión para el estudio fueron:

- Historia personal de cáncer previo.
- Mutación BRCA1/2 conocida.
- No candidatas a tratamiento conservador.
- Tamaño > 3 cm.
- Cáncer de mama bilateral al diagnóstico.

Las características histológicas que obligaban por protocolo a la adición de radioterapia externa complementaria sobre el resto de mama fueron:

- Carcinoma lobulillar no esperado.
- Márgenes quirúrgicos afectados.
- Afectación ganglionar.
- Retumorectomía.

### **II.2.2. Pacientes**

Entre enero de 2013 y diciembre de 2015, 181 pacientes procedentes de los tres hospitales de Gran Canaria: Hospital Insular de Gran Canaria, Hospital Materno

Infantil y Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, fueron incluidas en un estudio prospectivo para la valoración preliminar de la IORT. Todas las pacientes fueron comentadas en el Comité Oncológico Multidisciplinar de Cáncer de Mama correspondiente a su hospital de referencia.

De las pacientes seleccionadas, 50 fueron excluidas del estudio:

-32 pacientes por presentar una cavidad tumoral excesivamente grande.

-7 pacientes por precisar mastectomía tras la cirugía inicial con IORT.

-4 pacientes por historia de neoplasia previa.

-3 pacientes por cáncer de mama bilateral.

-una paciente por causas técnicas del Intrabeam®.

-dos paciente por cercanía a la piel o complejo areola pezón.

-una paciente por recibir tratamiento sistémico previo.

En consecuencia, en el análisis final se incluyeron 131 pacientes. De ellas, el 56,5% de las pacientes (n=74) se trataron con IORT exclusiva (IORTEx), no precisando radioterapia externa sobre todo el volumen mamario (WBI). Por otro lado en el 43,5% de las pacientes (n=57) fue necesario administrar radioterapia externa en el resto del volumen mamario como complemento tras la IORT en el lecho con tratamiento, siendo la IORT considerada como sobredosificación o boost del lecho quirúrgico (IORTB) en este grupo de pacientes.

El cumplimiento del protocolo ha sido del 95,4%. No se cumplió el protocolo, no añadiéndoles RTE complementaria al IORT en cuatro pacientes con diagnóstico definitivo de carcinoma ductal in situ y en 2 pacientes por tener axila positiva una paciente era pN1a y otra pN1mi, en estas dos últimas pacientes no se realizó por imposibilidad física para posicionar a las pacientes en la radioterapia externa (una paciente presentaba demencia senil y la otra una osteoatrosis severa con estenosis de canal y artrodesis que impedían el tratamiento).

### **II.2.3. Características del tratamiento**

Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora de mama y radioterapia intraoperatoria en el lecho tumoral durante el acto quirúrgico, utilizando un sistema de radioterapia intraoperatoria mediante el equipo de Intrabeam® (Figura 1). El protocolo de tratamiento seguido ha sido el utilizado en el estudio TARGIT A (158).



**Figura 1:** equipo de Intrabeam®

La duración del tratamiento radioterápico es de 14 a 50 minutos, dependiendo del diámetro de aplicador utilizado.

Tras el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica completa, se valora la indicación de radioterapia externa complementaria.

Cuando las pacientes precisaron radioterapia externa complementaria en el resto del volumen mamario (WBI), se administró mediante un esquema de hipofraccionamiento acelerado una dosis total de 40,05 Gy en 15 fracciones de 2,67 Gy tanto en la mama como en las áreas ganglionares ipsilaterales si estuviera indicado. Se utilizaron fotones de diferentes energías, procedentes de un acelerador lineal, con técnica conformada 3D o de intensidad modulada (IMRT).

#### **II.2.4. Clasificación por subtipos moleculares**

Conociendo la expresión de los receptores hormonales, Her2/neu y Ki67, se clasificó a los tumores según el subtipo molecular (205) tal y como sigue:

- Subtipo luminal A: tumores RE+ y/o RP+ y HER2-.
- Subtipo luminal B: tumores RE+ y/o RP+ y HER2+, o bien tumores RE+ y/o RP+ y HER2- pero con expresión del marcador de proliferación celular Ki67 por encima del 15% (límite de referencia en nuestra serie según el Consenso de Sant Gallen de 2011). En caso de no disponer de valores de Ki67 se utilizó el grado de diferenciación celular para clasificar a los tumores, de tal manera que aquellos que eran grado 2-3 (sin Ki67 conocido) fueron considerados como luminal B. Tumores RE-, RP+ y HER2- han sido considerados en nuestra serie como luminal B siempre y cuando el Ki67 fuera >15% o el grado de diferenciación celular fuera 2-3.
- Subtipo Her2 neu: tumores RE-, RP- y HER2+.
- Subtipo triple negativo: tumores con expresión negativa del RE, el RP y HER2.

#### **II.2.5. Tratamientos adyuvantes sistémicos**

Las pacientes que precisaron tratamiento sistémico con quimioterapia (QT) lo realizaron tras la cirugía conservadora y la radioterapia intraoperatoria. Aquellas pacientes que realizaron QT y necesitaron complementar el tratamiento de radioterapia intraoperatoria con WBI, la radioterapia se realizó al finalizar la QT. Las pacientes que precisaron tratamiento hormonal adyuvante lo recibieron tras el procedimiento quirúrgico con radioterapia intraoperatoria, independientemente de la utilización de radioterapia externa complementaria, según los datos de la anatomía patológica completa. Siguiendo el siguiente esquema:

- A) No precisan QT: cirugía conservadora + IORT → RTE + HT
- B) Precisan QT: cirugía conservadora + IORT → QT → RTE + HT

### **II.2.6. Toxicidad**

Todas las pacientes tras la IORT han realizado el seguimiento en nuestro servicio, con exploraciones físicas periódicas para valoración de toxicidad y resultados clínicos, así como mamografía y/o ecografía anual.

Se ha evaluado el resultado cosmético de las pacientes siguiendo los criterios de Harvard (204). La toxicidad se ha registrado siguiendo los criterios de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* CTCAE versión 4.0 mediante exploración física realizada por los distintos médicos especialistas del Servicio. La toxicidad aguda se define como aquella que aparece desde el fin del tratamiento con radioterapia hasta 3 meses después. La toxicidad tardía es aquella que aparece a partir de esa fecha. La toxicidad crónica se registró cada 3 meses los dos primeros años y cada 6 meses los 5 años siguientes. Se consideró el mayor grado de toxicidad tardía desarrollado como aquel a tener en cuenta en los análisis. La toxicidad se comienza a analizar al finalizar la cirugía en el grupo de IORTE<sub>x</sub> y al finalizar la radioterapia externa en aquellas pacientes que fueron a IORTB.

### **II.2.7. Análisis estadístico**

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 20. La distribución de frecuencias de las variables continuas se hizo en base a la media y su desviación estándar, la mediana y el rango de dispersión de datos. La distribución de frecuencias de las variables discretas se hizo mediante porcentajes. La distribución normal de las variables continuas se exploró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución normal se realizaron mediante los test t de student o ANOVA. Las diferencias de distribución entre variables discretas se realizaron mediante tablas de contingencia y test de chi-cuadrado. La supervivencia de la serie se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier, realizándose test de log-rank para evaluar diferencias de supervivencia por diferentes factores. Las variables de supervivencia se han calculado desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del evento a valorar (recaída local, recaída sistémica, etc). La fecha de fin de seguimiento ha sido el 31 de enero de 2016.

### II.3. RESULTADOS

Entre enero de 2013 y diciembre de 2015, 131 pacientes fueron incluidas en el estudio. El seguimiento medio de la serie ha sido de 17,2 meses (rango: 3-48 meses). La edad media de las pacientes ha sido de 62,31  $\pm$  9,73 años. La mayoría de las mujeres son postmenopáusicas en ambos grupos, IORTE<sub>x</sub> (n=66; 89,2%), IORTB (n=49; 86%).

El cáncer de mama se localizó con mayor frecuencia en la mama izquierda (n=73; 55,7%). El tumor se localizó en la mayoría de las pacientes en el cuadrante superior externo, 30,6% (n=40). En el 91,6% (n=120) de las pacientes el tamaño clínico era cT1. Por otro lado, 5 pacientes presentaron tumores cT2. Todas las pacientes presentaron un estadio clínico ganglionar cN0, excepto 2. Estas dos pacientes fueron tratadas dentro del subgrupo de IORTB, complementando la irradiación del lecho tumoral con radioterapia en el resto de volumen mamario y en las áreas ganglionares ipsilaterales. Así, el estadio clínico encontrado con mayor frecuencia ha sido el IA en el 90,8% de las pacientes (en 119 pacientes). En la tabla 1 se describen las características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio.

El tamaño de aplicador más frecuentemente utilizado en IORT ha sido el de 4 cm (36,6%) seguido por el de 3,5 cm (30,5%) oscilando entre el de 2,5 cm y el de 5 cm, Tabla 2. El tiempo medio necesario para el tratamiento ha sido 26 minutos y 31 segundos  $\pm$  10 minutos con una mediana de 24 minutos y 10 segundos (rango: 15 - 57 minutos).

<b>Tabla 1</b>		
Características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio		
Variable	IORT	
	n	%
<b>Mama afectada</b>		
Derecha	58	44,3
Izquierda	73	55,7
<b>Localización tumoral</b>		
CSE	40	30,6
CSI	5	3,8
CIE	8	6,1
CII	8	6,1
UCS	22	16,8
UCE	23	17,6
UCInt	13	9,9
UCInf	5	3,8
Retroareolar	7	5,3
<b>Tamaño (cT)</b>		
in situ	6	4,6
cT1	120	91,6
cT2	5	3,8
<b>Afectación ganglionar (cN)</b>		
cN0	129	98,5
cN1	2	1,5
<b>Estadio clínico</b>		
0	6	4,6
IA	119	90,8
IIA	5	3,8
IIB	1	0,8
<i>Nota:</i> CSE, cuadrante superior externo; CSI, cuadrante superior interno; CIE, cuadrante inferior externo; CII, cuadrante inferior interno; UCS, unión de cuadrantes superiores; UCE, unión de cuadrantes externos; UCInt, unión de cuadrantes internos; UCInf, unión de cuadrantes internos		

<b>Tabla 2</b> Descripción del tamaño de aplicador		
Tamaño cm	n	%
2,5	3	2,3
3	6	4,6
3,5	40	30,5
4	48	36,6
4,5	22	16,8
5	12	9,2

El abordaje quirúrgico de la axila realizado en 128 de las pacientes fue la biopsia selectiva del ganglio centinela. Entre estas pacientes, dos de ellas precisaron linfadenectomía axilar posterior. En tres pacientes se realizó inicialmente linfadenectomía axilar, por no migrar el trazador y no ser posible la realización de ganglio centinela (una paciente) o por axila clínicamente positiva (2 pacientes). En conjunto, en cinco pacientes se realizó linfadenectomía axilar. En la tabla 3, se resume la distribución del tratamiento quirúrgico axilar.

<b>Tabla 3</b> Tratamiento quirúrgico axilar	
Tipo cirugía axilar	IORT
BSGC	126
BSGC + LAx	2
LAx	3

Nota: BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela; Lax: linfadenectomía axilar. IORT: radioterapia intraoperatoria.

### ***II.3.1. Descripción anatomopatológica de los tumores y subtipo molecular***

El 86,3% de las pacientes presentaban un carcinoma ductal infiltrante (n=113). El grado histológico de diferenciación de la mayoría de los tumores fue I y II, siendo el grado II el de mayor frecuencia 48,8% (n=64). Tras el estudio axilar, un 67,2% (n=88) de las pacientes de la serie fueron pN0. (Tabla 4).

<b>Tabla 4</b>		
Descripción de variables patológicas relacionadas con el tumor		
Variable	IORT	
	n	%
<b>Tipo histológico</b>		
Carcinoma ductal infiltrante	113	86,3
Carcinoma lobulillar infiltrante	5	3,8
Carcinoma ductal in situ	5	3,8
Otros	8	6,1
<b>Tamaño (pT)</b>		
pTis	5	3,9
pT1	112	85,4
pT2	14	10,7
<b>Afectación ganglionar (pN)</b>		
pN0	88	67,2
pN1	42	32,1
pN2	0	0
pN3a	1	0,8
<b>Grado histológico</b>		
Grado 1	56	42,7
Grado 2	64	48,9
Grado 3	11	8,4
<b>Estadio patológico</b>		
0	5	3,8
IA	77	58,8
IB	27	20,6
IIA	14	10,7
IIB	7	5,3
IIIC	1	0,8

IORT: radioterapia intraoperatoria.

En cuanto al tamaño tumoral, que en este tipo de tratamiento es muy importante debido a la limitación en el tamaño de los aplicadores (5 cm), la mayoría de los tumores (88,5%, n=116) fueron menores o iguales a 2 cm. (Tabla 5).

<b>Tabla 5</b>		
Distribución de pacientes según tamaño tumoral y tipo de tratamiento		
Tamaño tumoral (cm)	IORT	
	n	%
≤ 2 cm	116	88,5
2-3 cm	12	9,2
> 3 cm	3	2,3

Nota: IORT: radioterapia intraoperatoria.

En la mayoría de las pacientes los tumores fueron no multifocales al diagnóstico 90,1% (n=118). Tras la cirugía, 13 casos fueron multifocales. En todos los casos los focos se encontraban cercanos entre sí a ≤ 2 cm y sumado su tamaño eran

pequeños  $\leq 3$  cm, excepto una paciente que aunque  $> 3$  cm era  $<$  de 3,5 cm. (Tabla 6).

<b>Tabla 6</b>		
Descripción de características de multifocalidad		
Variable	n	%
Suma de diferentes focos encontrados		
No multifocalidad	118	90,1
Suma $\leq 3$ cm	12	9,2
Suma $> 3$ cm	1	0,8
Distancia entre la lesión principal y el resto		
No multifocalidad	118	90,1
$\leq 2$ cm	13	9,9

El 85,5% de las pacientes no presentó invasión linfovascular y sólo un 1,5% de las pacientes la presentaron de manera extensa. El carcinoma ductal in situ extenso también fue poco frecuente, presentándose en el 8,4% de las pacientes. (Tabla 7).

<b>Tabla 7</b>		
Características del CDIS extenso de la serie		
Distancia del margen	IORT	
	n	%
No CDIS Ext	120	91,6
CDIS Ext $\leq 3$ cm	11	8,4
CDIS Ext $> 3$ cm	0	0

*Nota:* IORT: radioterapia intraoperatoria; CDIS Ext: Componente intraductal extenso, n: número de pacientes

Se llevó a cabo un estudio detallado del estado de los receptores hormonales con el objeto de clasificar a los tumores según el subtipo molecular. La mayoría de las pacientes presentó expresión positiva para los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP). Se determinó la expresión del receptor Her2/neu mediante HercepTest™®, según las instrucciones del fabricante, siendo positivo para 114 pacientes, en la tabla 8 se detalla la distribución del Her-2 en los dos grupos de tratamiento.

<b>Tabla 8</b> Distribución del Her2		
Her2	IORT	
	n	%
Negativo	114	90,5
Positivo	10	7,9
Ambiguo/no clasificado	2	1,6

Nota: IORT: radioterapia intraoperatoria; n: número de pacientes

El 97,7% de las pacientes han presentado tumores luminales (n=97), siendo luminal A el 51,9% (n=68) y B el 39,7% (n=52). Un 6,1%, n=8, fueron luminales no clasificables en A o B. En 3 pacientes los tumores fueron triple negativos y ninguna ha sido Her2 sobreexpresado. (Tabla 9).

<b>Tabla 9</b> Descripción de las pacientes por subtipo molecular		
	IORT	
	n	%
Luminal A	68	51,9
Luminal B	52	39,7
Luminal NC	8	6,1
Triple Negativo	3	2,3
Her2/neu	0	0

Nota: IORT: radioterapia intraoperatoria. n: número de pacientes. NC: no clasificable.

Los márgenes quirúrgicos siempre resultaron libres de afectación tumoral. En 44 pacientes (33,6%) de las pacientes presentaron márgenes  $\geq 10$  mm. (Tabla 10).

<b>Tabla 10</b> Descripción de los márgenes quirúrgicos		
Distancia del margen	IORT	
	n	%
$\leq 1$ mm	27	20,6
$> 1$ y $\leq 9,9$ mm	60	45,8
$\geq 10$ mm	44	33,6

Nota: IORT: radioterapia intraoperatoria; n: número de pacientes

El 95,3% (n=41) de las pacientes con estudio axilar positivo recibió radioterapia externa sobre áreas ganglionares ipsilaterales, tabla 11. En dos pacientes, no se administró tratamiento radioterápico externo sobre áreas ganglionares a pesar de ser pN1, por imposibilidad física de realizar tratamiento con radioterapia externa

(una paciente presentaba demencia senil y la otra una osteoatrosis severa con estenosis de canal y artrodesis que impedían el tratamiento), ambas pacientes se trataron con IORTEX.

<b>Tabla 11</b>						
Descripción de tratamiento de IORT según estadio axilar						
Variable	IORTEX		IORT B		IORT TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Afectación ganglionar (pN)						
pN0	72	97,3	16	28,1	88	67,2
pN1	2	2,7	40	70,2	42	32,1
pN2	0	0	0	0	0	0
pN3a	0	0	1	1,7	1	0,7

Nota: IORT: radioterapia intraoperatoria; n=número de pacientes

La distribución de las pacientes por grupos de riesgo de recidiva según los criterios de la GEC-ESTRO (82) y de la ASTRO (77) se detalla en la tabla 12. No ha habido ningún tipo de recaída ni muerte, no detectándose diferencias por grupos de riesgo ni por tipo de tratamiento realizado, aunque el seguimiento es aún muy corto.

<b>Tabla 12</b>					
Distribución de pacientes por grupos de riesgo GEC-ESTRO y ASTRO					
Riesgo GEC-ESTRO	IORT		IORT		Riesgo ASTRO
	n	%	n	%	
Bajo	44	33,6	30	23	Elegibles
Intermedio	49	37,4	46	35,1	Precaución
Alto	38	29,0	55	41,9	Inelegibles

Nota: IORT: radioterapia intraoperatoria. n: número pacientes

### ***II.3.2. Resultados de supervivencia preliminares***

El análisis de la supervivencia actuarial libre de recaída local, ganglionar, sistémica, causa específica y global es del 100% a los 36 meses para ambos grupos. Tabla 13.

<b>Tabla 13</b>		
Descripción de parámetros relacionados con la supervivencia (%)		
<b>Tipo de supervivencia</b>	<b>12 meses</b>	<b>36 meses</b>
Libre de recaída local	100	100
Libre de recaída ganglionar	100	100
Libre de recaída loco-ganglionar	100	100
Libre de metástasis	100	100
Libre de enfermedad	100	100
Causa específica	100	100
Absoluta	100	100

### **II.3.3. Tratamiento sistémico administrado**

En cuanto al tratamiento sistémico administrado a las pacientes el 38,9% de las pacientes precisaron QT adyuvante, esquemas basados principalmente en derivados de las antraciclinas y taxanos. El 6,1% además precisó trastuzumab. La hormonoterapia adyuvante se prescribió en el 96,9% (76,3% inhibidores de la aromatasas).

### **II.3.4. Análisis de Toxicidad**

La ausencia de toxicidad ha sido la tendencia en las pacientes tratadas con radioterapia intraoperatoria. El 81,2% de las pacientes tratadas con radioterapia intraoperatoria han tenido un resultado cosmético G0-1, siendo G2 en un 11,7% y G3 en un 2,3%. En la toxicidad es donde se observa la mayor diferencia entre las pacientes tratadas con IORT como boost frente a las tratadas con IORT exclusiva. Al analizar a las pacientes por subgrupo de tratamiento, las pacientes que han hecho IORTEX han tenido mejores resultados de toxicidad. El resultado cosmético en este grupo ha sido de G0-1 en el 87,5% de los casos, G2 en el 12,5% y ninguna paciente ha presentado resultado cosmético G3. En las pacientes tratadas en el grupo de IORTB el resultado cosmético G0-1 ha sido del 82%, G2 en el 12% de los casos y G3 en el 6% de las pacientes.

En la mayoría de las pacientes del grupo de IORTEX no ha habido toxicidad aguda (56,8%), mientras que el 75,9% de las pacientes tratadas en IORTB presentaron toxicidad aguda, siendo la toxicidad aguda G2-3 también mayor en este grupo ( $p=0,002$ ), tabla 14. Las pacientes tratadas de forma exclusiva con IORT, han presentado sobre todo induración G1 (23%,  $n=17$ ) y G2 (14,9%,  $n=11$ ), la hiperpigmentación G1 se produjo en el 12,2% ( $n=9$ ) de las pacientes. Mientras

que las pacientes del grupo de IORTB presentaron hiperpigmentación G1 como toxicidad aguda más frecuente, 32,7% (n=17) de intensidad G1 (n=14), seguida por la induración G1 en el 19,2% (n=10) y la hiperpigmentación G2 se desarrolló en el 19,2% (n=10).

