

**DEPARTAMENT D'OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA, PEDIATRIA, RADIOLOGIA
I MEDICINA FÍSICA**

Programa de doctorat:

RADIOLOGIA DIAGNOSTICA, TERAPEUTICA Y NUCLEAR.

Bienni 2005 / 2006

Títol de la tesi:

**INCIDÈNCIA DE METÀSTASIS EN LA CADENA MAMARIA INTERNA AMB LA
TÈCNICA DEL GANGLI SENTINELLA EN CÀNCER DE MAMA
I LES SEVES IMPLICACIONS EN RADIOTERÀPIA**

M^a Blanca Farrús Lucaya

Director de la tesi: Dr. Alberto Biete Solà

ÍNDEX

	<u>Pàgina</u>
1 – ABREVIATURES UTILITZADES	5
2 – INTRODUCCIÓ	8
3 – HIPÒTESIS DE TREBALL	30
4 – OBJECTIUS	33
5 – MATERIALS I MÈTODES	35
5.1 – Pacients	36
5.2 – Gammagrafia	38
5.3 – Definició del GS	39
5.3.1 – Durant la gammagrafia	39
5.3.2 – Durant la cirurgia	39
5.4 – PACIENTS subgrup a.	40
5.5 – PACIENTS subgrup b.	41
5.6 – PACIENTS subgrup c.	41
5.7 – Radioteràpia	42
5.8 – Anàlisis estadístic	43
6 – RESULTATS	44
6.1 – PACIENTS subgrup a.	45
6.1.1 – Falsos negatius	50
6.2 – PACIENTS subgrup b.	51
6.3 – PACIENTS subgrup c.	53
6.3.1 – Afectació histològica CMI	58
7 – DISCUSSIÓ	61
7.1 – Radioteràpia a la CMI	73
7.2 – Paper de la RT postoperatòria en el càncer de mama infiltrant operable	77
7.3 – Complicacions cardíaques	88

	<u>Pàgina</u>
7.4 – Recaigudes a la CMI	93
7.5 – Gangli Sentinella i RT a la CMI	94
7.6 – Tècniques de RT incloent la CMI	95
7.6.1 – Tècnica estàndard	96
7.6.2 – Tècnica de camps extensos	96
7.6.3 – Tècnica de 5 camps	97
7.6.4 – Tècnica millorada de Hurkmans	99
7.6.5 – Tècnica exclusiva d'electrons	105
7.6.6 – Tècnica de camps tangencials parcialment amplis	105
7.6.7 – Tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial extern	109
7.6.8 – Tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial intern	112
7.6.9 – Comparació de tècniques per incloure la CMI postmastectomia	114
7.6.10 – Tècnica IMRT	118
7.6.11 – Combinació de tècniques	120
7.6.12 – Localització i disseny del volum de la CMI	121
7.6.13 – Longitud del camp de la CMI	124
7.6.14 – Consideracions finals	125
8 – CONCLUSIONS	127
9 – BIBLIOGRAFIA	130
10 – ANEXE 1. RELACIÓ DE TAULES	146
11 – ANEXE 2. RELACIÓ DE FIGURES	147