La toxicidad crónica se ha desarrollado en el 50,38% (n=66) de las pacientes. También se ha detectado una clara diferencia entre ambos grupos, siendo significativamente mayor la toxicidad G2-3 en el grupo de pacientes tratadas como boost (p=0,001).

El 51,35% (n=38) de las pacientes tratadas con IORT exclusiva desarrollaron toxicidad crónica, en 3 pacientes se perdió el seguimiento (pacientes de seguro privado que no concertaron las revisiones con el Servicio Canario de Salud) y 3 pacientes con un seguimiento menor de tres meses tras tratamiento. La induración crónica G1 ha sido la toxicidad crónica más frecuente en este grupo (31,1%, n=23), no observándose en este momento del análisis diferencias estadísticamente significativas entre la induración producida en el grupo de IORTEX y el de IORTB (p= 0,076), aunque hay dos pacientes que presentaron induración G3, única toxicidad G3 de la serie, en el grupo de IORTB.

En el grupo de pacientes tratadas con IORTB, la toxicidad tardía más frecuente ha sido la hiperpigmentación G2 (37,9%, n=14) de intensidad G1, seguida por el edema mamario G2 (27,6%, n=8), ambas toxicidades G2-3 fueron significativamente mayores en el grupo de IORTB (p=0,000 tanto en la hiperpigmentación G2 como edema G2-3), tabla 14.

<b>Tabla 14.</b>			
Descripción de la toxicidad aguda y crónica en las pacientes según el tipo de tratamiento recibido			
Tipo de tratamiento	IORTEX	IORTB	p
<b>Toxicidad Aguda</b>			
Global G2-3	11 (14,9%)	21 (38,9%)	0,002
<b>Toxicidad Crónica</b>			
Global G2-G3	7 (9,4%)	18 (31,6%)	0,001
<b>Toxicidad Crónica más frecuentes</b>			
Induración G2-3	7(10,3%)	7 (24,1%)	0,076
Hiperpigmentación G2	0	14 (48,3%)	0,000
Edema G2-3	0	8(27,6)	0,000
Nota: IORTEX= radioterapia intraoperatoria exclusiva (APBI); IORTB= radioterapia intraoperatoria como boost			

## IV. DISCUSIÓN

La principal dificultad cuando se irradia el lecho tumoral es su localización precisa y exacta. La radioterapia intraoperatoria realizada durante el mismo acto quirúrgico nos aporta la ventaja de la inmediatez a la hora de localizar el lecho tumoral y permite la inmovilización del mismo durante la irradiación.

En el estudio TARGIT A (72) tras 5 años de seguimiento las tasas de control local no fueron inferiores a las de los pacientes tratados con WBI. Así cuando realizan IORT exclusivo la recaída local a los 5 años es de 2,1% (95% CI, 1,1-4,2) y cuando es IORT como boost del 1,1% (0,5-2,5; p=0,31) en nuestra serie es del 0% en ambos casos aunque nuestro seguimiento es aún corto. Si comparamos nuestra serie con la serie del TARGIT A, aunque en nuestra serie no hay recaídas locales no hay diferencias con lo publicado por el TARGIT A, teniendo en cuenta el escaso seguimiento medio de las dos muestras, y en nuestro caso el menor número de pacientes. Tabla 15.

<b>Tabla 15</b> Análisis de TARGIT A (brazo TARGIT) y nuestra serie adaptada al riesgo				
Estudio	Fecha de recogida	Seguimiento medio (meses)	n	RL a los 5 años (%)
TARGIT A*	2000-2012	29	1140	2,1
HUGCDN	2013-2015	17,2	131	0

*Nota:* RL: recaída local. \* muestra de pacientes randomizada antes de la cirugía (prepathology); HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

En el estudio TARGIT-A, el 21,6% (n=219) de las pacientes randomizadas antes de la cirugía que realizaron IORT en el lecho tumoral precisaron además WBI en el resto del volumen mamario por el riesgo de recidiva del tumor. En nuestra serie, el 43,5% de las pacientes necesitaron RTE complementaria. Esta diferencia puede deberse a los criterios de selección de las pacientes, dado que en nuestro Centro ante cualquier grado de afectación ganglionar patológica se prescribe RTE sobre volumen mamario y áreas ganglionares ipsilaterales. Además, en nuestro Centro, cualquier paciente con un tumor de tamaño y localización factible se considera subsidiaria de recibir tratamiento con IORT, modulando el tratamiento

de RTE adyuvante según los factores pronósticos derivados del estudio histológico completo de la pieza, permitiendo realizar un tratamiento radioterápico adaptado al riesgo de recidiva. Dentro de las pacientes incluidas en el grupo de IORTB, el 17,5% se incluyeron desde el inicio del diagnóstico mientras que el 82,5% de las pacientes se incluyeron tras la cirugía e IORT, según el resultado de la anatomía patológica definitiva, decidiendo utilizar el tratamiento con IORT como boost y completar con WBI.

De hecho, cuando comparamos nuestra serie con la serie del TARGIT A que realizó radioterapia con IORT antes de conocer el resultado de la anatomía patológica vemos como las principales características del tumor lo definen de buen pronóstico son muy similares excepto en lo que refiere a la afectación ganglionar. Las pacientes con tumores menores de 2 cm, en el estudio TARGIT A fueron el 87% y en nuestra serie el 88,5% de los tumores, el grado histológico 1 o 2 fue en el TARGIT A del 85% y en nuestra serie el 91,6%, los receptores de estrógenos positivos aparecieron en el TARGIT A en el 93% de las pacientes y en nuestra serie en el 96,9%, los receptores de progesterona positivos en el TARGIT A fueron el 82%, mientras que en nuestra serie fueron del 92,4%. La axila por otro lado en el TARGIT A fue negativa (pN0) en el 84% y en nuestra serie es del 67,2%.

Aunque nuestros parámetros de selección fueron los utilizados en el estudio TARGIT A (72), las pacientes se clasificaron según los criterios de la GEC-ESTRO de riesgo de recidiva para irradiación parcial (82) así como los de la ASTRO (77). En el grupo de IORTEX, el 83,8% (62 pacientes) fueron de riesgo bajo o intermedio, mientras que en el grupo de IORTB el 96,5% (55 pacientes) fueron de riesgo intermedio o alto.

En el grupo total de pacientes tratadas con IORT, la distribución por grupos de riesgo de la ASTRO ha sido de elegibles 23%, precaución 35% e inelegibles 42%, mientras que la clasificación por los criterios de la GEC-ESTRO ha sido de bajo riesgo 33,6%, riesgo intermedio de 37,4%, y alto riesgo 29%. En nuestra muestra no ha habido ninguna recaída, local, ganglionar ni a distancia por lo que no hay diferencias entre los distintos grupos de riesgo, aunque el seguimiento aún es

muy corto para valorar supervivencias. En una revisión de pacientes tratadas con Intrabeam® realizada por Sperk et al. (210) en 1108 pacientes, consideran de bajo riesgo de la ESTRO al 34,2% de su muestra y elegibles de la ASTRO al 15,8%. En el estudio ELIOT, utilizando radioterapia intraoperatoria con electrones la distribución de las 1822 pacientes, según los criterios de la GEC-ESTRO resultó en bajo riesgo 31,5%, intermedio 25,7% y alto riesgo 42,2%. En un subanálisis de estos pacientes el riesgo de recaída local a los cinco años no era significativamente diferente si se analizaba entre los tres grupos (bajo riesgo 1,9%, intermedio 7,4% y alto riesgo 7,7%), sin embargo si el análisis se realizaba entre las pacientes de bajo riesgo frente a las de riesgo intermedio y alto agrupadas, este era significativamente menor en las pacientes de bajo riesgo ( $p=0,0015$ ). Cuando las pacientes del estudio ELIOT se clasificaron según los criterios de la ASTRO (elegibles 16,4% , precaución 38,4% e inelegibles 45,2%), el riesgo de recaída local a 5 años era significativamente diferente entre los tres grupos del 1,5%, 4,4% y 8,8% ( $p<0,001$ ) respectivamente (62, 211).

La diferencia observada entre las dos opciones de tratamiento con radioterapia intraoperatoria con el Sistema Intrabeam®, como boost o como tratamiento exclusivo en forma de APBI (IORTB o IORTEX respectivamente) ha sido la toxicidad que se encuentra entre uno y otro tratamiento, a pesar de que estos tratamientos han sido muy bien tolerados con toxicidades G1 como las más habituales tanto agudas como crónicas en ambos grupos de tratamiento. Las pacientes tratadas en el grupo de IORTB presentan mayor toxicidad G2-3 tanto aguda ( $p=0,002$ ) como crónica ( $p=0,001$ ). La toxicidad crónica más habitual es la hiperpigmentación G2 ( $p=0,000$ ) y el edema G2-3 ( $p=0,000$ ). En el estudio TARGIT A, la toxicidad G3 de la RTOG se presentó en un 0,5% de las pacientes que realizaron IORT.

La diferencia de riesgo de recidiva local según los criterios de la GEC-ESTRO y de la ASTRO que presentan las pacientes en nuestro estudio, puede ser debido a la influencia de las condiciones personales de las pacientes en el tipo de tratamiento utilizado, en un intento de adaptar el tratamiento no solo al riesgo de recidiva del tumor sino a las necesidades de las pacientes. En un análisis realizado en Estados Unidos (57), entre el 15 y el 30% de las pacientes que se

realizan cirugía conservadora del cáncer de mama no realizan un tratamiento adecuado, pues no se administra radioterapia adyuvante a pesar del aumento del riesgo de recidiva local que ello supone. Se considera que las causas más importantes relacionadas son la edad avanzada y la lejanía del centro de radioterapia respecto al hogar de las pacientes. El desembolso económico que supone el desplazamiento al centro donde se administra la radioterapia entre 25 y 35 veces de media, junto con la problemática que genera en la paciente la interrupción de su rutina diaria, personal y laboral durante ese periodo, motiva con frecuencia que muchas pacientes prefieran la mastectomía al tratamiento conservador (212). Los esquemas hipofraccionados acelerados que acortan el periodo que precisan los tratamientos de radioterapia se convierten así en esquemas atractivos para poder mantener el tratamiento conservador sin afectar en exceso a la rutina de las pacientes. La radioterapia intraoperatoria con Intrabeam® se convierte en una de las opciones que más acorta este tiempo ya que en el mismo acto quirúrgico puede completarse el tratamiento con radioterapia, consiguiendo así disminuir el riesgo de recaída local manteniendo una buena tolerancia y toxicidad.



# *Capítulo III*



# **CAPÍTULO III. IRRADIACIÓN ADAPTATIVA CON RADIOTERAPIA EXTERNA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES**

## **III.1. INTRODUCCIÓN**

Desde los años 80 la cirugía conservadora seguida de radioterapia (tratamiento conservador) se ha considerado el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer de mama en estadios precoces. El esquema de radioterapia utilizado habitualmente consiste en la administración de 50-50,4 Gy sobre todo el volumen mamario, con un fraccionamiento de 1,8-2 Gy por fracción (25-28 fracciones) durante un periodo de 5-6 semanas.

Sin embargo existen razones radiobiológicas en el cáncer de mama que pueden justificar el uso de dosis mayores por fracción con toxicidad tardía similar a la de los esquemas estándar, ya que se ha estimado que el  $\alpha/\beta$  de este tumor está entre 4 y 5 mientras que se estima de 3,5 para el tejido sano de respuesta tardía (213). De esta manera se han diseñado esquemas que utilizan dosis mayores por fracción con una disminución de la dosis total (hipofraccionamiento) con la intención de obtener resultados y tasas de toxicidad similares a los esquemas clásicos. Esto ha hecho que durante la última década se haya producido un creciente interés en la utilización de esquemas hipofraccionados, si bien con una gran diversidad entre los mismos.

En la actualidad se dispone de cuatro grandes estudios fase III que comparan diferentes esquemas de hipofraccionamiento frente al fraccionamiento clásico. Con un total de 7000 pacientes y un seguimiento de 9,5 años, los resultados han demostrado eficacia similar en todos los esquemas sin mostrar diferencias significativas en cuanto a la toxicidad crónica (Tabla 1). Habría que destacar, sin embargo, que la mayoría de las pacientes incluidas en estos estudios fueron muy seleccionadas, sobre todo en el estudio de Whelan y cols. (pT1-2, N0), también

conocido como estudio canadiense (214). En el resto de los estudios se incluyeron pacientes con características más desfavorables (T3, N+), pero en un pequeño porcentaje, por lo que las conclusiones en este subgrupo desfavorable necesitarían comprobación en series más amplias.

Otro hecho a destacar de estos estudios fase III, es que en dos de ellos, el canadiense (214) y el START-B (215), la duración total del tratamiento se disminuye, pasando de los 35 días del tratamiento estándar a 22 días y 21 días, respectivamente. De esta manera surge el concepto de radioterapia acelerada.

<b>Tabla 1</b>						
Estudios Fase III randomizados con tratamientos hipofraccionados						
Estudio	Año	n	Estadio	Dosis RT (nº ff), duración	SLRL*	SG*
Canadiense (214, 216)	2002/2010	612	pT1-2, N0	50 Gy (25 ff), 5 semanas	93,3%	84%
		622		42,5 Gy (16 ff), 22 días	93,8%	84%
RMH/GOC (213, 217)	2006	470	pT1-3, N0-1	50 Gy (25 ff), 5 semanas	87,9%	ND
		474		39 Gy (13 ff), 5 semanas	85,2%	
		466		41,6 Gy (13 ff), 5 semanas	90,4%	
START-A (218)	2008/2013	749	pT1-3, N0-1	50 Gy (25 ff), 5 semanas	93,3%	80,2%
		737		39,6 Gy (25 ff), 5 semanas	91,9%	79,7%
		750		41,6 Gy (25 ff), 5 semanas	94,4%	81,6%
START-B (215)	2008/2013	1105	pT1-3, N0-1	50 Gy (25 ff), 5 semanas	94,8%	80,8%
		1110		40,6 Gy (15 ff), 3 semanas	96,2%	84,1%

*Abreviaturas:* n tamaño muestral; RT, radioterapia; SLRL, supervivencia libre de recaída local; SG, supervivencia global; ND, no disponible; ff, fracción. \* Datos mostrados correspondientes a la última actualización del seguimiento. RMH: Royal Marsden Hospital; GOC: Gloucestershire Oncology Centre.

Además, actualmente, se dispone de dos estudios fase III que comparan la radioterapia parcial acelerada de la mama (APBI) frente al tratamiento estándar.

En nuestro Servicio, en el año 2011 se inició un protocolo de tratamiento con radioterapia hipofraccionada acelerada en el cáncer de mama, cuyo análisis intermedio se presentó en el año 2014 por la Dra. María Auxiliadora Cabezón Pons en su tesis doctoral (219). Este protocolo se define como un modesto incremento de la dosis por fracción (2,35 Gy), acompañado a su vez de un moderado descenso de la dosis total (47 Gy o 58,75 Gy) así como de la duración

total del tratamiento (4 o 5 semanas frente a 5 o 6 semanas), objetivándose que era equiparable en efectividad y seguridad al tratamiento estándar convencional, tomando como referencia los resultados de los brazos controles de los estudios fase III hipofraccionados acelerados. El objetivo del siguiente capítulo es presentar los resultados definitivos de esta serie de pacientes.

## **III.2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **III.2.1. Diseño**

#### Indicaciones

Los criterios de inclusión para la realización de hipofraccionamiento acelerado han sido:

- Ser mayor de edad.
- Diagnóstico de carcinoma de mama mediante biopsia con aguja gruesa.
- Pacientes operables susceptibles de tratamiento conservador.
- Estadio M0 clínico-radiológico, mediante gammagrafía ósea, ecografía abdominal y radiografía o tomografía computerizada torácica.
- Consentimiento informado firmado.

Por otro lado, los criterios de exclusión para el estudio fueron:

- Historia personal de cáncer previo.
- Mutación BRCA1/2 conocida.
- No candidatas a tratamiento conservador.
- Cáncer de mama bilateral al diagnóstico.

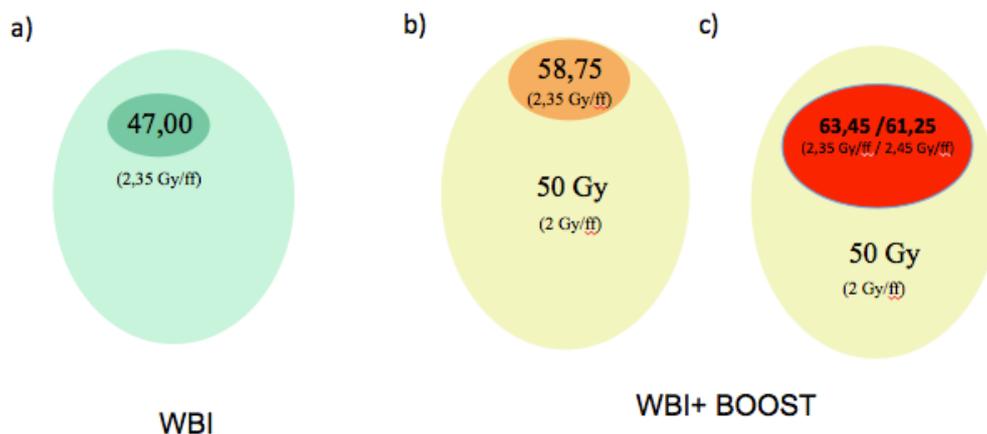
### **III.2.2. Tratamiento**

Todas las pacientes fueron tratadas inicialmente con cirugía conservadora. En los casos que precisaron quimioterapia adyuvante, la radioterapia fue administrada tras la finalización de la misma. Cuando las pacientes precisaron tratamiento

hormonal adyuvante, éste se administró en la mayoría de los casos de forma concomitante a la radioterapia.

En función de la afectación ganglionar y de los márgenes quirúrgicos se diseñaron 3 esquemas de radioterapia, de manera que:

- a) Pacientes con márgenes quirúrgicos iguales o superiores a 10 mm (considerados en nuestro protocolo del Servicio como márgenes quirúrgicos libres) recibían una dosis total de radioterapia en volumen mamario de 47 Gy a 2,35Gy/fracción (total, 20 fracciones) durante un periodo de 4 semanas.
- b) Pacientes con márgenes quirúrgicos entre 1,1 y 9,9 mm (considerados como bordes cercanos en nuestro protocolo) recibían una dosis total de radioterapia en volumen mamario de 50 Gy a 2Gy/fracción, con *boost* concomitante sobre lecho tumoral alcanzando una dosis total de 58,75 Gy a 2,35 Gy/fracción (total 25 fracciones) durante un periodo de 5 semanas.
- c) Pacientes con márgenes quirúrgicos menores o iguales a 1 mm (considerados afectos según nuestro protocolo) recibían una dosis total de radioterapia en volumen mamario de 50 Gy a 2Gy/fracción, con boost concomitante sobre lecho tumoral alcanzando una dosis total de 63,45 Gy a 2,35 Gy/fracción (total 29 fracciones) o 61,25 Gy a 2,45 Gy/fracción (total 25 fracciones), durante un periodo de 5 semanas y dos días o 5 semanas respectivamente.



**Figura 1.** Diagrama que representa los esquemas de tratamientos realizados.

En todos los fraccionamientos, la dosis biológica equivalente (DBE) se calculó utilizando la ecuación del modelo lineal cuadrático con un cociente  $\alpha/\beta$  de 4 para el tumor, de 10 para el tejido sano de respuesta aguda y de 3 para el tejido sano de respuesta tardía. A efectos de comparación con fraccionamientos estándar, las DBE fueron transformadas a Dosis Total Normalizada a 2 Gy (NTD2). La NTD2 de los distintos esquemas fue de 50, 60 y 66 Gy respectivamente.

Las pacientes con afectación ganglionar positiva (diagnosticadas por anatomía patológica) recibieron además radioterapia sobre áreas ganglionares (incluyéndose todos los niveles) de la siguiente forma:

Todas las pacientes pN+ que recibieron una dosis total sobre volumen mamario de 50 Gy (con boost concomitante hasta 58,75 Gy, 61,25 Gy o 63,45 Gy) recibieron una dosis total de 50 Gy a 2 Gy/fracción.