1 - **ABREVIATURES UTILITZADES**

CMI cadena mamària interna

CC cirurgia conservadora

CMF ciclofosfamida, metotrexat i 5-fluoruracil

^{60}Co cobalt-60 ^{60}Co

CTV volum blanc clínic

3D dosimetria tridimensional

EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer

EBCTCG Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

FN falsos negatius

GS gangli sentinella

Gy grays

HDV histograma dosis-volum

H&E hematoxilina i eosina

IMRT Intensitat Modulada

LM línia mitja

L-R loco-regional

MR mastectomia radical

MRE mastectomia radical extensa

MRM mastectomia radical modificada

MS mastectomia simple

OR odds ratio

PCTN probabilitat de complicacions al teixit normal

PTV volum blanc planificat

PWT tangencials parcialment amplis

QT quimioteràpia

RL recaiguda local

RL-R recaigudes loco-regionals

RHS Reverse Hockey Stick o pal de hockey invertit

RT radioteràpia

RTL-R radioteràpia loco-regional

RTPO radioteràpia postoperatòria

RR risc relatiu

SC supraclavicular

^{99m}Tc tecneci-99

TAC tomografia computaritzada

TC tractament conservador

V30c volum de cor irradiat amb més de 30 Gy

V20p volum de pulmó irradiat amb més de 20 Gy

V95 volum de la mama que rep més de 95% de la dosis

V107 volum de la mama que rep més de 107% de la dosis

WT tangencials amplis

2 - INTRODUCCIÓ

La incidència de la patologia cancerosa segueix una clara tendència a l'alça en el món desenvolupat. La major esperança de vida n'és una de les causes importants¹. D'altra banda la supervivència global s'està incrementant i d'una manera molt significativa en el càncer de mama en dones² degut als tractaments actuals sistèmics, de radioteràpia (RT) i al diagnòstic precoç mamogràfic que permet detectar lesions de millor pronòstic.

La creixent disponibilitat de recursos en el tractament de la malaltia és un factor clau en la disminució de la mortalitat. Però plantejar un bon tractament requereix un diagnòstic acurat. Així mateix, en previsió de la cada vegada més probable control de la malaltia, cal considerar la toxicitat i efectes secundaris que puguin preservar la futura qualitat de vida de les pacients.

En aquesta doble direcció, curació i qualitat de vida, s'inscriu la tècnica de la biòpsia selectiva del gangli sentinella (GS), que és una valuosa aportació al diagnòstic i tractament del càncer de mama. El GS (o ganglis sentinelles) és el gangli que recull el drenatge limfàtic del tumor. Si el GS amb drenatge axil·lar és negatiu permet obviar el buidament ganglionar axil·lar, reduint o eliminant la morbiditat que aquesta tècnica comporta. El drenatge a ganglis extraaxil·lars com a la cadena mamària interna (CMI) i la seva biòpsia permeten conèixer la seva possible afectació histològica. La repercussió que aquesta tècnica i la comprovació de l'afectació de la CMI ha suposat en la RT és l'eix d'aquesta tesis.

El càncer és una malaltia freqüent a Catalunya, s'estima que un de cada 2 homes i una de cada 3 dones desenvoluparan un càncer al llarg de la seva vida. Les taxes d'incidència se situen al voltant de 500 nous casos per 100.000 homes i de 350 nous casos per 100.000 dones². Durant el període 2004-05 es van

diagnosticar a Catalunya 19.800 nous casos anuals de càncer en els homes i 13.460 en les dones. Les dades del registre poblacional de càncer de Tarragona mostren una tendència creixent de la incidència total en els homes (increment del 3,2% anual) i en les dones (2,0% d'increment anual)². Les taxes ajustades pel total de càncer dels registres catalans se situen a la part mitja alta per als homes i en la part baixa en les dones en relació als països de la Unió Europea.

Les dades dels registres poblacionals de Tarragona i de Girona, els dos registres poblacionals que hi ha a Catalunya, mostren que els càncers més freqüents són el de pulmó, el de pròstata i el colorectal en els homes i el de mama, el colorectal i el de cos d'úter en les dones (figura 1 i 2).

Fig. 1. Incidència proporcional (%) dels càncers més freqüents per sexes a Tarragona