El resto de pacientes pN+ se trató a una dosis total de 45 Gy a 2,25 Gy/fracción, alcanzando una dosis total en la axila de 45 Gy (NTD2, 46,88 Gy).

En relación a las características técnicas del tratamiento, en todas las pacientes se realizó el posicionamiento y el TAC de planificación en el simulador y posteriormente se realizaron los cálculos en los diferentes planificadores de dosis

(ONCENTRA, ECLIPSE) antes de ser tratadas en los aceleradores lineales (PRIMUS/ SIEMENS, CLINAC 2100 y 21 EXS/VARIAN).

En el caso de pacientes con ganglios afectados, el tratamiento se basa en dos hemicampos en el que se sitúa el isocentro en el vértice axilar, a un tercio de profundidad. El hemicampo superior trata la zona supra-axilar con campos anteriores y posteriores con energías de 6 y/o 18 MV, normalizando la dosis sobre el volumen ganglionar. El otro hemicampo trata el volumen mamario con incidencias de campos tangenciales de 6 MV, utilizando cuñas y campos complementarios de 18 MV para homogeneizar la dosis, normalizándola en un punto intermedio y homogéneo del PTV (*Planning Target Volume*) según criterios ICRU (*International Commission on Radiation Units*).

Para pacientes con ganglios no afectados, el tratamiento se realizó solo con campos tangenciales sobre el volumen mamario, localizando el isocentro en un punto intermedio de este. La energía utilizada para dichos campos fue de 6 MV y se utilizaron cuñas para homogeneizar la dosis. El punto de normalización fue un punto intermedio del volumen mamario según criterios ICRU.

### **III.2.3. Clasificación por subtipo molecular**

Se llevó a cabo un estudio exhaustivo del estado de los receptores hormonales con el objetivo de clasificar a los tumores según el subtipo molecular.

Conociendo la expresión de los receptores hormonales, Her2/neu y Ki67, se clasificó a los tumores según el subtipo molecular (205) (Figura 1) tal y como sigue:

- Subtipo luminal A: tumores RE+ y/o RP+ y HER2-.
- Subtipo luminal B: tumores RE+ y/o RP+ y HER2+, o bien tumores RE+ y/o RP+ y HER2- pero con expresión del marcador de proliferación celular Ki67 por encima del 15% (límite de referencia en nuestra serie según el Consenso de Sant Gallen de 2011). En caso de no disponer de valores de Ki67 se usó el grado de diferenciación celular para clasificar a los tumores, de tal manera que aquellos que eran grado 2-3 (sin Ki67 conocido) fueron considerados como luminal B.

Tumores RE-, RP+ y HER2- han sido considerados en nuestra serie como luminal B siempre y cuando el Ki67 fuera >15% o el grado de diferenciación celular fuera 2-3.

- Subtipo Her2 neu: tumores RE-, RP- y HER2+.
- Subtipo triple negativo: tumores con expresión negativa del RE, el RP y HER2.

#### **III.2.4. Tratamientos adyuvantes sistémicos**

Las pacientes que precisaron tratamiento sistémico con quimioterapia (QT) lo realizaron tras la cirugía conservadora, realizándose la radioterapia tras finalizar la QT. Las pacientes que precisaron tratamiento hormonal adyuvante, éste se administró durante el tratamiento con radioterapia. En el caso de que las pacientes que precisaran trastuzumab, éste se administró concomitantemente con la radioterapia y posteriormente hasta completar el año.

#### **III.2.5. Toxicidad**

Todas las pacientes tras la RTE hipofraccionada acelerada han realizado el seguimiento en nuestro servicio, con exploraciones físicas periódicas para valoración de toxicidad y resultados clínicos, así como mamografía y/o ecografía anual.

Se ha evaluado el resultado cosmético de las pacientes siguiendo los criterios de Harvard (204). La toxicidad se ha registrado siguiendo los criterios de la Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE versión 4.0 mediante exploración física realizada por los distintos médicos especialistas del Servicio. La toxicidad aguda se define como aquella que aparece desde el fin del tratamiento con radioterapia hasta 3 meses después. La toxicidad tardía es aquella que aparece a partir de esa fecha. La toxicidad crónica se registró cada 3 meses los dos primeros años y cada 6 meses los 5 años siguientes. Se consideró el mayor grado de toxicidad tardía desarrollado como aquel a tener en cuenta en los análisis.

### **III.2.6. Estadística**

Todos los análisis estadísticos se analizaron con el programa SPSS versión 20. La distribución de frecuencias de las variables continuas se hizo en base a la media y su desviación estándar, la mediana y el rango de dispersión de datos. La distribución de frecuencias de las variables discretas se hizo mediante porcentajes. La distribución normal de las variables continuas se exploró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución normal se realizaron mediante los test t de student o ANOVA. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución no normal se realizó mediante test no paramétricos como el de Kruskal-Wallis. Las diferencias de distribución entre variables discretas se realizaron mediante tablas de contingencia y test de chi-cuadrado. La supervivencia de la serie se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier, realizándose test de log-rank para evaluar diferencias de supervivencia por diferentes factores. Las variables de supervivencia se han calculado desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del evento a valorar ( recaída local, recaída sistémica, etc). La fecha de fin de seguimiento ha sido el 31 de enero de 2016.

## **III.3. RESULTADOS**

Entre julio de 2007 y diciembre de 2015 se incluye a 427 pacientes con carcinoma infiltrante de mama tratadas con cirugía conservadora como primer tratamiento, y remitidas a nuestro Servicio procedentes de cinco centros hospitalarios diferentes, Hospital Insular Universitario de Gran Canaria, Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN), Hospital Dr. José Molina Orosa (Lanzarote) y el Hospital General de Fuerteventura.

La distribución de los pacientes según la distancia al margen quirúrgico y el tratamiento recibido con radioterapia se describe en la tabla 2. El cumplimiento del protocolo de tratamiento en nuestra serie ha sido del 71,43%, no cumpliéndose en márgenes  $\leq 1\text{mm}$ : dos pacientes no recibieron *boost* y 35 pacientes, recibieron un

*boost* menor del recomendado. En márgenes  $\geq 1\text{mm}$   $\leq 9,9$  mm: 22 pacientes no recibieron *boost* y 15 pacientes recibieron un *boost* mayor del recomendado por el protocolo. En márgenes  $> 10$  mm: 23 pacientes recibieron *boost*, no estando indicado. Además no se realizó RTE axilar en 23 pacientes con axila pN+ y se realizó RTE axilar en 2 pacientes con pN0.

<b>Tabla 2</b> Esquemas de dosis administrados según la distancia de los márgenes quirúrgicos					
Márgenes (mm)	Dosis (Gy)				Total
	47	58,75	61,25	63,45	
$\leq 1$	2	35	42	10	89
1,1-9,9	22	184	10	5	221
$\geq 10$	93	19	4	0	116
Total	117	238	56	15	426

La edad media de las pacientes incluidas en este estudio ha sido de 57,64 años  $\pm$  11,66 años.

En cuanto a la localización de los tumores, la mayoría de ellos se localizaban en la mama izquierda (n = 237; 55,37%), siendo su ubicación más frecuente el cuadrante superior externo (39%), seguido de la unión de cuadrantes superiores y del cuadrante superior interno, tal y como se detalla en la tabla 3. Se trata de pacientes diagnosticadas precozmente, siendo la mayoría catalogadas como cT1 (n = 333, 77,8%), cN0 (n = 342, 90,4%) (AJCC 7ª edición).

<b>Tabla 3</b>		
Características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio		
Variable	Total	
	n	%
<b>Mama afecta</b>		
Derecha	191	44,6
Izquierda	236	55,4
<b>Localización tumoral</b>		
CSE	166	39
CSI	43	10
CIE	25	5,8
CII	30	7
UCS	50	11,7
UCE	38	8,9
UCInt	22	5,1
UCInf	23	5,4
Retroareolar	24	5,6
<b>Tamaño (cT)</b>		
in situ	26	6,1
cT1	332	77,8
cT2	65	15,2
<b>Afectación ganglionar (cN)</b>		
cN0	386	90,4
cN1	40	9,3
cN2	1	0,2
<b>Estadio clínico</b>		
0	26	6,1
IA	306	71,7
IIA	78	18,2
IIB	13	3
IIIA	1	0,2
IIIB	1	0,2
Abreviaturas: RTE radioterapia externa sin <i>boost</i> , RTEB radioterapia externa con <i>boost</i> . CSE, cuadrante superior externo; CSI, cuadrante superior interno; CIE, cuadrante inferior externo; CII, cuadrante inferior interno; UCS, unión de cuadrantes superiores; UCE, unión de cuadrantes externos; UCInt, unión de cuadrantes internos; UCInf, unión de cuadrantes internos.		

La mayoría de los tumores fueron de tipo carcinoma ductal infiltrante (n = 362, 84,8%). Solo 98 tumores (22,9%) eran pT2-pT3. La mayoría de los tumores fueron pN0 (n = 237, 55,5%), siendo el estadio I el más frecuente (n = 223, 52,2%). Se observó invasión vascular en 94 pacientes (22,3%). Tabla 4.

<b>Tabla 4</b>		
Descripción de variables patológicas relacionadas con el tumor.		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tipo histológico</b>		
Carcinoma ductal infiltrante	362	84,8
Carcinoma lobulillar infiltrante	30	7
Carcinoma ductal in situ	18	4,2
Otros	17	4
<b>Tamaño (pT)</b>		
pTis	16	3,7
pT1	314	73,5
pT2	94	22,0
pT3	3	0,7
<b>Afectación ganglionar (pN)</b>		
pN0	237	55,5
pN1	162	38
pN2	21	4,9
pN3	5	1,2
pNx	2	0,5
<b>Estadio</b>		
0	16	3,7
IA	196	45,9
IB	27	6,3
IIA	113	26,5
IIB	44	10,3
IIIA	26	6,1
IIIC	5	1,2
<b>Grado de diferenciación</b>		
1	125	29,6
2	156	37
3	141	33
No disponible	5	1,2
<b>Invasión linfovascular</b>		
Sí	94	22
No	327	76,6
No disponible	6	1,4

La cirugía de la axila se realizó de la siguiente forma:

- De las 386 pacientes consideradas cN0, a 358 se les realizó biopsia selectiva del ganglio centinela, de las cuales 62 pacientes fueron sometidas además a linfadenectomía axilar ipsilateral. En 22 pacientes se realizó linfadenectomía axilar directamente y en otros 2 casos no se valoró quirúrgicamente la axila debido a la edad avanzada de las pacientes.

- A las pacientes restantes se les realizó directamente linfadenectomía axilar por tener axila clínicamente positiva.

Por tanto, se le realizó linfadenectomía axilar a 121 pacientes (28,3%).

Hay que destacar que debido al periodo de estudio (2007-2015), la mayoría de ganglios positivos tras la biopsia selectiva de ganglio centinela eran seguidas de linfadenectomía axilar (aunque solo se tratase de un único ganglio afecto), e incluso como podemos observar, pacientes cN0 fueron tratadas directamente con linfadenectomía axilar, ya que, en los primeros años del estudio no estaba instaurada la biopsia selectiva del ganglio centinela como procedimiento estándar.

En cuanto al estado de los márgenes quirúrgicos, un total de 89 pacientes (20,9%) presentaron bordes quirúrgicos iguales o menores a 1 mm (Tabla 5). En el otro extremo, 116 pacientes (27,2%) presentaban bordes quirúrgicos igual o superior a 1 cm.

Estado margen	RTE hipofraccionada acelerada	
	n	%
≤ 1mm	89	20,9
1,1-9,9 mm	221	51,9
≥ 10 mm	116	27,2

De acuerdo a las indicaciones establecidas por nuestro protocolo para el *boost* y la afectación ganglionar axilar, un total de 119 pacientes fueron tratadas con una dosis total de 47 Gy a 2,35 Gy/fracción en la mama, si bien sólo 93 de ellas tenían indicación estricta según el protocolo establecido (márgenes quirúrgicos ≥ 10 mm).

De las 222 pacientes con bordes considerados cercanos en nuestra serie (1,1-9,9 mm), se trataron a una dosis total de 58,75 Gy un total de 184 pacientes.

Dentro del grupo de pacientes con bordes quirúrgicos considerados afectados en nuestra serie (≤ 1mm), de las 89 pacientes con indicación, 52 pacientes fueron tratadas con una dosis total de 63,45 Gy o 61,25 Gy (10 pacientes y 42 respectivamente), 35 pacientes recibieron una dosis de 58,75 Gy y solo dos pacientes no recibieron *boost* en el lecho, siendo tratadas a 47 Gy.

En cuanto a la distribución del tratamiento de radioterapia sobre la axila según el protocolo establecido, un total de 47 pacientes (78,02 % del total de pacientes tratadas en la axila) fueron tratadas a 45 Gy a 2,25 Gy/fracción (que corresponde a pacientes radiadas a 47 Gy a 2,35 Gy/fracción sobre la mama). El resto se trató a una dosis total de 50 Gy a 2 Gy/fracción (que corresponde a las pacientes a las que se les aplicó un boost concomitante sobre la mama a 58,75, 61,25 o 63,45 Gy). Por tanto, un total de 166 pacientes fueron tratadas a nivel axilar con uno u otro esquema (Tabla 5).

### **III.3.1. Tratamiento sistémico**

Además de la radioterapia, se administraron otros tratamientos complementarios según indicaciones clínicas, de tal manera que un total de 62 pacientes (14,52%) recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab (concomitante a la radioterapia), 271 pacientes (63,47%) recibieron quimioterapia adyuvante (previo a la radioterapia) y 377 pacientes (88,3%) recibieron tratamiento con hormonoterapia adyuvante (haciéndose la mayoría concomitante a la radioterapia). Tabla 6.

La mayoría de las pacientes presentaron expresión positiva para los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP). Así, un total de 371 pacientes (87,1%) fue RE+ y 341 pacientes (80%) fue RP+. Se determinó la expresión del receptor Her2/neu mediante HercepTest™, según las instrucciones del fabricante, siendo el 79% de las pacientes negativo y positivo en 60 pacientes (15%) (Tabla 7).

<b>Tabla 6</b>		
Descripción de parámetros relacionados con el tratamiento adyuvante		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Dosis de radioterapia prescrita en el lecho tumoral (Gy)</b>		
47	117	27,6
58,75	238	55,7
61,25	56	13,1
63,45	15	3,5
<b>Dosis axila (Gy)</b>		
45	48	28,9
50	118	71,1
<b>Herceptín</b>		
Sí	61	14,3
No	365	85,5
Dato no disponible	1	0,2
<b>Hormonoterapia</b>		
Sí	377	88,3
No	50	11,7
<b>Quimioterapia</b>		
Sí	271	63,5
No	156	36,5

La mayoría de los tumores de la presente serie fueron clasificados como luminales (n = 377; 88,5%), siendo minoritaria la presencia de tumores triple negativos y de tipo Her2/neu (Tabla 7).

<b>Tabla 7</b>		
Descripción de variables moleculares		
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Receptor de estrógenos</b>		
Negativo	55	12,9
Positivo	371	87,1
<b>Receptor de progesterona</b>		
Negativo	85	20
Positivo	341	80
<b>Herceptest</b>		
Negativo	340	79,6
Positivo	60	14,1
No disponible	27	6,3
<b>Tipo molecular</b>		
Triple negativo	35	8,2
Her2/neu	15	3,5
Luminal A	133	31,1
Luminal B	219	51,3
No disponible	25	5,8

### III.3.2. Análisis de Supervivencia

Tras un seguimiento medio de 55,9 meses el control local a los 24, 60 y 96 meses fue del 100%, 99,3% y 99,3% respectivamente, en toda la serie independientemente del tratamiento recibido (tabla 8a). Al realizar el análisis por subgrupos de tratamiento en el grupo de RTE sin *boost* el control local a los 24, 60 y 96 meses fue del 99,1%, 98,1 y 98,1% respectivamente y en el grupo de RTE con *boost* fue del 100%, 100% y 100% respectivamente (p=0,62).

<b>Tabla 8a</b>			
Descripción de las supervivencias a los 24, 60 y 96 meses			
Tipo de supervivencia	RTE		
	24m	60m	96m
Libre de recaída local	100%	99,3% (n=2)*	99,3%
Libre de recaída ganglionar	100%	100%	100%
Libre de metástasis	99,8% (n=1)	97,9% (n=7)	97,2% (n=8)
Libre de enfermedad	99,8% (n=1)	96,4% (n=9)	95,6% (n=10)
Causa específica	100%	98,8% (n=4)	98,0% (n=5)
Global	100%	95,6% (n=14)	92,6% (n=18)

\* número de eventos producidos hasta ese periodo de tiempo. *Abreviaturas:* n= número de pacientes, m= meses.

Al realizar el análisis de supervivencia por la distancia a los márgenes quirúrgicos, criterio utilizado para seleccionar la dosis que recibe el lecho tumoral, tabla 8b, se observa que no hay diferencias significativas entre los subgrupos, excepto en la supervivencia global (p=0,049) a favor de los márgenes > de 10 mm.

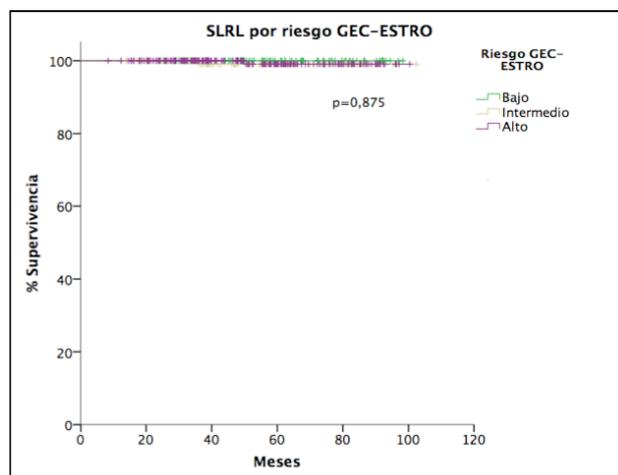
<b>Tabla 8b</b>						
Descripción de parámetros relacionados con la supervivencia según los márgenes.						
Tipo de supervivencia	margen ≤ 1 mm		margen 1-9,9mm		margen ≥ 10 mm	
	24m	60m	24m	60m	24m	60m
Libre de recaída local (NS)	100%	100%	100%	100%	100%	97,9±1,5%
Libre de recaída ganglionar (NS)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Libre de metástasis (NS)	100%	98,2±1,8%	100%	97,1±1,3%	99,1±0,9%	99,1±0,9%
Causa específica (NS)	100%	97,9±2,1%	100%	98,2±1,0%	100%	100%
Global (p=0,049)	100%	93,9±3,5%	100%	94,7±1,7%	100%	97,9±1,5%

*Nota:* NS= no significación estadística. m= meses.

Se han registrado 2 recaídas locales, tabla 8a, ambas en el grupo que recibió RTE sin *boost*, no presentándose ninguna en el grupo de pacientes que recibieron *boost* en el lecho tumoral. Las dos pacientes que recidivaron localmente (*true recurrences*) estaban diagnosticadas como pT1N0 no observándose ninguna otra variable común a estas pacientes (edad, subtipo molecular, etc.) que pudiera explicar la recaída local de la enfermedad, en ambos casos los márgenes estaban a más de 10 mm de distancia. No se objetivó ninguna recaída ganglionar en esta serie.

Se objetivaron 8 recaídas a distancia. Únicamente 5 pacientes murieron por el tumor y se registró un total de 18 fallecimientos durante el seguimiento.

No se objetivaron diferencias en la supervivencia al clasificar a las pacientes por grupos de riesgo de la GEC-ESTRO o ASTRO, tabla 9 y figura 2.



**Figura 2.** Supervivencia libre de recaída local según grupo de riesgo de la GEC-ESTRO.

<b>Tabla 9</b> Descripción de parámetros relacionados con la supervivencia según la clasificación de riesgo de la GEC-ESTRO/ASTRO a los 5 años.						
Tipo de supervivencia	Bajo riesgo/elegibles		Riesgo Intermedio/precaución		Alto riesgo/inelegibles	
	GEC-ESTRO	ASTRO	GEC-ESTRO	ASTRO	GEC-ESTRO	ASTRO
Libre de recaída local	100%	100%	99±1%	98,6±1,4%	99,1±0,9%	99,5±0,5%
Libre de recaída ganglionar	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Libre de metástasis	98,8±1,2%	100%	98,2±1,2%	97,1±1,7%	97,3±1,4%	98±1%
Causa específica	100%	100%	98,1±1,3%	97,9±1,5%	98,6±1%	98,9±0,8%
Global	98,7±1,3%	100%	94,7±2,3%	97±1,7%	94,6±1,9%	94,2±1,7%

Se analizó la relación de los parámetros clínico-patológicos estudiados con la supervivencia en este grupo de pacientes, no se observó ninguna asociación con significación estadística.