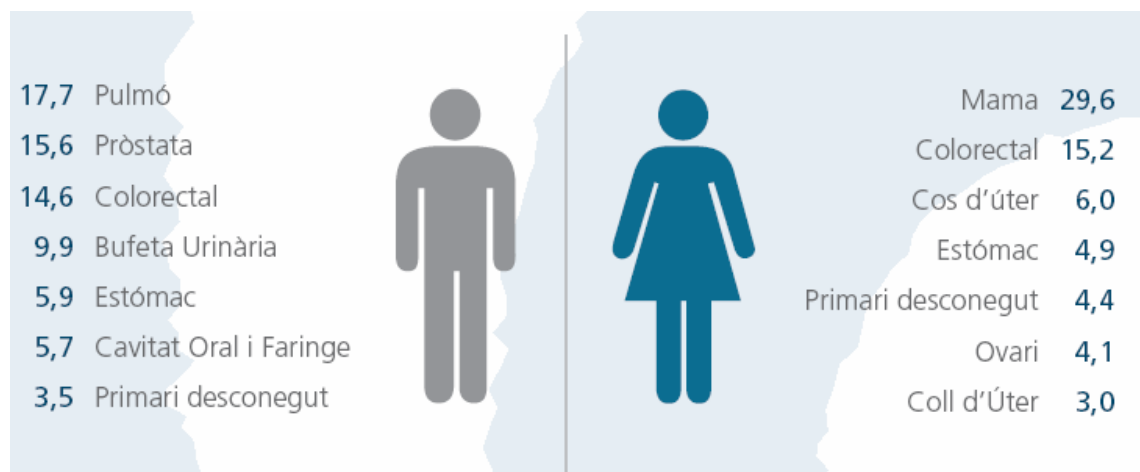
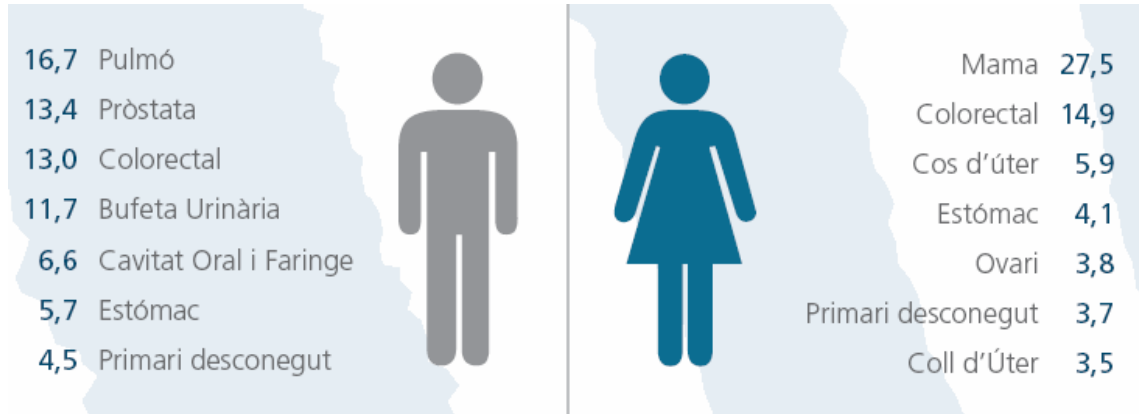
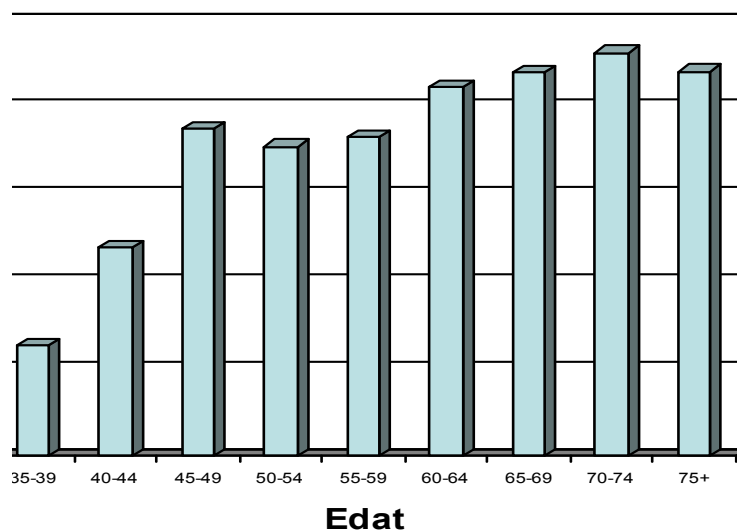


Fig. 2. Incidència proporcional (%) dels càncers més freqüents per sexes a Girona.



La incidència del càncer de mama augmenta amb l'edat, arribant al màxim al voltant dels 70 anys, com s'aprecia a la figura 3 d'incidència per 100.000 persones de càncer de mama a França de 1984 a 1995¹. S'espera un augment dels casos de càncer de mama diagnosticats a Europa en el decenni 2000-2010 a la dona de la tercera edat, en raó a l'augment constant de l'esperança de vida, més marcat a la dona que en el home³.