### **III.3.3. Análisis de Toxicidad**

La toxicidad se ha evaluado mediante la escala de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4.03. La toxicidad aguda se ha definido como aquella que aparece desde el fin del tratamiento con radioterapia hasta 3 meses después. La toxicidad crónica es aquella que aparece a partir de esa fecha. La toxicidad crónica se registró cada 3 meses los dos primeros años y después cada 6 meses hasta los 5 años. Posteriormente se ha evaluado anualmente. Se anotó el mayor grado de toxicidad desarrollado como aquel a tener en cuenta en el análisis.

Tal y como se observa en la tabla 10, la toxicidad aguda más frecuentemente desarrollada fue de grado 1 (n=218, 50,7%). Solo 7 pacientes desarrollaron toxicidad aguda grado 3.

Respecto a la toxicidad crónica, la gran mayoría de las pacientes no desarrollaron toxicidad tardía cutánea o la tuvieron en grado 1. En 65 pacientes (22,3%) se presentó hiperpigmentación cutánea crónica grado 2, de estas pacientes la intensidad de la hiperpigmentación fue leve en el 68,9 % de los casos y moderada

en el 31,1%. Lo más destacable de este tipo de toxicidad es la ausencia de la misma o bien el desarrollo de ella en bajo grado. Respecto a la toxicidad crónica subcutánea se observa algo similar. La mayoría de las pacientes no la desarrollaron o lo hicieron en grado 1. Solo 48 pacientes (11,7%) desarrollaron induración subcutánea tardía grado 2. Una paciente desarrolló toxicidad crónica subcutánea grado 3 en forma de induración (0,2%).

En las 48 pacientes que recibieron tratamiento ganglionar con fraccionamiento alterado (2,25 Gy/fracción), la toxicidad observada en relación al linfedema ha sido: el 85,42% no presentaron linfedema, sólo 12,5 % presentó linfedema grado 1, el 4,2% grado 2 y dos pacientes no fueron evaluadas.

<b>Tabla 10.</b>					
Descripción de la toxicidad aguda y crónica tras la radioterapia en el grupo global de pacientes					
Tipo de toxicidad	Grado de toxicidad				
	0	I	II	III	ND
<b>Toxicidad Aguda</b>					
Radiodermitis	15 (3,5)	218 (50,7)	190 (44,2)	7 (1,6)	0
<b>Toxicidad Crónica</b>					
Atrofia	396 (92,1)	15 (3,5)	1 (0,2)	0	18 (4,2)
Dolor crónico	404 (94,0)	6 (1,4)	2 (0,5)	0	18 (4,2)
Hiperpigmentación	245 (57,0)	102 (23,7)	65 (15,1)	0	18 (4,2)
Hipopigmentación	394 (91,6)	12 (2,8)	5(1,2)	0	19 (4,4)
Piel seca	394 (91,6)	16 (3,7)	2 (0,5)	0	18 (4,2)
Telangiectasia	381 (88,6)	27 (6,3)	4 (0,9)	0	18 (4,2)
Prurito	412 (95,8)	0	0	0	18 (4,2)
Ulceración	412 (95,8)	0	0	0	18 (4,2)
Induración	182 (42,3)	181 (42,1)	48 (11,2)	1 (0,2)	18 (4,2)

Abreviaturas: ND= no descrito

Según el tipo de tratamiento recibido la toxicidad se distribuye según se detalla en la tabla 11. La toxicidad aguda G2-3 es mayor en los esquemas de tratamiento que llevan *boost* frente a los que no lo llevan ( $p=0,008$ ), al igual que la toxicidad crónica G2-3 ( $p=0,000$ ).

<b>Tabla 11</b> Descripción de la toxicidad aguda y crónica G2-3 tras la radioterapia según tipo de tratamiento RTE (%)					
Tipo de toxicidad	RTE 47 Gy	RTE boost 58,75 Gy (2,35 Gy/ff)	RTE boost 61,25 Gy (2,45 Gy/ff)	RTE boost 63,45 Gy (2,35Gy/ff)	p
<b>Toxicidad aguda (%)</b>					
Global G2-3	33,3%	50,8%	49,12%	64,2%	0,008
<b>Toxicidad Crónica (%)</b>					
Global G2-3	11,11%	21,4%	57,9%	7,1%	0,000
Atrofia	0	0	1,9%	0	0,076
Dolor crónico	0	0,9%	0	0	0,664
Hiperpigmentación	6,1%	13,1%	51,9%	7,1%	0,000
Piel seca	0	0,9%	0	0	0,664
Telangiectasia	0,8%	1,3%	0	0	0,820
Prurito	0	0	0	0	-
Ulceración	0	0	0	0	-
Induración	6,1%	12,7%	23,1%	7,1%	0,017

En relación con la toxicidad crónica presentada en la serie, la hiperpigmentación y la induración son las que aparecen con mayor frecuencia y además son diferentes estadísticamente según el tipo de tratamiento realizado ( $p=0,000$  y  $p=0,017$  respectivamente). Al analizar dichas toxicidades en relación al tratamiento recibido se observa como la induración es mayor de forma estadísticamente significativa en las pacientes que llevan *boost* frente a las que no lo llevan ( $p=0,022$ ). Por otro lado, destaca como el tamaño de la fracción tiene más influencia que la dosis total del *boost*, de forma que la induración G2-3 es mayor de manera estadísticamente significativa en las pacientes que recibieron el *boost* a dosis de 2,45 Gy/ff ( $p=0,03$ ) sin embargo no hay diferencias significativas según la dosis total del *boost* recibido ( $p=0,15$ ).

En cuanto a la hiperpigmentación se ve influenciada de forma estadísticamente significativa tanto por la administración de un *boost* ( $p=0,001$ ), la dosis total del *boost* ( $p=0,000$ ), siendo mayor a mayor dosis total, como por el mayor tamaño de la fracción de dicho *boost* ( $p=0,000$ ).

El resto de toxicidades descritas, detalladas en la tabla 11, no se ven alteradas de forma significativa por la administración de *boost* o no, la dosis total del *boost* ni por la dosis por fracción del mismo.

## IV. DISCUSIÓN

Actualmente, existe suficiente evidencia científica como para recomendar la radioterapia hipofraccionada como tratamiento adyuvante tras cirugía conservadora en estadios iniciales de cáncer de mama, en un grupo seleccionado de pacientes, gracias a los resultados observados en los grandes estudios fase III (216, 217, 220-222). Estos estudios muestran resultados claramente superponibles en cuanto al control local, supervivencia y toxicidad a los obtenidos con fraccionamiento estándar. Sin embargo, una limitación de los resultados obtenidos en estos estudios sería su aplicabilidad a cualquier tipo de pacientes.

Con la publicación de los estudios fase III sobre hipofraccionamiento en cáncer de mama se decidió en nuestro Servicio diseñar nuestro propio esquema de tratamiento hipofraccionado, incluyendo un leve incremento de la dosis por fracción acompañado a su vez de un modesto descenso de la dosis total así como de la duración total del mismo. De esta manera se podría incluir cualquier tipo de paciente sin restricción de tipo alguno y valorar si la eficacia y la seguridad seguían siendo comparables a las obtenidas con fraccionamiento clásico.

Los esquemas de dosis total sobre la mama se diseñaron en función del estado de los márgenes quirúrgicos. Si bien se observaron algunas desviaciones del protocolo debido a cuestiones múltiples: especialistas diferentes, año en el que se trató a la paciente, comorbilidades, edad de las paciente, etc., en rasgos generales se ajustaron los esquemas de tratamiento al diseño preestablecido. Así, el 98% de pacientes con márgenes considerados afectos o próximos recibió *boost* en cualquiera de sus modalidades (58,75, 61,25 o 63,45 Gy) y en el caso de márgenes libres, solo un 19,8% recibieron *boost* sin que estrictamente estuviera indicado.

Lo novedoso de nuestra serie es la aplicación del *boost* concomitante con hipofraccionamiento acelerado, ya que en el caso de los estudios fase III cuando se administraba era secuencial y con fraccionamiento estándar. Al aumento de la dosis por fracción en la zona de mayor riesgo de recidiva se suma el efecto que de la aceleración del tratamiento. Los resultados obtenidos de nuestra serie

(0,46% de recaídas locales) hacen pensar que los criterios de administración del mismo, propuestos basándose exclusivamente en el estado de los márgenes quirúrgicos, parecen ser seguros. Por otro lado, cuando analizamos el hecho de haber realizado un *boost* o no en el lecho tumoral, el riesgo de recaída local cambia entre no darlo 1,6% al 0% cuando se ha realizado *boost* en el lecho tumoral.

En cuanto a las recaídas regionales, el control es excelente (100% a cinco años), por lo que igualmente parece que el esquema utilizado es idóneo. El 38,8% de las pacientes recibió radioterapia axilar, de estas, el 71,1% recibió 50 Gy a fraccionamiento estándar (2 Gy/ fracción) y un 28,9 % lo hicieron a una dosis de 45 Gy a 2,25 Gy/fracción. Aunque la dosis administrada con este fraccionamiento es ligeramente menor a la estándar (50 Gy a 2Gy/fracción) ha sido igualmente efectiva en el control regional, pudiendo completar de esta forma el tratamiento total en 4 semanas. Este beneficio podría ser explicado (al igual que en el control local) por la ventaja asociada a la aceleración del tratamiento.

En relación a los subtipos moleculares, de las 2 pacientes que sufrieron recaída local, una de ellas tenía un tumor de tipo luminal B y la otra tenía un tumor de tipo triple negativo. El efecto desfavorable del subtipo molecular en este grupo de pacientes teóricamente con buen pronóstico podría ser compensado con la aceleración del tratamiento. Efectivamente, la falta de relación entre el subtipo molecular y el control local podría deberse al beneficio de la disminución del tiempo de tratamiento conseguida con los esquemas utilizados. No obstante, con el bajo número de recaídas de nuestra serie, no es posible sacar conclusiones a este respecto.

De los cuatro estudios fase III sobre hipofraccionamiento solo el canadiense y el START-B realizan un tratamiento acelerado. Dado que nuestro protocolo implicaba una discreta aceleración del tratamiento la discusión se centra en la comparación con los estudios canadiense y START-B.

Al analizar las características de las pacientes incluidas en dichos estudios, podemos observar que se trata de pacientes con tumores bastante seleccionados (Tablas 12). En el estudio canadiense (216, 220) se incluyeron 1234 pacientes

aleatorizadas a recibir radioterapia a dosis de 42,5 Gy en 16 fracciones (durante 3 semanas) frente al fraccionamiento convencional (50 Gy en 25 fracciones durante 35 días). En cuanto a las características de las pacientes, el 75% tenía una edad al diagnóstico superior a los 50 años. En relación al tamaño tumoral, aunque se aceptaban tumores hasta 5 cm, solo el 20% de las pacientes tenía tumores superiores a 2 cm (51% de pacientes con tumores entre 1 y 2 cm). El 80% de los tumores presentaban un grado de diferenciación 1-2, con márgenes quirúrgicos negativos por lo que no se le realizó *boost* a ninguna de ellas. No se incluyeron pacientes N+. El 71% de los tumores tenía expresión positiva del receptor de estrógenos. En cuanto al tamaño de la mama, se excluyeron pacientes con contorno mamario mayor de 25 centímetros.

En el caso del estudio START-B (222), se incluyeron 2215 mujeres aleatorizadas a recibir 40 Gy en 15 fracciones (durante 3 semanas) frente al tratamiento estándar. Las características de las pacientes son menos restrictivas que en el estudio canadiense, sin embargo, las pacientes de peor pronóstico constituyen un porcentaje despreciable del total. Así, el 81,2% de las pacientes eran mayores de 50 años (el 69,8% de ellas estaba entre 50 y 69 años). En cuanto al tamaño tumoral, se incluyeron tumores pT1-pT3a, constituyendo el 74,7% tumores entre 1 y 2 cm, y solo el 9,6% presentaba un tamaño de 3 cm. Se incluyeron pacientes pN0-pN1, siendo solo el 24% de las pacientes pN+. Solo 22,3% de las pacientes tenía tumores grado 3. Se incluyeron pacientes con márgenes positivos ( $\geq 1$  mm), realizándose *boost* (secuencial y a 2 Gy por fracción) en un 41,4% de las pacientes. En esta serie no se valoraron los receptores estrogénicos, pero se disponía de información del número de pacientes tratadas con hormonoterapia, el 88% de pacientes recibió tamoxifeno u otra modalidad. En el estudio se especifica que el tratamiento hormonal solo se administró a aquellas pacientes con receptores estrogénicos positivos. En cuanto al tamaño de la mama, solo un 9,9% presentaba un tamaño grande siendo pequeñas el 55,6%, no definiéndose en el estudio el punto de corte para la clasificación de esta variable.

<b>Tabla 12</b> Características generales de los grupos experimentales (tratamientos hipofraccionados acelerados) de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie			
<b>Variable</b>	<b>Estudio Canadiense*</b>	<b>Estudio START-B*</b>	<b>Serie HUGCDN</b>
Edad (> 50 años)	75%	81,2%	68,4 %
Tamaño tumor (2-5 cm)	20%	35,5%	22,7%
pN	0% pN+	25,3% pN+	44,0% pN+
Grado 3	20%	24,1%	33,4%
Márgenes quirúrgicos	0% positivos No boost	Incluidos+, no especificado Boost: 43,8%	20,8% márgenes + Boost: 72,4%
RT nodal	0%	7,4%	38,9%
Tratamiento sistémico	HT: 41%, QT:11%	HT: 88%, QT: 21%	HT:88,3% QT:63,5%
Receptores hormonales	71% RE+	No disponible#	87,1% RE+
Tamaño mama	<25 centímetros	Grandes: 9,9% Medianas: 34,5% Pequeñas: 55,6%	Todos los tamaños

\* Estudios canadiense y START-B: n = 622, n = 1110, respectivamente. n = 427 en nuestra serie. # 88% de las pacientes recibieron tratamiento hormonal en base a la positividad del RE. HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Si analizamos las características de las pacientes de nuestra serie, sobre un total de 427 pacientes, el 31,6% presentaba edad menor o igual a 50 años. En relación al tamaño tumoral el 22% eran pT2 y un 0,7% pT3, objetivando en el 44% de las pacientes afectación ganglionar (frente al 100% de pacientes pN0 en el estudio canadiense y 24% de pacientes pN+ en el estudio START-B). El 33,4% de las pacientes de nuestra serie tenía un grado 3 de diferenciación celular. En cuanto al estado de los márgenes quirúrgicos, el 72,83% de los tumores presentaban márgenes a < 1 cm, destacando un 20,8% considerados positivos ( $\leq 1$  mm). El tamaño de la mama no se recogió en nuestra serie, pero no hubo restricción alguna en cuanto a esta variable.

Ni el estudio canadiense ni el START-B recoge la información acerca del subtipo molecular. En nuestra serie, el 88,5% presentan subtipos luminales y el 11,5% restante presentaba subtipos moleculares desfavorables (Her-2 sobreexpresado, triple negativo).

Como vemos, el ensayo canadiense está constituido por un grupo muy favorable de pacientes, el START-B aunque más permisivo cuenta con un porcentaje bajo de pacientes de pronóstico desfavorable, mientras que nuestra serie contabiliza un porcentaje considerable de pacientes con características desfavorables (afectación ganglionar >40% y pobremente diferenciados >30%).

Los resultados en cuanto a control local y supervivencia en el estudio canadiense y START-B (con un seguimiento medio de 5 y 12 años y de 6 y 10 años, respectivamente) son totalmente equiparables a los conseguidos en nuestra serie, siendo incluso discretamente superiores tanto al compararlos con el brazo experimental como con el brazo control de dichos estudios (Tablas 13a y 13b). Sin embargo, el limitado seguimiento de nuestra serie nos hace ser prudentes. Es imprescindible un tiempo de seguimiento más prolongado para comprobar que este incremento en todos los análisis de supervivencia se sigue manteniendo en el tiempo. Además es de destacar que, como se mencionó anteriormente, las características de nuestra serie eran más desfavorables que en los estudios referidos, lo cual apoya la ventaja obtenida en nuestros resultados.

<b>Tabla 13a</b>			
Supervivencia tras 5 años de seguimiento obtenida en los brazos experimentales de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie			
<b>Supervivencia</b>	<b>Estudio Canadiense*</b>	<b>Estudio START-B*</b>	<b>Serie HUGCDN</b>
Libre de recaída local	97,2	98,0	98,1
Libre de recaída loco-regional	No especifica	97,8	99,2
Libre de metástasis	No especifica	92,4#	97,2
Libre de enfermedad	97,2	89,4	96,4
Global	92,3	92,0#	95,6

\* Estudios canadiense y START-B: n = 622, n = 1110, respectivamente. N = 427 en nuestra serie.  
 # La supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global del grupo hipofraccionado fue mejor que la del grupo control (p= 0,01 y p = 0,03, respectivamente).

<b>Tabla 13b</b>			
Supervivencia tras 5 años de seguimiento obtenida en los brazos control de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie			
Supervivencia	Estudio Canadiense*	Estudio STAR-B*	Serie HUGCDN
Libre de recaída local	96,2	96,7	98,1
Libre de recaída loco-regional	No especifica	96,7	99,2
Libre de metástasis	No especifica	89,8#	97,2
Libre de enfermedad	96,8	85,94	96,4
Absoluta	91,7	89,0#	95,6

\* Estudios canadiense y START-B: n = 612, n = 1105, respectivamente. N = 427 en nuestra serie.  
# La supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global del grupo hipofraccionado fue mejor que la del grupo control (p= 0,01 y p = 0,03, respectivamente).

Para sustentar estas conclusiones comparamos nuestra serie con los brazos control de otros estudios fase III (TARGIT-A, ELIOT) en los que las pacientes presentaban criterios de selección más restrictivos que los de nuestra serie (Tabla 14). Efectivamente, se objetivó que nuestros resultados eran igualmente equiparables a los obtenidos en estos estudios (Tabla 15).

<b>Tabla 14</b>			
Características generales de los grupos control (fraccionamiento estándar) de los estudios utilizando radioterapia parcial acelerada, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie			
Variable	TARGIT-A*	ELIOT*	Serie HUGCDN
Edad (> 50 años)	99% (>45 años)	93%	68,4%
Tamaño tumor (2-5 cm)	15%	16%	22,7%
pN	16% pN+	27% pN+	44% pN+
Grado 3	15%	23%	33,4%
RT nodal	0%	0%	38,9%
Boost RT	No especificado	100%	72,4%
Tratamiento sistémico	HT: 67%, QT: 13%	HT: 74%, QT: 7% HT + QT: 15%	HT: 88,3% QT:63,5%
Subtipo molecular	No especificado	Luminal A: 37% Luminal B: 55% HER2: 4% Triple negativo: 5%	Luminal A: 32,8% Luminal B: 53,9% HER2: 3,7% Triple negativo: 8,6%

\* Estudios TARGIT-A y ELIOT: n = 1119, n = 654, respectivamente. n= 427 en nuestra serie. HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

<b>Tabla 15.</b>			
Supervivencia tras 5 años de seguimiento obtenida en los brazos control (fraccionamiento estándar) de los estudios utilizando radioterapia parcial acelerada, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie			
Supervivencia	TARGIT-A*	ELIOT*	Serie HUGCDN
Libre de recaída local	98,7	99,6	99,3
Libre de recaída loco-regional	No específica	99,2	99,2
Libre de metástasis	No específica	95,2	97,9
Libre de enfermedad	95,6	No especifica	96,4
Global	94,7	96,9	95,6

\* Estudios TARGIT-A y ELIOT: n = 1119, n = 654, respectivamente. N = 427 en nuestra serie. HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Dentro de los objetivos de este análisis, estaba la valoración de la toxicidad comparándola con respecto a otros esquemas hipofraccionados y al esquema convencional. El estudio se realizó en relación con la toxicidad tardía.