Fig. 3. Incidència per edat per 100.000 persones de càncer de mama a França de 1984 a 1995.



A Catalunya l'any 2004 es van diagnosticar 3.800 nous casos de càncer de mama, amb una tendència a augmentar la incidència en un 2% anual. Es tracta d'una incidència alta i una prevalença de 45.000 casos i representa el 30% dels càncers a la dona. La distribució per edat respon a la distribució similar a la descrita a França, el 20% a dones menors a 50 anys, el 60% entre 50 i 70 anys i el 20% són majors a 70 anys. La cohort entre 40 i 60 anys és la que més creix.

Avui en dia el risc de desenvolupar un càncer de mama abans dels 90 anys és del 11% (1 de cada 9 dones). Per tant el càncer de mama representa un problema de salut pública important, sobretot en el grup en el que l'augment de l'esperança de vida de les dones coincideix amb l'alta taxa d'incidència d'aquest tumor. Dos coses es poden dir amb certesa, primer, que l'acció terapèutica ha d'esser considerada com un problema mèdic-econòmic de primer ordre⁴ i, en segon lloc, que s'ha de detectar el càncer de mama el més precoçment possible, ja que les estratègies terapèutiques menys agressives, com el tractament conservador amb la tècnica del GS es poden oferir amb més probabilitats de curació.

El càncer és la segona causa de mort en les dones per darrera de les malalties cardiovasculars des de l'any 1991-1992 a Catalunya⁵. Pel que fa als homes, el càncer és la causa de mort més freqüent. Les taxes de mortalitat per càncer per 100.000 habitants al 2003 són de 179 en les dones i de 303 en els homes. Una de cada 7 dones i un de cada 3 homes van morir per càncer al 2003. La mortalitat per càncer ha anat augmentant en les darreres dècades fins assolir un màxim en els anys 1991-92, moment en que s'estabilitza i comença a disminuir. Aquesta disminució afecta entre altres als càncers de mama, coll d'úter, bufeta urinària i estómac en les dones i al càncer de laringe, bufeta urinària, estómac i

pulmó en els homes⁵. La mortalitat per càncer de mama és estable des de fa 10 anys i és de 1.000 pacients/any. La supervivència global poblacional a 5 anys és del 76%. El patró de mortalitat descrit a Catalunya s'aproxima al que s'observa a la Unió Europea. Així a Catalunya, la tendència de descens global observada fins l'any 1998 és deguda a diversos factors, principalment a l'estabilització de la mortalitat per càncer de pulmó i dels altres càncers relacionats amb el tabac en homes, a la disminució de la mortalitat per càncer de mama en dones, així com a la reducció sostinguda de la mortalitat per càncer d'estómac i a l'estabilització de la mortalitat per càncer colorectal en ambdós sexes. La supervivència global per càncer als cinc anys a Catalunya s'ha incrementat notablement en el període 1990-1994 respecte del període 1985-1989. En dones ha passat del 42,1% al 56,3% i del 35,3% al 42,1% en homes. Aquest increment s'observa en la majoria de localitzacions, però és remarcable pel càncer de mama en dones (del 66,7% en el 1985-1989 al 75,9% en el període 1990-1994) i pel càncer de pròstata en homes (del 40,3% al 55,1%) (taula 1).

Taula 1. Dones en risc i supervivència relativa a 5 anys a Tarragona. Períodes 1985-89 i 1990-94.