La toxicidad fue recogida según los criterios de la escala CTCAE versión 4.03 mediante exploración física realizada por los distintos médicos especialistas del Servicio. Esta escala de toxicidad desglosa minuciosamente todos los posibles efectos adversos tal y como se ha detallado previamente, pero a efectos prácticos y para poder comparar nuestra serie con el estudio canadiense que utiliza la escala RTOG/EORTC, se han agrupado los efectos en cutáneos y subcutáneos, siendo muy meticulosos a la hora de describir los efectos adversos. En relación a la toxicidad cutánea la mayoría de las pacientes no presentaron efectos adversos (grado 0), siendo el único efecto destacable la hiperpigmentación leve, por lo que se consideró como referente para la comparación de ambos grupos. Sin embargo, la diferente graduación de la pigmentación en las escalas mencionadas previamente, ha condicionado de forma notable los diferentes resultados observados entre los grupos analizados, de manera que, aunque la mayoría de las hiperpigmentaciones registradas en nuestro estudio fueron leves, su extensión >10% del tejido (G II) condicionó un grado superior de toxicidad, yendo en detrimento de nuestra serie.

Al comparar la toxicidad subcutánea (induración/fibrosis), aunque dentro de límites aceptables, se ha observado un mayor porcentaje en nuestra serie (tabla 16 a, b). Dicho resultado podría justificarse por el hecho de que un 72,4% de nuestras pacientes recibieron boost mientras que ninguna de las pacientes del estudio canadiense recibió ese incremento de dosis.

<b>Tabla 16a</b>			
Toxicidad tardía cutánea y subcutánea obtenida en los brazos experimentales de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie			
<b>Toxicidad</b>	<b>Estudio Canadiense*</b>	<b>Estudio START-B*</b>	<b>Serie HUGCDN</b>
Cutánea (grados 1-3)	13%	-	64,4%#
Subcutánea (grados 1-3)	34%	-	13,6%#

\* Estudios canadiense y START-B: n = 622, n = 1110, respectivamente; n = 427 en nuestra serie. # Dado que la toxicidad se recogió desglosada, se tomó el efecto secundario producido con mayor relevancia (hiperpigmentación para la toxicidad tardía cutánea e induración para la toxicidad tardía subcutánea). HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

<b>Tabla 16b</b>			
Toxicidad tardía cutánea y subcutánea obtenida en los brazos controles de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie			
<b>Toxicidad</b>	<b>Estudio Canadiense*</b>	<b>Estudio START-B*</b>	<b>Serie HUGCDN</b>
Cutánea (grados 1-3)	18%	-	64,4%#
Subcutánea (grados 1-3)	40%	-	13,6%#

\* Estudios canadiense y START-B: n = 612, n = 1105, respectivamente, n= 427 en nuestra serie. # Dado que la toxicidad se recogió desglosada, se tomó el efecto secundario producido con mayor relevancia (hiperpigmentación para la toxicidad tardía cutánea e induración para la toxicidad tardía subcutánea). HUGCDN: Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

En relación al estudio START-B la valoración de la toxicidad fue realizada mediante fotografías, utilizando una escala con tres posibles valores: ninguno, leve y severo. Este hecho hizo que la comparación entre ambas series no fuera posible.

En nuestra serie no se ha encontrado toxicidad cardíaca, pulmonar ni a nivel de plexo braquial hasta el momento de corte del seguimiento.



# *Capítulo IV*



# **CAPÍTULO IV. TRATAMIENTO DEL LECHO TUMORAL CON ESQUEMAS HIPOFRACCIONADOS ACELERADOS ADAPTADO AL RIESGO. TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS Y NO INTERVENCIONISTAS.**

## **IV.1. INTRODUCCIÓN**

Los estudios aleatorizados han demostrado que la cirugía conservadora seguida de radioterapia adyuvante es tan efectiva como la mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales (estadio I y II) tanto en el control local como en la supervivencia global (13, 17, 33). De esta manera, actualmente el tratamiento conservador es la práctica habitual en el cáncer de mama precoz.

El esquema clásico de radioterapia externa en el cáncer de mama es una dosis por fracción de 1,8 Gy-2 Gy, 5 fracciones a la semana, hasta una dosis total de 50-70 Gy, lo que supone unas 5-7 semanas de tratamiento, cuyos resultados publicados en términos de supervivencia y cosméticos son excelentes (33).

Los avances en las técnicas quirúrgicas y en las técnicas de tratamiento radioterápico, han permitido una reducción de los tiempos necesarios para completar el tratamiento locorregional, manteniendo los buenos resultados en supervivencia y cosméticos. Esta reducción de tiempos beneficia principalmente a las pacientes, permitiéndoles mantener su estilo de vida, mejorar la calidad de vida y ajustar mejor el tratamiento a las necesidades diarias de las pacientes y a sus vidas personales y/o laborales. También supone un beneficio para el sistema sanitario, ya que los Servicios de Oncología Radioterápica con frecuencia se encuentran sobrecargados, con retrasos en los tratamientos radioterápicos, a veces inadmisibles en pacientes tratados con intención radical.

En las últimas décadas numerosos estudios han sido publicados utilizando tipos y esquemas que permiten reducir el tiempo de tratamiento radioterápico en pacientes con cáncer de mama.

Los esquemas terapéuticos que acortan el tratamiento con radioterapia adyuvante en el cáncer de mama incluyen:

- El hipofraccionamiento acelerado con radioterapia externa (RTEHA) o con técnicas invasivas, braquiterapia (BQT) o radioterapia intraoperatoria (IORT).
- La irradiación parcial acelerada (APBI) con radioterapia externa, BQT o IORT, o combinaciones de radioterapia externa y técnicas invasivas para el tratamiento del lecho tumoral.

Todas estas opciones permiten reducir las 5-7 semanas de tratamiento habituales a 3 semanas (RTEHA), 5 días (APBI con BQT) o ningún día, como en el caso de la APBI con IORT en la que el tratamiento radioterápico adyuvante se realiza durante el acto quirúrgico, permitiendo completar los tratamientos locoregionales en un único día.

En el análisis de la APBI, los diferentes estudios fase III publicados (63-68), concluyen que uno de los factores principales para su uso generalizado y estandarizado es la selección adecuada de las pacientes. Por otro lado las técnicas invasivas de irradiación del lecho tumoral (braquiterapia y radioterapia intraoperatoria) precisan condiciones anatómicas concretas para poder realizarlas con seguridad (tamaño y ubicación del lecho tumoral).

El Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN) abarca a la población de la provincia de Las Palmas, compuesta por tres islas, Gran Canaria, Lanzarote y Fuerteventura. Este entorno geográfico, condiciona una especial necesidad de optimización de recursos y de adaptación a las necesidades personales de las pacientes, siendo especialmente interesante la reducción del tiempo de tratamiento, sin condicionar un empeoramiento de los resultados clínicos en términos de control local y toxicidad.

Teniendo en cuenta estas necesidades, en el año 1999 se inició un protocolo de tratamiento radioterápico del lecho tumoral mediante esquemas hipofraccionados acelerados. La primera técnica utilizada en nuestro Servicio fue la braquiterapia intersticial multicatéter, como sobreimpresión (*boost*) del lecho tumoral, con una reducción de 2 semanas del tiempo total de tratamiento, o como técnica de APBI, con una duración del tratamiento de 5 días. En el año 2007 se inició un protocolo

de hipofraccionamiento acelerado con radioterapia externa mediante la utilización de *boost* concomitante cuyo análisis preliminar fue defendido en la tesis doctoral de la Dra. María Auxiliadora Cabezón Pons (219), con la finalidad de mantener una reducción de 2 semanas en el tiempo total de tratamiento sin la utilización de técnicas invasivas.

En el año 2013 se inició un nuevo protocolo de tratamiento hipofraccionado acelerado del lecho tumoral con radioterapia intraoperatoria con el sistema Intrabeam®, consiguiendo una reducción máxima del tiempo de tratamiento al día de la intervención o como máximo 3 semanas cuando se considera como *boost* en el lecho tumoral y precisa RTE complementaria.

Diversos estudios randomizados fase III han comparado los esquemas hipofraccionados acelerados frente al esquema estándar de radioterapia externa al volumen mamario (WBI), obteniendo resultados similares en las tasas de recaída local y de toxicidad (216, 219, 223, 224). Por otro lado, también se han publicado varios estudios comparando la APBI frente a WBI. En los estudios más antiguos la selección de las pacientes no fue adecuada. Sin embargo, los estudios más recientes, con una selección más adecuada de las pacientes, comparan APBI frente a WBI con *boost*, pero no frente a WBI sin *boost*, por lo que las dosis equivalentes en el lecho no son realmente comparables, 50 Gy frente a 60-66 Gy .  
Tabla 1.

<b>Tabla 1</b> Análisis de estudios fase III sobre APBI vs WBI en cáncer de mama- Características						
Estudio	Fecha de recogida	Criterios inclusión	WBI		APBI	
			Esquema	n	Técnica esquema	n
HNIO, Budapest, Polgár, C. (33)	1998-2004	pT1, pN0-1mi, G1-2, no lobular, MN, >40 años	50 Gy/ 25 fx (elect)	130	36.4 Gy/7 fx BT-IM	128
GEC-ESTRO ((63))	2004-2009	pT1-2 (<3cm), pN0-1mi, margen>2mm, >40 años, CDI/CLI/CDIS, no ILV	50Gy/25 o 50.4Gy/28 fx fotones+ boost elect 10Gy/5fx secuencial	551	32 Gy/8 fx; 30.2 Gy/7 fx (BT-IM HDR)/ 50Gy (BT-IM PDR)	633
Livi, (64)	2005-2013	pT1-2 (<2.5cm), clips en lecho, MN, >40 años	50Gy/25 fx fotones+ boost elect 10Gy/5fx secuencial	260	30Gy/5 fx con IMRT	260
Rodríguez (65)	-	pT1-2 (<3cm), pN0, G1-2 MN, >60 años, CDI	48Gy/24fx ±boost 10 Gy/5fx secuencial	51	37.5 Gy/10fx con RTE-3D	51
TARGIT A	2000-2012	pT1-2 (<3,5 cm), unifocal, cN0, >45 años	40-56 Gy ±boost 10-16 Gy	1730	20 Gy/1 fx con IORT	1721
ELIOT	2000-2007	pT1-2 (<2,5 cm), 48-75 años.	50Gy ± boost 10Gy	654	21 Gy/1 fx	651
RAPID *(66)	2006-2011	pT1-2 (<2cm), pN0, MN, >40 años, CDI/CDIS	50Gy/25fx o 42.5 Gy/16fx ±boost 10 Gy/5fx secuencial	1065	38.5 Gy/10fx con RTE-3D	1070
NSABP B39*(67)	2005-2013	pT1-2 (<3cm), pN0-1, (no EEC, cN0), MN, >18 años, CDI/CDIS	50Gy/25 o 50.4Gy/28 fx ± boost secuencial 10-16,6 Gy	abierto	38.5 Gy/10fx con RTE-3D 34 Gy/ 10 BT-IM o BT-MammoSite®	abierto

*Nota:* BT-IM: braquiterapia intersticial multicatéter. WBI: radioterapia externa en el volume mamario; fx: fracciones; elect: electrones; MN: márgenes negativos; CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CDIS: carcinoma ductal in situ; ILV: invasión linfovascular; G: grado histológico; EEC: extension extracapsular. \* estudio no concluido

Son pocos los estudios que comparan los tratamientos con radioterapia externa utilizando esquemas hipofraccionados acelerados en el lecho tumoral con la APBI o con *boost* realizado con técnicas intervencionistas (braquiterapia o radioterapia intraoperatoria).

En la selección de las pacientes para poder utilizar una técnica de tratamiento intervencionista sobre el lecho tumoral, son fundamentales ciertas características como la localización y el tamaño del lecho tumoral, ya que en tamaños grandes (>3,5 cm) la ejecución de estos procedimientos presenta dificultades técnicas importantes. De esta forma, en nuestra serie de pacientes, hemos adaptado el tratamiento con radioterapia no sólo al riesgo de recaída que presentan las pacientes sino también a la técnica que se pueda ejecutar con mayor seguridad y eficacia, así como a las condiciones y necesidades personales de las pacientes.

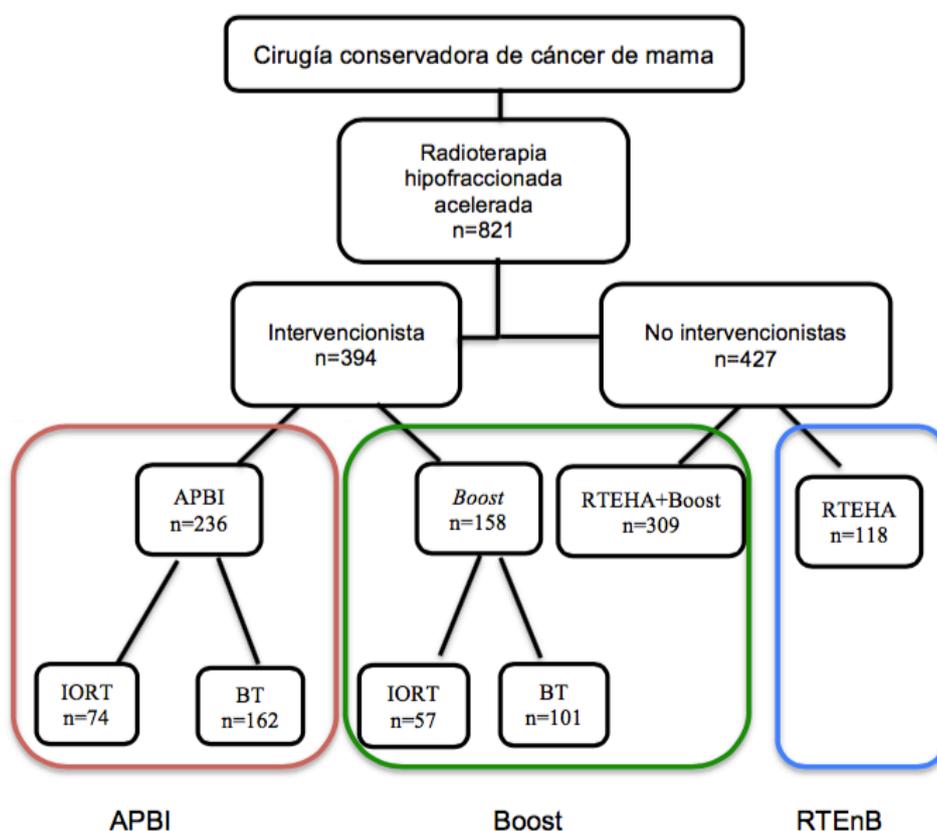
Por ello, en este capítulo se ha realizado un análisis detallado de los factores asociados con el riesgo de recidiva de las pacientes tratadas con las diferentes opciones terapéuticas, en un intento de verificar si la selección por riesgo de recidiva y el tratamiento específico administrado han resultado adecuados en términos de supervivencia y de toxicidad.

## **IV.2. MATERIAL Y MÉTODO**

Las pacientes de las tres cohortes presentadas en los capítulos previos se analizan aquí de forma conjunta. Entre junio de 1999 y diciembre de 2015, un total de 821 pacientes con cáncer de mama fueron tratadas con esquemas hipofraccionados acelerados tras cirugía, procedentes de cinco hospitales distribuidos en tres islas, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Hospital Universitario Materno Infantil de Gran Canaria, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Hospital Dr. José Molina Orosa de Lanzarote y el Hospital General de Fuerteventura. Todas las pacientes fueron comentadas en el Comité Oncológico de Cáncer de Mama correspondiente a su hospital de referencia y realizaron tratamiento con cirugía conservadora inicialmente y radioterapia hipofraccionada acelerada en el lecho tumoral.

La irradiación del lecho tumoral se ha realizado con braquiterapia intersticial multicatóter, radioterapia externa hipofraccionada acelerada o radioterapia intraoperatoria con el sistema Intrabeam®. Las técnicas de braquiterapia intersticial y radioterapia intraoperatoria son técnicas intervencionistas que

precisan de un quirófano para su realización. En este sentido podemos considerar a las pacientes de esta serie en dos grupos principales según el tratamiento del lecho tumoral. Por un lado las tratadas con técnicas intervencionistas (braquiterapia intersticial multicatóter o radioterapia intraoperatoria) y por otro las tratadas mediante técnicas no intervencionistas con radioterapia externa hipofraccionada acelerada (RTEHA). Así la distribución de las pacientes ha sido la que se muestra en la figura 1.



**Figura 1:** distribución de los pacientes según el tratamiento recibido en el lecho tumoral. En rojo las pacientes tratadas como APBI exclusiva, verde pacientes que han recibido boost en el lecho tumoral y azul pacientes que han recibido RTE en todo el volumen mamario sin boost. *Nota:* APBI= irradiación parcial acelerada, RTEHA= radioterapia externa hipofraccionada acelerada, RTEHA= radioterapia externa hipofraccionada acelerada sin boost.

Los criterios de inclusión en el estudio sobre irradiación del lecho tumoral con esquemas hipofraccionados acelerados son:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Cáncer de mama operable susceptible de tratamiento conservador.
- Cirugía como primer tratamiento realizado.
- Diagnóstico de carcinoma mediante biopsia con aguja gruesa.
- Mujeres.
- Estadio M0 clínico-radiológico, mediante gammagrafía ósea, ecografía abdominal y radiografía o tomografía computerizada torácica.
- Consentimiento informado firmado.

Los criterios de exclusión para el estudio fueron:

- Historia personal de cáncer previo.
- Mutación BRCA1/2 conocida.
- No candidatas a tratamiento conservador.
- Cáncer de mama bilateral al diagnóstico.
- Tratamiento sistémico primario.

El seguimiento de todas las pacientes de la serie se ha realizado en nuestro servicio con mamografía y/o ecografía anual y con recogida de datos sobre supervivencia y toxicidad en cada consulta. El resultado cosmético de las pacientes ha sido evaluado siguiendo los criterios de Harvard (204). La toxicidad se ha registrado siguiendo los criterios de la Common Terminology criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0 mediante exploración física realizada por los médicos especialistas del Servicio. La toxicidad aguda se ha definido como aquella que aparece desde el fin del tratamiento con radioterapia hasta 3 meses después. La toxicidad crónica es aquella que aparece a partir de esa fecha. La toxicidad crónica se registró cada 3 meses los dos primeros años, cada 6 meses hasta los 5 años y anualmente a partir de los 5 años. Se registró el mayor grado de toxicidad desarrollado como aquel a tener en cuenta en los análisis.

#### **IV.2.1. Tratamiento**

Todas las pacientes fueron sometidas a una tomografía axial computerizada (TAC) de planificación donde se realizaron los cálculos en los diferentes planificadores de dosis (ONCENTRA, ECLIPSE) antes de ser tratadas con braquiterapia intersticial multicatéter, radioterapia intraoperatoria o radioterapia externa en los aceleradores lineales (PRIMUS/ SIEMENS, CLINAC 2100 y 21 EXS/VARIAN).

En los capítulos 1, 2 y 3 de esta tesis doctoral se describe en detalle cada uno de los tratamientos realizados. El tratamiento de radioterapia aplicado a las pacientes ha sido adaptado al riesgo de recidiva que estas presentaban, de tal manera que las pacientes con riesgo bajo recibieron tratamiento con APBI (con braquiterapia o con radioterapia intraoperatoria), y las pacientes con riesgo intermedio o alto recibieron tratamiento con radioterapia hipofraccionada acelerada en todo el volumen mamario (RTEHA) con o sin *boost* según la cercanía a los márgenes quirúrgicos del lecho tumoral.

#### **IV.2.3. Sistema de cálculo estadístico**

Todos los análisis estadísticos se analizaron con el programa SPSS versión 20. La distribución de frecuencias de las variables continuas se hizo en base a la media y su desviación estándar, la mediana y el rango de dispersión de datos. La distribución de frecuencias de las variables discretas se hizo mediante porcentajes. La distribución normal de las variables continuas se exploró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución normal se realizaron mediante los test T de Student o ANOVA. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución no normal se realizó mediante test no paramétricos como el de Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney. Las diferencias de distribución entre variables discretas se realizaron mediante tablas de contingencia y test de chi-cuadrado. La supervivencia de la serie se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier, realizándose test de log-rank para evaluar diferencias de supervivencia por diferentes factores. Las variables de supervivencia se han calculado desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del evento a valorar (recaída local, recaída sistémica, etc).

### IV.3. RESULTADOS

Las tres cohortes de pacientes analizadas incluyen a 821 pacientes con cáncer de mama en estadio precoz tratadas con cirugía conservadora. La distribución de las pacientes en los distintos esquemas de tratamiento ha seguido una proporción 1:2:4, de tal manera que 118 pacientes recibieron RTEHA (20 fracciones 2,35 Gy fracción): 236 pacientes recibieron APBI (con braquiterapia 8 fracciones de 4Gy fracción o IORT fracción única de 20 Gy): 467 pacientes RTEHA + *boost* (intervencionista o con RTE-3D). Figura 1.

La mediana de seguimiento del total de pacientes es de 48,85 meses (intervalo de 3-199 meses) con una edad media al diagnóstico de  $59,85 \pm 11,70$  años, y una mediana de edad de 60,19 años (intervalo: 24-92 años) siendo el 74,9% de las pacientes postmenopáusicas.

Las lesiones se localizaron con mayor frecuencia en la mama izquierda (55,3%) y en el cuadrante súpero externo (37,3%).

Clínicamente los tumores han sido menores de 2 cm (82,9%), sólo en el 4,5% fue mayor de 3 cm y la axila ha sido clínicamente negativa (cN0) en el 94,6% de las pacientes. La distribución por el grado de diferenciación de Nottingham ha sido G1: 37,4%, G2: 39,7% y G3: 22,9%.

La mayoría de los tumores han sido carcinoma ductal infiltrante (83,1%), seguidos por el carcinoma ductal in situ (6,3%) y el carcinoma lobulillar infiltrante (5,2%). El 89% de las pacientes han sido estadios I o II. Sólo un 4,1% de las pacientes fueron estadio III.

El estudio axilar definitivo, tras el análisis patológico, ha sido negativo (pN0) en el 67,3% de las pacientes y en el 27,6% fue pN1. El 3,5% de las pacientes presentaba un estadio axilar pN2 o mayor (n=30 pacientes). Este estudio axilar se ha realizado en el 70% de las pacientes mediante biopsia selectiva de ganglio centinela, precisando linfadenectomía axilar el 16,7% de las pacientes, el 8,7% de las pacientes se realizaron ambas técnicas. En un 4,5% no se realizó estudio

anatomopatológico axilar dado que eran carcinomas ductales in situ de grado histológico 1 ó 2.

Las técnicas intervencionistas han sido utilizadas en el 48% de las pacientes frente al 52% de las pacientes que realizaron radioterapia externa exclusivamente.

Dentro de la serie global se diferencian tres tipos de tratamiento: aquellas pacientes que solo han precisado radioterapia en el lecho tumoral (APBI), aquellas tratadas con radioterapia hipofraccionada acelerada en todo el volumen mamario sin sobredosificación en el lecho (RTEnB) y, por último, aquellas que recibieron una sobreimpresión en el lecho (Boost).

En la tabla 2 se detallan las principales características clínicas y patológicas de los tres grupos de tratamiento.

La edad media al diagnóstico de las 236 pacientes tratadas con APBI fue 66 años (rango: 45-92), mientras que en las 118 pacientes tratadas con RTEnB fue 59 años (rango: 25-81) y en las 467 que recibieron *boost* fue 57 años (rango: 25-92). El carcinoma ductal infiltrante es la histopatología más frecuente en las tres cohortes, así como el estadio IA con tumores pT1 (< 2 cm) y con áreas ganglionares negativas pN0.

<b>Tabla 2</b> Características clínicas y anatomopatológicas de las pacientes incluidas en el estudio distribuidas por grupos de tratamiento. n (%)			
<b>Variable</b>	<b>APBI</b>	<b>RTEnB</b>	<b>Boost</b>
<b>Mama afectada</b>			
Derecha	102 (43,2)	40 (33,9)	225 (48,2)
Izquierda	134 (56,8)	78 (66,1)	242 (51,8)
<b>Tipo histológico</b>			
Carcinoma ductal infiltrante	195 (82,6)	101 (85,6)	386 (82,6)
Carcinoma lobulillar infiltrante	1 (0,4)	10 (8,5)	32 (6,8)
Carcinoma ductal in situ	19 (8)	3 (2,5)	30 (6,4)
Otros	21 (9)	4 (3,4)	19 (4,2)
<b>Tamaño tumoral (pT)</b>			
pTis	18 (7,6)	3 (2,5)	30 (6,4)
pT1	209 (88,6)	94 (79,7)	330 (70,7)
pT2	9 (3,8)	20 (16,9)	104 (22,3)
pT3	0	1 (0,8)	2 (0,4)
pT4	0	0	1 (0,2)
<b>Afectación axilar (pN)</b>			
pN0	226 (95,8)	60 (50,8)	267 (57,2)
pN1	4 (1,7)	47 (39,8)	176 (37,7)
pN2	0	9 (7,6)	13 (2,8)
pN3	0	1 (0,9)	7 (1,5)
pNx	6 (2,5)	1 (0,9)	4 (0,8)
<b>Grado histológico</b>			
Grado 1	64 (38,3)	34 (29)	134 (30)
Grado 2	88 (52,7)	42 (36)	188 (42,2)
Grado 3	15 (9)	41 (35)	124 (27,8)
<b>Estadio patológico</b>			
0	19 (8,1)	3 (2,5)	29 (6,2)
IA	202 (86,3)	51 (43,2)	211 (45,3)
IB	3 (1,3)	5 (4,2)	49 (10,5)
IIA	10 (4,3)	41 (34,7)	103 (22,1)
IIB	0	8 (6,8)	49 (10,5)
IIIA	0	9 (7,6)	18 (3,9)
IIIB	0	0	1 (0,2)
IIIC	0	1 (0,8)	6 (1,3)

*Nota: APBI: irradiación parcial acelerada RTEnB= Radioterapia externa no boost.*

La distribución del subtipo molecular luminal es la más frecuente, siendo mayor en el grupo de pacientes tratadas con APBI. Tabla 3.

<b>Tabla 3</b> Subtipo molecular por tipo de tratamiento. n (%) p=0,000			
	<b>APBI</b>	<b>RTEnB</b>	<b>Boost</b>
Luminal	230 (97,4)	101 (85,6)	401 (89,9)
No luminal	6 (2,6)	17 (14,4)	45 (10,1)

Abreviaturas: APBI: irradiación parcial acelerada; RTEnB: radioterapia externa sin boost

Con respecto a los márgenes quirúrgicos, factor crítico para la indicación de *boost* en el protocolo de nuestro Servicio, el 53,7% fueron mayores de 10 mm, el 38,7% entre 1 y 9,9 mm y el 7,3% menores o iguales a 1 mm. En la tabla 4 se describe la distribución de los márgenes quirúrgicos en los distintos tipos de tratamiento, donde destaca que la mayoría de las pacientes con márgenes < 10 mm realizaron tratamiento con *boost* en el lecho tumoral.

<b>Tabla 4</b> Descripción de los márgenes quirúrgicos según tipo de tratamiento. n(%)			
<b>Márgenes</b>	<b>APBI</b>	<b>RTEñB</b>	<b>Boost</b>
≤ 1mm	24 (10,2)	2 (1,7)	131 (28,2)
> 1 y ≤ 9,9mm	114 (48,5)	23 (19,5)	283 (61)
≥ 10mm	97(41,3)	93 (78,8)	50 (10,8)
Abreviaturas: APBI: irradiación parcial acelerada; RTEñB: radioterapia externa sin <i>boost</i>			

La distribución de las pacientes por riesgo de recaída según los criterios de la GEC-ESTRO y la ASTRO y por tipo de tratamiento administrado se detalla en las tablas 5a y 5b. La mayoría de las pacientes de bajo riesgo de la GEC-ESTRO (58,7%) o elegibles de la ASTRO (69,5%) se trataron con APBI mientras que la mayoría de las pacientes de riesgo intermedio (65,6%) o precaución (49,6%) y alto riesgo (70,8%) o inelegibles (75%) se trataron con *boost* en el lecho tumoral.

<b>Tabla 5a</b> Distribución de pacientes según riesgo GEC-ESTRO y tipo de tratamiento. n(%)			
<b>Riesgo GEC-ESTRO</b>	<b>APBI</b>	<b>RTEñB</b>	<b>Boost</b>
Bajo	148 (62,7)	27 (22,9)	77 (16,5)
Intermedio	48 (20,3)	39 (33)	166 (35,6)
Alto	40 (17)	52 (44,1)	223 (47,9)
Abreviaturas: APBI: irradiación parcial acelerada; RTEñB: radioterapia externa sin <i>boost</i>			

<b>Tabla 5b</b> Distribución de pacientes según riesgo ASTRO y tipo de tratamiento. n(%)			
<b>Riesgo ASTRO</b>	<b>APBI</b>	<b>RTEñB</b>	<b>Boost</b>
Elegibles	107 (45,3)	15 (12,7)	32 (6,8)
Precaución	104 (44,1)	26 (22)	128 (27,5)
Inelegibles	25 (10,6)	77 (65,3)	306 (65,7)
Abreviaturas: APBI: irradiación parcial acelerada; RTEñB: radioterapia externa sin <i>boost</i>			

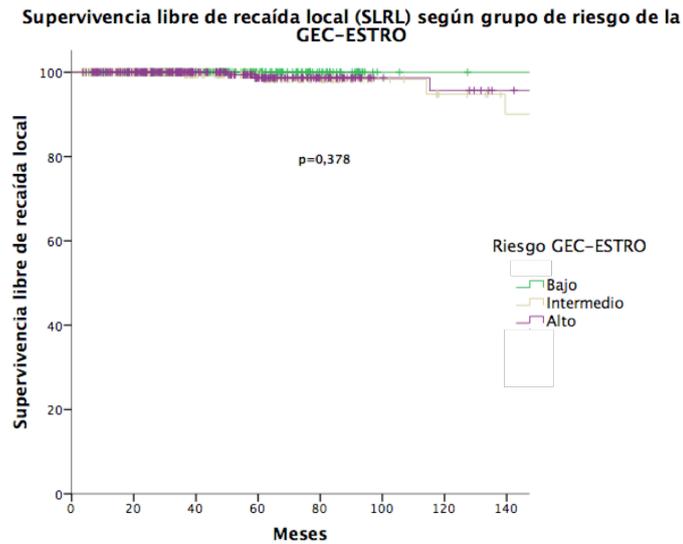
### **IV.3.1. Análisis de supervivencia**

En la serie global la supervivencia libre de recaída local actuarial a 5 y 10 años ha sido del 99,3±0,4% y 96,3±1,9% respectivamente y la causa específica a los 5 y 10 años del 97,9±0,6% y 95,8±1,6, tabla 6.

<b>Tabla 6</b> Análisis de supervivencias actuarial a los 5 y 10 años de la serie global (n=821) (%).		
<b>Supervivencia</b>	<b>5 años</b>	<b>10 años</b>
Libre de recaída local	99,3±0,4	96,3±1,9
Libre de recaída ganglionar	99,9±0,1	99,9±0,1
Libre de metástasis	97,4±0,7	96,6±0,9
Causa específica	97,9±0,6	95,8±1,6
Global	92,3±1	86,7±2,5

En la serie global, la supervivencia actuarial libre de recaída local a los 5 años de cada grupo de riesgo no presenta diferencias estadísticamente significativa cuando se comparan entre sí, tanto si clasificamos a las pacientes por la guía de riesgo de la GEC-ESTRO como si lo hacemos por la de la ASTRO. Tabla 7, figura 2.

<b>Tabla 7</b> Análisis de supervivencia libre de recaída local (SLRL) a los 5 por grupos de riesgo (n=821) (%).							
<b>GEC-ESTRO</b>				<b>ASTRO</b>			
<b>Bajo</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Alto</b>	<b>p</b>	<b>Elegible</b>	<b>Precaución</b>	<b>Inelegible</b>	<b>p</b>
100	99,3±0,7	98,7±0,9	0,378	100	99,2±0,8	99,1±0,7	0,708



**Figura 2:** Gráfica de supervivencia libre de recaída local de la serie global clasificadas por grupos de riesgo de la GEC-ESTRO.

Así como tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia actuarial libre de recaída local dentro de cada tipo de tratamiento si las clasificamos por grupo de riesgo. Tabla 8.

<b>Tabla 8</b>								
Análisis de supervivencia libre de recaída local actuarial a los 5 años según el tipo de tratamiento recibido y el riesgo de la GEC-ESTRO y ASTRO (%)								
Tipo tratamiento recibido	GEC-ESTRO				ASTRO			
	Bajo	Intermedio	Alto	p	Elegible	Precaución	Inelegible	p
APBI	100	100	100	-	100	100	100	-
RTE <sub>n</sub> B	100	97,3±2,7	97,6±2,4	0,704	100	95±4,9	98,6±1,3	0,568
Boost	100	100	98,9±1,1	0,579	100	100	99,2±0,8	0,885

Abreviaturas: APBI: irradiación parcial acelerada; RTE<sub>n</sub>B: radioterapia externa sin *boost*

### **IV.3.2. Análisis de la toxicidad**

La tolerancia al tratamiento, tanto en su forma intervencionista como no intervencionista ha sido excelente. La toxicidad aguda se presentó en el 81,5% de

las pacientes, siendo G1 en el 54,6% de las ocasiones. La toxicidad crónica se ha desarrollado en el 51,7% de los casos, siendo G1 en el 83,8% de las pacientes. La induración crónica G1 (39%) y la hiperpigmentación G1 (22,5%) fueron las toxicidades crónicas más frecuentes.

La diferencia en el grado de toxicidad aguda presentado ha sido estadísticamente significativo ( $p=0,000$ ) entre los tres grupos de tratamiento, siendo más frecuente la toxicidad G2-3 en las pacientes que recibieron RTE en todo el volumen mamario tanto las que llevaron *boost* como en las que no lo hicieron. De igual manera ha ocurrido con la induración y con la hiperpigmentación crónicas, donde el grado 2-3 de estas toxicidades es más frecuente en el grupo que ha recibido *boost* en el lecho tumoral ( $p=0,000$ ). No hay diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y la presencia de telangiectasias crónicas ( $p=0,824$ ). Tabla 8.

<b>Tabla 8</b>				
Descripción de la toxicidad aguda y crónica en las pacientes según el tipo de tratamiento recibido.				
Tipo de tratamiento	APBI	RTE <sub>nB</sub>	Boost	p
<b>Toxicidad Aguda</b>				
G2-3	17 (7,9%)	39 (33,1%)	186 (41,4%)	0,000
<b>Toxicidad Crónica</b>				
Global G2-3	13 (5,5%)	13 (11%)	120 (25,7%)	0,000
Induración G2-3	12 (5,9%)	7 (6,1%)	64 (15,6%)	0,000
Hiperpigmentación G2	0	7 (6,1%)	75 (18,3%)	0,000
Telangiectasias G2	1 (0,5%)	1 (0,9%)	4 (1%)	0,824
Abreviaturas: APBI: irradiación parcial acelerada; RTE <sub>nB</sub> : radioterapia externa sin <i>boost</i>				

## IV.4. DISCUSIÓN

En los últimos años, se han diversificado mucho las opciones terapéuticas con radioterapia en el cáncer de mama tras cirugía conservadora. La intención principal ha sido intentar acortar el tiempo de tratamiento de las pacientes manteniendo el control de la enfermedad y la buena tolerancia al mismo. Dentro de este contexto se han publicado numerosos estudios que comparan los esquemas hipofraccionados acelerados con radioterapia externa sobre la mama

con la radioterapia externa estándar. De manera similar ha ocurrido con la irradiación parcial frente a la radioterapia externa a fraccionamiento estándar, si bien en los últimos estudios fase III, la mayoría de las pacientes tratadas en el brazo de radioterapia externa recibieron una sobreimpresión (*boost*) en el lecho tumoral. Tanto en el estudio ELIOT (70), que compara radioterapia intraoperatoria con electrones con WBI estándar, como en el estudio fase III de la GEC-ESTRO (63) utilizando braquiterapia intersticial multicatéter, el 100% de las pacientes del brazo de radioterapia externa recibieron sobreimpresión del lecho tumoral. En el TARGIT A (73) el 47% de las pacientes del brazo de radioterapia externa recibieron un *boost* en el lecho tumoral. La radioterapia con *boost* en el lecho tumoral se ha convertido en el estándar de la irradiación del cáncer de mama tras tratamiento conservador ya que consigue mejores resultados en control local con una toxicidad aceptable (45).

En el análisis de nuestra serie, se han comparado tres tipos de tratamiento radioterápico sobre pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que han realizado cirugía conservadora como primer tratamiento. Los tratamientos se han adaptado según la extensión del volumen irradiado (APBI o WBI) y dosis del lecho tumoral (*boost* o no *boost*). Los grupos de tratamiento que se han analizado son el grupo que recibe tratamiento con irradiación parcial (APBI), el que recibe radioterapia externa en todo el volumen mamario sin *boost* (RTEnB) y el que recibe radioterapia externa en todo el volumen mamario con *boost* (Boost).

La edad de las pacientes es considerada un factor importante a considerar en el riesgo de recidiva de las pacientes con cáncer de mama, siendo las más jóvenes las que presentan un peor pronóstico. En nuestra serie, se observa como las pacientes que reciben tratamiento con APBI son las que presentan una media de edad al diagnóstico mayor, 66 años, mientras que en las pacientes tratadas con RTEnB esta media ha sido de 59 años y en las pacientes que recibieron *boost* de 57 años. Las pacientes más jóvenes han sido las que han recibido un tratamiento más intenso, con irradiación de todo el volumen mamario y sobreimpresión en el lecho tumoral.

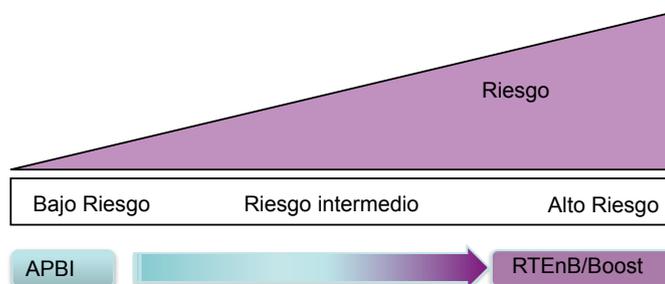
El carcinoma ductal infiltrante es la histopatología más frecuente en las tres cohortes.

En la serie global, el 11,7% de las pacientes (n=96) presentaron tumores clínicamente mayores de 2 cm (cT2) y sólo el 5,3% (n=44) de ellas presentaron axila clínicamente positiva. Estas pacientes podrían haberse considerado subsidiarias de tratamiento sistémico primario pero debido a sus condiciones individuales (comorbilidades que impedían el tratamiento con quimioterapia, posibilidad de conservar la mama con buenos resultados cosméticos aunque el tamaño tumoral fuera grande, etc) el tratamiento inicial fue la cirugía conservadora.

Tras la cirugía, el 83,3% de las pacientes presentaron tumores menores de 2 cm (pT1), destacando un 4,5% de las pacientes que presentaron tumores mayores de 3 cm. Se trata de tres pacientes que fueron pT3 (aunque clínicamente eran cT2) y que se trataron con radioterapia externa en todo el volumen mamario, dos de ellas recibieron *boost* (no intervencionista) en el lecho tumoral y en las tres se irradiaron las áreas ganglionares. La paciente que no recibió *boost* desarrolló una recidiva sistémica a los 17 meses. El resto permanecen libres de enfermedad en el momento del análisis. Hay una paciente con un tumor pT4 que fue diagnosticada en el año 2000, y dado que clínicamente era un cT2 cN0 M0, se decidió realizar cirugía primaria y se diagnosticó infiltración de la piel tras el estudio anatomopatológico completo. Se administró tratamiento radioterápico externo sobre áreas ganglionares y volumen mamario con *boost* con braquiterapia. La paciente permanece viva sin enfermedad en el momento del análisis.

El 68,3% de las pacientes de la serie presentaron un estudio axilar negativo, pN0. El 22,2% y el 76,3% de las pacientes que presentaron el estudio axilar positivo, pN+, fueron tratadas con RTEnB y con Boost respectivamente, siendo la diferencia entre los tres tipos de tratamiento estadísticamente significativa (p=0,000). La invasión linfovascular y el CDIS extenso también se presenta con más frecuencia en el grupo de RTEnB y en el grupo de Boost con una diferencia estadísticamente significativa, p=0,000 y p=0,021, respectivamente.

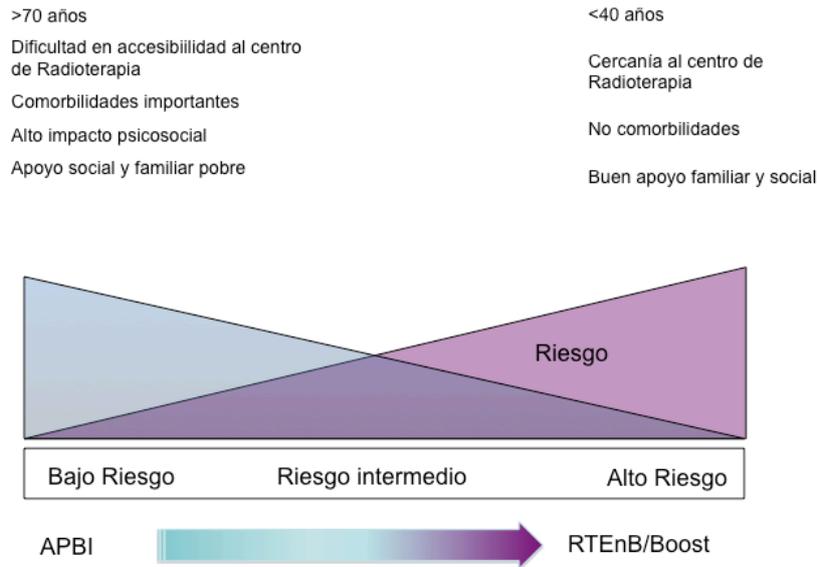
De esta manera, los tratamientos se han adaptado al riesgo de recidiva de las pacientes en un intento de conseguir el mejor control local de la enfermedad. Figura 3.



**Figura 3.** Adaptación del tratamiento con radioterapia al riesgo de recidiva local.

El 11,7% de las pacientes con axila positiva (pN+) no recibieron radioterapia ganglionar (n=30), de hecho, el 1,7% de las pacientes tratadas con APBI presentaban estudio ganglionar positivo, pN+. El motivo del incumplimiento del protocolo de tratamiento del Servicio ha sido la individualización del tratamiento a las necesidades personales de cada paciente (dificultad en la movilización de miembros superiores, pacientes frágiles, riesgos de recidiva intermedios con dificultad en la accesibilidad al centro de radioterapia, etc.). En este mismo sentido se observa que el 8,1% de las pacientes con ILV y el 5,5% de las pacientes con componente de CDIS extenso se han tratado con APBI. Así el tratamiento con radioterapia no solo se ha adaptado al riesgo de recidiva local sino que también se ha adaptado a las necesidades individuales de las pacientes. Figura 4.

El tamaño del lecho tumoral puede suponer una condición limitante para la realización de las técnicas intervencionistas, tanto braquiterapia intersticial multicatóter como radioterapia intraoperatoria. De esta forma, en tumores mayores de 3,5 cm, son muy complejas desde el punto de vista técnico con dificultad para realizar una irradiación correcta y segura del lecho.



**Figura 4.** Inclusión de las necesidades individuales y personales de las pacientes al riesgo de recidiva local en la selección del tratamiento con radioterapia.

Por ello, en nuestra serie el tamaño tumoral es diferente entre las pacientes que han realizado tratamientos intervencionistas (63,8% con un tamaño tumoral  $\geq 2$  cm) frente a las que no lo han hecho (36,2% con un tamaño tumoral  $\geq 2$  cm), de manera estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ).

El tamaño tumoral es estadísticamente diferente ( $p=0,000$ ) entre los distintos tratamientos, siendo en la APBI donde se encuentran los tumores de menor tamaño ( $\leq 2$ cm) con más frecuencia.

La supervivencia actuarial libre de recaída local de nuestra serie global ha sido del  $99,3 \pm 0,4\%$  a los 5 años y del  $96,3 \pm 1,9\%$  a los 10 años, lo que es similar a los resultados publicados por el grupo de la GEC-ESTRO (63) que oscilan entre el 99,1% y el 98,6% a los 5 años, en los grupos de RTE y APBI respectivamente. Los resultados publicados por Polgár C (139) en relación con la braquiterapia intersticial como *boost*, la supervivencia libre de recaída local fue del 96,5% a los 5 años y en los publicados por Queró (196) fue del 92,6% a los 10 años. Finalmente, en el estudio TARGIT A (73), seleccionando aquellas pacientes tratadas durante la primera tumorectomía (*prepathology*), la supervivencia libre de recaída local a los 5 años fue del 97,9% y del 98,9% en los grupos de APBI y de

RTE respectivamente, mientras que en el estudio ELIOT (70) fue del 95,6% y de 99,6% en los grupos de APBI y de RTE respectivamente. No hay diferencias estadísticas significativas en la supervivencia actuarial libre de recaída local a los 5 años entre los tres grupos de riesgo de recidiva tanto si la clasificación utilizada es la de la GEC-ESTRO ( $p=0,378$ ) o es la de la ASTRO ( $p=0,708$ ). Así como tampoco hay diferencias estadísticamente significativas dentro de cada grupo de tratamiento si las clasificamos por grupo de riesgo. Por lo tanto, podemos considerar que los criterios de selección de nuestro protocolo para incluir a las pacientes en uno u otro tratamiento, aunque diferente en algunos puntos con las guías de la GEC-ESTRO y de la ASTRO han sido los adecuados, porque han permitido tratar a las pacientes obteniendo la misma supervivencia local a los 5 años, independientemente del riesgo de la GEC-ESTRO o ASTRO.

La supervivencia libre de recaída local a los 5 años en el grupo de pacientes tratadas con técnicas intervencionistas ha sido del  $99,3 \pm 0,7\%$  y del grupo de pacientes tratadas con medidas no intervencionistas del  $99,3 \pm 0,5\%$ , no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos subgrupos ( $p=0,65$ ). No existiendo diferencias significativas según el riesgo de recaída local o elegibilidad para APBI de la GEC-ESTRO y de la ASTRO.

En el análisis de mortalidad de la serie global, 12 pacientes han fallecido por cáncer de mama (2 pacientes del grupo APBI, 1 de RTE<sub>n</sub>B, 9 Boost). Un total de 26 pacientes fallecieron por otras causas: Una paciente por fallo renal (RTE<sub>n</sub>B), 6 pacientes por otros tumores (1 paciente del grupo APBI, 5 de Boost), 4 pacientes por causas cardiológicas (1 paciente del grupo APBI, 1 de RTE<sub>n</sub>B y 2 de Boost), 4 pacientes por enfermedades infecciosas (1 paciente del grupo APBI, 1 de RTE<sub>n</sub>B y 2 de Boost), 3 pacientes por accidentes (3 pacientes del grupo Boost), un paciente por causa respiratoria (APBI), 5 pacientes por accidentes cerebrovasculares (3 pacientes del grupo APBI, 1 de Boost y 1 de RTE<sub>n</sub>B), un paciente por una descompensación diabética (APBI) y, finalmente, un paciente por oclusión intestinal de causa no tumoral (Boost). Las 4 pacientes fallecidas por causa cardiológica presentaban patología cardiológica previa al tratamiento radioterápico.

La tolerancia a las distintas opciones terapéuticas con radioterapia ha sido muy buena, solo se ha presentado toxicidad crónica grado 3 en un 0,6 % de las pacientes. La toxicidad aguda y crónica G1 es la más frecuente 54,6% y 83,8% respectivamente. La toxicidad crónica que se presenta con más frecuencia es la hiperpigmentación G1 (22,5%) y la induración G1 (39%). Entre los distintos tratamientos administrados la realización de RTE sobre el volumen mamario (RTE<sub>n</sub>B y Boost) aumenta la toxicidad aguda G2-3, siendo estadísticamente significativa esta diferencia ( $p=0,000$ ). Por otro lado la hiperpigmentación crónica G2 y la induración G2-3 se presentan con mayor frecuencia en el grupo Boost ( $p=0,000$ ). La diferencia en la presentación de las telangiectasias crónicas no tiene significación estadística entre los distintos grupos de tratamiento ( $p=0,824$ ). Sin embargo, el 18,1% de las pacientes que recibieron el con técnicas intervencionistas desarrollaron telangiectasias crónicas G1-2 frente al 6,8% de las pacientes que lo recibieron con radioterapia externa ( $p<0,0001$ ).



# *Conclusiones*



## CONCLUSIONES

1. La braquiterapia intersticial multicatéter HDR, empleada como técnica de irradiación del lecho tumoral en el cáncer de mama tras cirugía conservadora, ha demostrado ser eficaz en cuanto al control local de la enfermedad con una toxicidad aguda y crónica aceptables. Los criterios de selección empleados para determinar si las pacientes eran candidatas a irradiación parcial o a sobreimpresión del lecho tumoral, han resultado adecuados, con tasas de control local y toxicidades comparables a los estudios randomizados previamente publicados.
2. El tratamiento del lecho tumoral con IORT en cáncer de mama tras cirugía conservadora es una técnica factible y fiable, con resultados clínicos preliminares similares a los obtenidos con otras técnicas de irradiación del lecho tumoral. La adaptación del tratamiento con IORT al riesgo de recidiva y a las características personales de las pacientes, ha demostrado ser adecuada, con resultados preliminares en relación al control local, toxicidad aguda y resultado cosmético aceptables. Es preciso un mayor seguimiento para confirmar dichos resultados.
3. Las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales tratadas con cirugía conservadora y radioterapia mediante esquemas hipofraccionados acelerados, obtienen tasas de supervivencia excelentes, manteniendo unos niveles de toxicidad aguda y crónica muy bajos. Resulta lógico suponer que el acortamiento del tiempo de tratamiento conlleva una mejora en la calidad de vida de las pacientes y una reducción del coste económico del tratamiento.
4. En los Servicios de Oncología Radioterápica, la posibilidad de ofrecer a las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales tras cirugía conservadora una modalidad de tratamiento radioterápico adaptada a su voluntad y a sus necesidades personales parece muy conveniente.

Los excelentes resultados en términos de supervivencia y toxicidad de las diferentes modalidades de tratamiento radioterápico empleadas en nuestro Centro apoyan la posibilidad de adaptarse no solo a las características del tumor sino también a las necesidades de las pacientes. De esta manera se puede evitar la irradiación de todo el volumen mamario y realizar irradiación parcial en condiciones concretas.

# *Referencias*



## REFERENCIAS

1. Organization WH. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
4. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology*. 2008 Aug;9(8):730-56.
5. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):977-1010.
6. Galceran J, Ameijide, A., Carulla, M., Mateos, A., Quirós, JR., Alemán, A., Rojas, D., Torrella, A. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Madrid: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2014.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
8. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45.
9. Consensus conference. Treatment of early stage breast cancer. National Institutes of Health. *Conn Med*. 1991 Feb;55(2):101-7.
10. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991 Jan 16;265(3):391-5.
11. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1989 Mar 30;320(13):822-8.
12. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1995 Nov 30;333(22):1456-61.
13. 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. *The New England journal of medicine*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
14. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the*

- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1989 Mar;14(3):177-84.
15. Arriagada R, Le MG, Guinebretiere JM, Dunant A, Rochard F, Tursz T. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003 Nov;14(11):1617-22.
  16. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *European journal of cancer*. 1990;26(6):668-70.
  17. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
  18. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer*. 1992;28A(4-5):801-5.
  19. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jul 19;92(14):1143-50.
  20. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992(11):19-25.
  21. Blichert-Toft M, Christiansen P, Mouridsen HT. Danish Breast Cancer Cooperative Group--DBCG: History, organization, and status of scientific achievements at 30-year anniversary. *Acta Oncol*. 2008;47(4):497-505.
  22. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995 Apr 6;332(14):907-11.
  23. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The New England journal of medicine*. 1995 Nov 30;333(22):1444-55.
  24. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am*. 1997 Jan-Feb;3(1):6-12.
  25. Blichert-Toft M, Nielsen M, Durrant M, Moller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta oncologica*. 2008;47(4):672-81.
  26. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992 May 6;84(9):683-9.
  27. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary

- dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996 Nov 20;88(22):1659-64.
28. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet*. 1996 Sep 14;348(9029):708-13.
29. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1994 May 4;86(9):717-22.
30. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol*. 2001 Jul;12(7):997-1003.
31. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer*. 2001 Jan;84(2):164-9.
32. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 20;355(9217):1757-70.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, 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 Nov 12;378(9804):1707-16.
34. 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 Dec 17;366(9503):2087-106.
35. Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W. Breast radiotherapy: considerations in older patients. *Clinical oncology*. 2009 Mar;21(2):111-7.
36. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Oct 15;20(20):4141-9.
37. Fyles AW, McCreedy 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. *The New England journal of medicine*. 2004 Sep 2;351(10):963-70.
38. Potter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Jun 1;68(2):334-40.
39. Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M, Liersch T, Dunst J, Guski H, et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *European journal of cancer*. 2010 Jan;46(1):95-101.

40. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 May 10;25(14):1824-31.
41. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
42. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiét JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 Mar;15(3):963-8.
43. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacs-Nagy Z, Mangel LC, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2002 Nov;178(11):615-23.
44. 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. *The New England journal of medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1378-87.
45. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Jan;16(1):47-56.
46. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Aug 1;25(22):3259-65.
47. Recht A, Silver B, Schnitt S, Connolly J, Hellman S, Harris JR. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1985 Jul;11(7):1271-6.
48. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1988 Aug;15(2):255-61.
49. Veronesi U, Del Vecchio M, Greco M, Luini A, Muscolino G, Rasponi A, et al. Conservative treatment for breast cancer of limited extent. Results of a randomized trial. *Israel journal of medical sciences*. 1981 Sep-Oct;17(9-10):928-31.
50. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World journal of surgery*. 1994 Jan-Feb;18(1):63-9.
51. Dirbas FM, Francescatti DS. *Breast Cancer. A new era in management*. First ed. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer Science+Business Media New York; 2014.

52. Lanni T, Keisch M, Shah C, Wobb J, Kestin L, Vicini F. A cost comparison analysis of adjuvant radiation therapy techniques after breast-conserving surgery. *The breast journal*. 2013 Mar-Apr;19(2):162-7.
53. Akhtari M, Teh BS. Accelerated partial breast irradiation: advances and controversies. *Chin J Cancer*. 2016;35(1):31.
54. Hershman DL, Buono D, McBride RB, Tsai WY, Joseph KA, Grann VR, et al. Surgeon characteristics and receipt of adjuvant radiotherapy in women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Feb 6;100(3):199-206.
55. Pawlik TM, Buchholz TA, Kuerer HM. The biologic rationale for and emerging role of accelerated partial breast irradiation for breast cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004 Sep;199(3):479-92.
56. Voti L, Richardson LC, Reis I, Fleming LE, Mackinnon J, Coebergh JW. The effect of race/ethnicity and insurance in the administration of standard therapy for local breast cancer in Florida. *Breast cancer research and treatment*. 2006 Jan;95(1):89-95.
57. Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC, Amir-Fazli A, Key CR. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Feb 2;92(3):269-71.
58. Nattinger AB, Kneusel RT, Hoffmann RG, Gilligan MA. Relationship of distance from a radiotherapy facility and initial breast cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001 Sep 5;93(17):1344-6.
59. Fentiman IS, Poole C, Tong D, Winter PJ, Gregory WM, Mayles HM, et al. Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *European journal of cancer*. 1996 Apr;32A(4):608-11.
60. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clinical oncology*. 1993;5(5):278-83.
61. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, Hawkins K, Cohen D, Stead M, et al. A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clinical oncology*. 2005 Dec;17(8):618-22.
62. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Dec;14(13):1269-77.
63. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, 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 randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Jan 16;387(10015):229-38.
64. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European journal of cancer*. 2015 Mar;51(4):451-63.
65. Rodriguez 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013 Dec 1;87(5):1051-7.

66. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Nov 10;31(32):4038-45.

67. Julian TB, Constantino, J.P., Vicini, F.A., y cols. Early toxicity results with 3D conformal external beam (CEBT) from the NSABP B39/RTOG 0413 accelerated partial breast irradiation (APBI) trial. Chicago Presented at the 2011 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting.

68. Polgar C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kasler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013 Aug;108(2):197-202.

69. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The breast journal*. 2010 May-Jun;16(3):245-51.

70. Orecchia R CM, Lazzari R, Garibaldi C, Leonardi MC, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early stage breast cancer. *Breast*. 2003;12(6):483-90.

71. Polgar C, Fodor J, Major T, Nemeth G, Lovey K, Orosz Z, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Nov 1;69(3):694-702.

72. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):91-102.

73. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):603-13.

74. Ye XP, Bao S, Guo LY, Wang XH, Ma YP, Zhang W, et al. Accelerated partial breast irradiation for breast cancer: a meta-analysis. *Translational oncology*. 2013 Dec 1;6(6):619-27.

75. Kong L, Cheng J, Ding X, Li B, Zhang J, Li H, et al. Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: a meta-analysis of published comparative studies. *The breast journal*. 2014 Mar-Apr;20(2):116-24.

76. Marta GN, Macedo CR, Carvalho HA, 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015 Jan;114(1):42-9.

77. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the

American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Journal of the American College of Surgeons*. 2009 Aug;209(2):269-77.

78. Vicini FA, Chen PY, Fraile M, Gustafson GS, Edmundson GK, Jaffray DA, et al. Low-dose-rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: preliminary results of a pilot trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997 May 1;38(2):301-10.

79. King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiang XZ. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer. *American journal of surgery*. 2000 Oct;180(4):299-304.

80. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World journal of surgery*. 1994 Jan-Feb;18(1):70-5.

81. Sanghani M, Wazer DE. Patient selection for NSABP B-39/RTOG 0413: have we posed the right questions in the right way? *Brachytherapy*. 2007 Apr-Jun;6(2):119-22.

82. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010 Mar;94(3):264-73.

83. Polgar C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacsi-Nagy Z, et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial. *J Surg Oncol*. 2002 Jul;80(3):121-8; discussion 9.

84. Polgar C, Major T, Fodor J, Nemeth G, Orosz Z, Sulyok Z, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004 Nov 15;60(4):1173-81.

85. Polgar C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. *Seminars in radiation oncology*. 2005 Apr;15(2):116-22.

86. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, Kestin L, Chen P, Benitez P, et al. Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009 Jun 1;74(2):447-52.

87. Patel RR, Christensen ME, Hodge CW, Adkison JB, Das RK. Clinical outcome analysis in "high-risk" versus "low-risk" patients eligible for national surgical adjuvant breast and bowel B-39/radiation therapy oncology group 0413 trial: five-year results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008 Mar 15;70(4):970-3.

88. Arthur DW, Koo D, Zwicker RD, Tong S, Bear HD, Kaplan BJ, et al. Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003 Jul 1;56(3):681-9.

89. Johansson B, Karlsson L, Liljegren G, Hardell L, Persliden J. Pulsed dose rate brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery of T1-T2 breast cancer: first long time results from a clinical study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009 Jan;90(1):30-5.
90. Horst KC, Fero KE, Ikeda DM, Daniel BL, Dirbas FM. Defining an optimal role for breast magnetic resonance imaging when evaluating patients otherwise eligible for accelerated partial breast irradiation. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013 Aug;108(2):220-5.
91. Horst KC, Ikeda DM, Fero KE, Daniel BL, Goffinet DR, Dirbas FM. Breast magnetic resonance imaging alters patient selection for accelerated partial breast irradiation. *American journal of clinical oncology*. 2014 Jun;37(3):248-54.
92. Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, Pavic D, Lian J, Livasy CA, et al. Local control following single-dose intraoperative radiotherapy prior to surgical excision of early-stage breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2011 Apr;18(4):939-45.
93. Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1996 Jun;39(3):223-7.
94. Perera F, Yu E, Engel J, Holliday R, Scott L, Chisela F, et al. Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six years' minimum follow-up. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003 Dec 1;57(5):1239-46.
95. Gomez-Iturriaga A, Pina L, Cambeiro M, Martinez-Regueira F, Aramendia JM, Fernandez-Hidalgo O, et al. Early breast cancer treated with conservative surgery, adjuvant chemotherapy, and delayed accelerated partial breast irradiation with high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2008 Oct-Dec;7(4):310-5.
96. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014 Mar 1;88(3):553-64.
97. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2212-20.
98. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1994 Sep 15;74(6):1746-51.
99. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *American journal of surgery*. 2002 Nov;184(5):383-93.
100. Beal K, McCormick B. Consensus statement: APBI from ASTRO (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:987-1001). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010 Feb 1;76(2):638; author reply -9.

101. Poti Z, Nemeskeri C, Fekeshazy A, Safrany G, Bajzik G, Nagy ZP, et al. Partial breast irradiation with interstitial 60CO brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity. Evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004 Mar 15;58(4):1022-33.
102. Goyal S, Vicini F, Beitsch PD, Kuerer H, Keisch M, Motwani S, et al. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and accelerated partial breast irradiation: comparison of the Mammosite registry trial with intergroup study E5194. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1149-55.
103. Jeruss JS, Kuerer HM, Beitsch PD, Vicini FA, Keisch M. Update on DCIS outcomes from the American Society of Breast Surgeons accelerated partial breast irradiation registry trial. *Annals of surgical oncology*. 2011 Jan;18(1):65-71.
104. Krishnan L, Jewell WR, Tawfik OW, Krishnan EC. Breast conservation therapy with tumor bed irradiation alone in a selected group of patients with stage I breast cancer. *The breast journal*. 2001 Mar-Apr;7(2):91-6.
105. Ott OJ, Hildebrandt G, Potter R, Hammer J, Lotter M, Resch A, et al. Accelerated partial breast irradiation with multi-catheter brachytherapy: Local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German-Austrian multi-centre trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007 Mar;82(3):281-6.
106. Strnad V, Hildebrandt G, Potter R, Hammer J, Hindemith M, Resch A, et al. Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 May 1;80(1):17-24.
107. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol*. 1994 Aug;11(3):193-8.
108. Vicini F, Beitsch PD, Quiet CA, Keleher AJ, Garcia D, Snider HC, Jr., et al. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer*. 2008 Feb 15;112(4):758-66.
109. Wazer DE, Kramer B, Schmid C, Ruthazer R, Ulin K, Schmidt-Ullrich R. Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997 Sep 1;39(2):381-93.
110. Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991 Jul;21(2):269-77.
111. Eberlein TJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Recht A, Osteen RT, Harris JR. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. The influence of tumor size. *Arch Surg*. 1990 Jun;125(6):771-5; discussion 5-7.
112. Krishnan L, Jewell WR, Krishnan EC, Cherian R, Lin F. Breast cancer with extensive intraductal component: treatment with immediate interstitial boost irradiation. *Radiology*. 1992 Apr;183(1):273-6.

113. Fodor J, Major T, Polgar C, Toth J, Nemeth G. The impact of radiotherapy on the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast conserving therapy. *Neoplasma*. 2000;47(3):181-6.
114. Polgar C, Fodor J, Major T, Orosz Z, Nemeth G. The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer. *Pathology oncology research : POR*. 2001;7(4):241-50.
115. Miyamoto DT, Harris JR. Molecular predictors of local tumor control in early-stage breast cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2011 Jan;21(1):35-42.
116. Sundquist M, Thorstenson S, Klintenberg C, Brudin L, Nordenskjold B. Indicators of loco-regional recurrence in breast cancer. The South East Swedish Breast Cancer Group. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Jun;26(4):357-62.
117. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, Opeitum A, Stitt L. Long-term follow-up of axillary node-positive breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen alone: patterns of recurrence. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998 Aug 1;42(1):117-23.
118. Haffty BG. Molecular and genetic markers in the local-regional management of breast cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2002 Oct;12(4):329-40.
119. Fowble B. Ipsilateral breast tumor recurrence following breast-conserving surgery for early-stage invasive cancer. *Acta oncologica*. 1999;38 Suppl 13:9-17.
120. Demirci S, Broadwater G, Marks LB, Clough R, Prosnitz LR. Breast conservation therapy: the influence of molecular subtype and margins. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 Jul 1;83(3):814-20.
121. Nguyen B, Cusumano PG, Deck K, Kerlin D, Garcia AA, Barone JL, et al. Comparison of molecular subtyping with BluePrint, MammaPrint, and TargetPrint to local clinical subtyping in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*. 2012 Oct;19(10):3257-63.
122. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994 Apr;12(4):653-60.
123. Polgar C, Major T, Fodor J, Sulyok Z, Somogyi A, Lovey K, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010 Mar;94(3):274-9.
124. Vicini FA, Antonucci JV, Wallace M, Gilbert S, Goldstein NS, Kestin L, et al. Long-term efficacy and patterns of failure after accelerated partial breast irradiation: a molecular assay-based clonality evaluation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Jun 1;68(2):341-6.
125. Samuel LM, Dewar, J.A., Preece, P.E. y cols. . A pilot study of radical radiotherapy using a perioperative implant following wide local excision for carcinoma of the breast. *Breast*. 1999;8:95-7.
126. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, Stolier A, Scroggins T, Walker A, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *American journal of surgery*. 2007 Oct;194(4):456-62.
127. Niehoff P, Polgar C, Ostertag H, Major T, Sulyok Z, Kimmig B, et al. Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: results from an international phase II trial. *Radiotherapy and*

oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2006 Jun;79(3):316-20.

128. Rijdenrs A. Photon Sources For Brachytherapy. In: Lemoigne Y, Caner A, editors. Radiotherapy and Brachytherapy. Dordrecht, The Netherlands: Springer

NATO Public Diplomacy Division; 2009. p. 184-239.

129. Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res.* 2009 Jan 15;69(2):383-92.

130. Pierquin B, Dutreix A, Chassagne D, Wambersie A, Paine C. [Dosimetry in curietherapy (Paris system): studies on 2 parallel radioactive lines]. *Minerva Med.* 1967 Dec 12;58(99):4523-5.

131. ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report 38. 1985;Washington: International Commission on Radiation Units and measurements.

132. Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD. Intracavitary radiation therapy of cancer of the uterine cervix by remote afterloading with cycling sources. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine.* 1966 Jan;96(1):45-51.

133. ICRU. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. . ICRU Report 58. 1997;Bethesda: International Commission on Radiation Units and measurements.

134. Stitt JA, Thomadsen BR. Innovations and advances in brachytherapy. *Seminars in oncology.* 1997 Dec;24(6):696-706.

135. King TA, Hayes DH, Cederbom GJ, Champaign JL, Smetherman DH, Farr GH, et al. Biopsy technique has no impact on local recurrence after breast-conserving therapy. *The breast journal.* 2001 Jan-Feb;7(1):19-24.

136. Nag S. High dose rate brachytherapy: A textbook. Armonk, Nueva York: Futura Publishing Company, Inc; 1994.

137. Gerbaulet AP. Quel avenir pour la curietherapie. *Cancer Radiotherapy.* 1999;3 (suppl.1):19-29.

138. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Liemberg E, . The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Belgium: ESTRO; 2002.

139. Polgar C, Janvary L, Major T, Somogyi A, Takacsi-Nagy Z, Frohlich G, et al. The role of high-dose-rate brachytherapy boost in breast-conserving therapy: Long-term results of the Hungarian National Institute of Oncology. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology.* 2010;15(1):1-7.

140. Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun;35(6):578-82.

141. Van Liemberg E, Mazon, J.J. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Gerbaulet A PR, Mazon J-J, Meertens H, Van Limbergen E. , editor. Lovaina. Bélgica.: ACCO; 2002.

142. White J, Winter K, Kuske RR, Bolton JS, Arthur DW, Scroggins T, et al. Long-Term Cancer Outcomes From Study NRG Oncology/RTOG 9517: A Phase 2 Study of Accelerated Partial Breast Irradiation With Multicatheter Brachytherapy After Lumpectomy for Early-Stage Breast Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2016 Aug 1;95(5):1460-5.

143. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009 Jan;90(1):1-13.
144. Keisch M, Vicini F, Kuske RR, Hebert M, White J, Quiet C, et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003 Feb 1;55(2):289-93.
145. BlueCross BlueShield A. Accelerated partial breast irradiation as sole radiotherapy after breast-conserving surgery for early stage breast cancer. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ*. 2007 Aug;22(4):1-4.
146. Shah C, Badiyan S, Ben Wilkinson J, Vicini F, Beitsch P, Keisch M, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite((R)) breast brachytherapy registry trial. *Annals of surgical oncology*. 2013 Oct;20(10):3279-85.
147. Vicini F, Beitsch P, Quiet C, Gittleman M, Zannis V, Fine R, et al. Five-year analysis of treatment efficacy and cosmesis by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 Mar 1;79(3):808-17.
148. Chen S, Dickler A, Kirk M, Shah A, Jokich P, Solmos G, et al. Patterns of failure after MammoSite brachytherapy partial breast irradiation: a detailed analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Sep 1;69(1):25-31.
149. Khan AJ, Arthur D, Vicini F, Beitsch P, Kuerer H, Goyal S, et al. Six-year analysis of treatment-related toxicities in patients treated with accelerated partial breast irradiation on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy registry trial. *Annals of surgical oncology*. 2012 May;19(5):1477-83.
150. Belkacemi Y, Chauvet MP, Giard S, Villette S, Lacornerie T, Bonodeau F, et al. Partial breast irradiation as sole therapy for low risk breast carcinoma: early toxicity, cosmesis and quality of life results of a MammoSite brachytherapy phase II study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009 Jan;90(1):23-9.
151. Dickler A, Patel RR, Wazer D. Breast brachytherapy devices. *Expert Rev Med Devices*. 2009 May;6(3):325-33.
152. Akhtari M, Pino R, Scarboro SB, Bass BL, Miltenburg DM, Butler EB, et al. Dosimetric considerations and early clinical experience of accelerated partial breast irradiation using multi-lumen applicators in the setting of breast augmentation. *J Contemp Brachytherapy*. 2015 Dec;7(6):423-9.
153. Israel PZ, Robbins A, Shroff P, Brown S, McLaughlin M, Pope K. Three-year clinical outcome using the Contura multilumen balloon breast brachytherapy catheter to deliver accelerated partial breast irradiation (APBI): improving radiation standards for the optimal application of APBI. *Brachytherapy*. 2012 Jul-Aug;11(4):316-21.
154. Beriwal S, Coon D, Kim H, Haley M, Patel R, Das R. Multicatheter hybrid breast brachytherapy: a potential alternative for patients with inadequate skin distance. *Brachytherapy*. 2008 Oct-Dec;7(4):301-4.

155. Yashar CM, Scanderbeg D, Kuske R, Wallace A, Zannis V, Blair S, et al. Initial clinical experience with the Strut-Adjusted Volume Implant (SAVI) breast brachytherapy device for accelerated partial-breast irradiation (APBI): first 100 patients with more than 1 year of follow-up. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 Jul 1;80(3):765-70.
156. Krengli M, Calvo FA, Sedlmayer F, Sole CV, Fastner G, Alessandro M, et al. Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. Analysis of the ISORT-Europe database. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2013 Sep;189(9):729-37.
157. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 Nov 15;81(4):1091-7.
158. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001 Aug;12(8):1075-80.
159. Jagsi R, Ben-David MA, Moran JM, Marsh RB, Griffith KA, Hayman JA, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010 Jan 1;76(1):71-8.
160. Mukesh M, Harris E, Jena R, Evans P, Coles C. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012 Jul;104(1):1-10.
161. Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009 Jan;90(1):66-73.
162. Bourgier C, Marsiglia H, Taghian A. A mixed-modality 3d-conformal accelerated partial breast irradiation technique using opposed mini-tangent photon fields and en face electrons to minimize the lung exposure to radiation: in regard to Jain et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:82-88). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010 Mar 1;76(3):956-7; author reply 7.
163. Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004 Dec 1;60(5):1393-404.
164. Vicini F, Winter K, Straube W, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for Stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Study 0319. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005 Dec 1;63(5):1531-7.
165. Vicini FA, Chen P, Wallace M, Mitchell C, Hasan Y, Grills I, et al. Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast

cancer treated with breast-conserving therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Nov 15;69(4):1124-30.

166. Chen PY, Wallace M, Mitchell C, Grills I, Kestin L, Fowler A, et al. Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010 Mar 15;76(4):991-7.

167. Vicini F, Winter K, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, Chafe S, et al. Initial efficacy results of RTOG 0319: three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/ II breast carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010 Jul 15;77(4):1120-7.

168. Horst KC, Fasola C, Ikeda D, Daniel B, Ognibene G, Goffinet DR, et al. Five-year results of a prospective clinical trial investigating accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy after lumpectomy for early stage breast cancer. *Breast*. 2016 Aug;28:178-83.

169. Taghian AG, Kozak KR, Doppke KP, Katz A, Smith BL, Gadd M, et al. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006 Mar 15;64(4):1092-9.

170. Recht A, Ancukiewicz M, Alm El-Din MA, Lu XQ, Martin C, Berman SM, et al. Lung dose-volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Aug 20;27(24):3887-93.

171. Lewin AA, Derhagopian R, Saigal K, Panoff JE, Abitbol A, Wieczorek DJ, et al. Accelerated partial breast irradiation is safe and effective using intensity-modulated radiation therapy in selected early-stage breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 Apr 1;82(5):2104-10.

172. Cox BW, Horst KC, Thornton S, Dirbas FM. Impact of increasing margin around the lumpectomy cavity to define the planning target volume for 3D conformal external beam accelerated partial breast irradiation. *Med Dosim*. 2007 Winter;32(4):254-62.

173. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, Scotti V, Fambrini M, Compagnucci A, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010 Jun 1;77(2):509-15.

174. Leonard C, Carter D, Kercher J, Howell K, Henkenberns P, Tallhamer M, et al. Prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Apr 1;67(5):1291-8.

175. Berrang TS, Olivotto I, Kim DH, Nichol A, Cho BC, Mohamed IG, et al. Three-year outcomes of a Canadian multicenter study of accelerated partial breast irradiation using conformal radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 Dec 1;81(5):1220-7.

176. Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian M, Roses D, Guth A, Jozsef G, et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: five-year results of 100 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 Nov 1;84(3):606-11.

177. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M, Brachtel E, Abi-Raad RF, D'Alessandro HA, et al. External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 Nov 1;84(3):e271-7.
178. Bergom C, Prior P, Kainz K, Morrow NV, Ahunbay EE, Walker A, et al. A phase I/II study piloting accelerated partial breast irradiation using CT-guided intensity modulated radiation therapy in the prone position. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013 Aug;108(2):215-9.
179. Chafe S, Moughan J, McCormick B, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, et al. Late toxicity and patient self-assessment of breast appearance/satisfaction on RTOG 0319: a phase 2 trial of 3-dimensional conformal radiation therapy-accelerated partial breast irradiation following lumpectomy for stages I and II breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013 Aug 1;86(5):854-9.
180. Gatti M, Ponzzone R, Bresciani S, Panaia R, Kubatzki F, Maggiorotto F, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiotherapy: toxicity and cosmetic outcome. *Breast*. 2013 Dec;22(6):1136-41.
181. Goyal S, Daroui P, Khan AJ, Kearney T, Kirstein L, Haffty BG. Three-year outcomes of a once daily fractionation scheme for accelerated partial breast irradiation (APBI) using 3-D conformal radiotherapy (3D-CRT). *Cancer Med*. 2013 Dec;2(6):964-71.
182. Kron T, Willis D, Link E, Lehman M, Campbell G, O'Brien P, et al. Can we predict plan quality for external beam partial breast irradiation: results of a multicenter feasibility study (Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 06.02). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013 Nov 15;87(4):817-24.
183. Lei RY, Leonard CE, Howell KT, Henkenberns PL, Johnson TK, Hobart TL, et al. Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy (APBIMRT). *Breast cancer research and treatment*. 2013 Jul;140(1):119-33.
184. Leonard KL, Hepel JT, Hiatt JR, Dipetrillo TA, Price LL, Wazer DE. The effect of dose-volume parameters and interfraction interval on cosmetic outcome and toxicity after 3-dimensional conformal accelerated partial breast irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013 Mar 1;85(3):623-9.
185. Shah C, Wilkinson JB, Lanni T, Jawad M, Wobb J, Fowler A, et al. Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clinical breast cancer*. 2013 Jun;13(3):206-11.
186. Liss AL, Ben-David MA, Jagsi R, Hayman JA, Griffith KA, Moran JM, et al. Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: results of a single-institution prospective clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014 May 1;89(1):96-102.
187. Mellon EA, Sreeraman R, Gebhardt BJ, Mierzejewski A, Correa CR. Impact of radiation treatment parameters and adjuvant systemic therapy on cosmetic outcomes after accelerated partial breast irradiation using 3-dimensional

- conformal radiation therapy technique. *Pract Radiat Oncol*. 2014 May-Jun;4(3):e159-66.
188. Mozsa E, Meszaros N, Major T, Frohlich G, Stelczer G, Sulyok Z, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. Five-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2014 May;190(5):444-50.
189. Vera R, Trombetta M, Mukhopadhyay ND, Packard M, Arthur D. Long-term cosmesis and toxicity following 3-dimensional conformal radiation therapy in the delivery of accelerated partial breast irradiation. *Pract Radiat Oncol*. 2014 May-Jun;4(3):147-52.
190. Peterson D, Truong PT, Parpia S, Olivotto IA, Berrang T, Kim DH, et al. Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID trial: an exploratory analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015 Apr 1;91(5):968-76.
191. Swanson TA, Vicini FA. Overview of accelerated partial breast irradiation. *Curr Oncol Rep*. 2008 Jan;10(1):54-60.
192. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 1995 May 01;75(9):2328-36.
193. Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Ozsahin M, Korbas D, et al. Early breast cancer: influence of type of boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1995 Feb;34(2):105-13.
194. Perez CA, Taylor ME, Halverson K, Garcia D, Kuske RR, Lockett MA. Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a nonrandomized comparison. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996 Mar 15;34(5):995-1007.
195. Knauerhase H, Strietzel M, Gerber B, Reimer T, Fietkau R. Tumor location, interval between surgery and radiotherapy, and boost technique influence local control after breast-conserving surgery and radiation: retrospective analysis of monoinstitutional long-term results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008 Nov 15;72(4):1048-55.
196. Quero L, Guillerm S, Taright N, Michaud S, Teixeira L, Cahen-Doidy L, et al. 10-Year follow-up of 621 patients treated using high-dose rate brachytherapy as ambulatory boost technique in conservative breast cancer treatment. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016 Jul 26.
197. Henriquez IG, B. Tello, J. Martinez, A. Lejarcegui, J. Finestres, F. Long term results of high-dose-rate (HDR) brachytherapy boost in preserving-breast cancer patients: the experience of Radiation Oncology Medical Institute (IMOR) of Barcelona. *Radiat Oncol*. 2001;60 (Suppl. 1): S11.
198. Resch A, Potter R, Van Limbergen E, Biber E, Klein T, Fellner C, et al. Long-term results (10 years) of intensive breast conserving therapy including a high-dose and large-volume interstitial brachytherapy boost (LDR/HDR) for T1/T2 breast cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2002 Apr;63(1):47-58.

199. Neumanova R, Petera J, Frgala T, Dusek L, Jarkovsky J, Kuricka R. Long-term outcome with interstitial brachytherapy boost in the treatment of women with early-stage breast cancer. *Neoplasma*. 2007;54(5):413-23.
200. Hammer J, Seewald DH, Track C, Zoidl JP, Labeck W. Breast cancer: primary treatment with external-beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation. *Radiology*. 1994 Nov;193(2):573-7.
201. Guinot JL, Roldan S, Maronas M, Tortajada I, Carrascosa M, Chust ML, et al. Breast-conservative surgery with close or positive margins: can the breast be preserved with high-dose-rate brachytherapy boost? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Aug 1;68(5):1381-7.
202. Hennequin C, Durdux C, Espie M, Balla-Mekias S, Housset M, Marty M, et al. High-dose-rate brachytherapy for early breast cancer: an ambulatory technique. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999 Aug 1;45(1):85-90.
203. Polgar C, Strnad V, Kovacs G. Partial-breast irradiation or whole-breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2010 Feb;186(2):113-4.
204. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1979 Feb;5(2):257-61.
205. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
206. Husain ZA MU, Hanlon A, Neuner G, Buras R, Tkaczuk K, et al. . Accelerated partial breast irradiation via brachytherapy: a patterns-of-care analysis with ASTRO consensus statement groupings. *Brachytherapy*. 2011;10::479-85.
207. Shaitelman SF VF, Beitsch P, Haffty B, Keisch M, Lyden M. . Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. *Cancer*. 2010;116:4677-85.
208. Willett CG CB, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(8):971-7.
209. Calvo F MR, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy - First part: rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(2):106-15.
210. Sperk E AD, Keller A, Welzel G, Gerhardt A, Tuschy B, Sütterlin M, Wenz F. A cohort analysis to identify eligible patients for intraoperative radiotherapy (IORT) of early breast cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9(154).
211. Leonardi MC MP, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, Ferrari A, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi U, Orecchia R. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiat Oncol*. 2013;106:21-7.
212. Kirby RM BA, Manimaran N. . Patient choice significantly affects mastectomy rates in the treatment of breast cancer. *International Seminars in Surgical Oncology*. 2008;5(20).

213. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005 Apr;75(1):9-17.
214. Whelan T MR, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. . Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(15):1143-50.
215. Bentzen SM AR, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. . *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.
216. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2010 Feb 11;362(6):513-20.
217. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2006 Jun;7(6):467-71.
218. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2008 Apr;9(4):331-41.
219. Cabezón Pons MA. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama y su Impacto en el Control Inducido por el Hipofraccionamiento. Las Palmas de Gran Canaria: Las Palmas de Gran Canaria; 2014.
220. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Aug 7;94(15):1143-50.
221. Haviland JS, Yarnold JR, Bentzen SM. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1843; author reply -4.
222. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1098-107.
223. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2013 Oct;14(11):1086-94.
224. Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR, et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *The Lancet Oncology*. 2010 Mar;11(3):231-40.