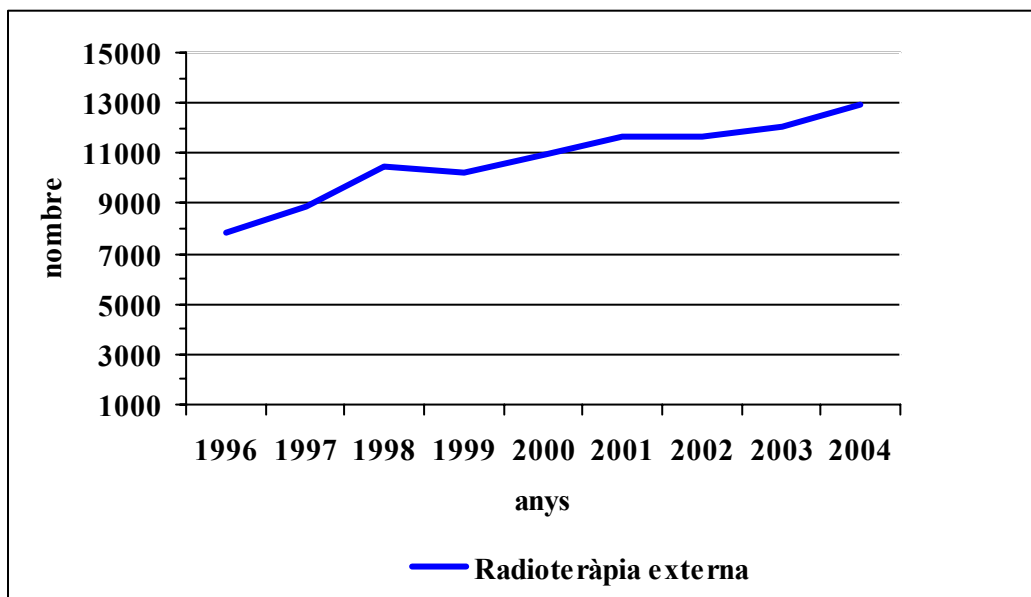
Localització	1985-89			1990-94		
	n risc	%	IC95%*	n risc	%	IC95%*
Cav. oral i faringe	32	63,9	(50,8-80,4)	25	66,3	(53,7-81,9)
Esòfag	-	-	-	2	18,7	(5,3-66,2)
Estómac	40	25,7	(19,5-33,9)	26	27,5	(21,0-35,9)
Colorectal	178	42,9	(38,1-48,2)	140	49,6	(45,1-54,5)
Fetge	2	2,6	(0,4-18,3)	3	8,0	(3,1-20,4)
Pàncreas	6	9,2	(4,0-21,5)	3	4,8	(1,5-15,4)
Laringe	4	60,9	(29,8-100,0)	3	72,3	(42,3-115,7)
Pulmó	6	9,3	(4,0-21,5)	9	20,6	(13,6-31,3)
Melanoma	39	76,0	(63,7-90,7)	41	88,9	(79,8-99,0)
Mama	588	66,7	(63,4-70,1)	458	75,9	(72,9-79,1)
Coll d'úter	90	62,2	(54,4-71,1)	72	68,0	(60,9-75,9)
Cos d'úter	165	71,7	(65,7-78,3)	119	73,0	(66,9-79,7)
Ovari	61	42,7	(35,1-51,9)	25	36,5	(28,8-46,2)
Bufeta urinària	58	63,8	(53,6-76,1)	37	63,3	(53,5-74,9)
Ronyó	19	49,2	(34,8-69,5)	15	47,5	(34,1-65,9)
Encèfal	12	17,2	(10,0-29,5)	8	21,9	(14,5-33,0)
L. de Hodgkin	9	51,0	(31,2-83,2)	7	77,5	(61,0-98,5)
L. no hodgkinià	17	37,4	(25,2-55,6)	19	47,4	(36,3-61,9)
Mieloma	16	31,3	(20,0-48,9)	9	30,1	(17,7-50,9)
Leucèmies	28	39,1	(28,9-52,8)	24	48,4	(38,5-60,8)
Primari desconegut	13	8,2	(4,7-14,1)	11	12,4	(7,4-20,7)
Total**	1449	48,9	(47,1-50,8)	1118	56,3	(54,5-58,1)

* Interval de confiança del 95% **Total excepte pell no melanoma

Activitat assistencial de RT a Catalunya:

El nombre de tractaments de RT externa realitzats pel sistema sanitari públic ha mostrat un augment sostingut i s'ha passat dels 7.800 tractaments l'any 1996 (primer anys en que es disposa de dades fiables) a 12.927 l'any 2004⁶ (figura 4).

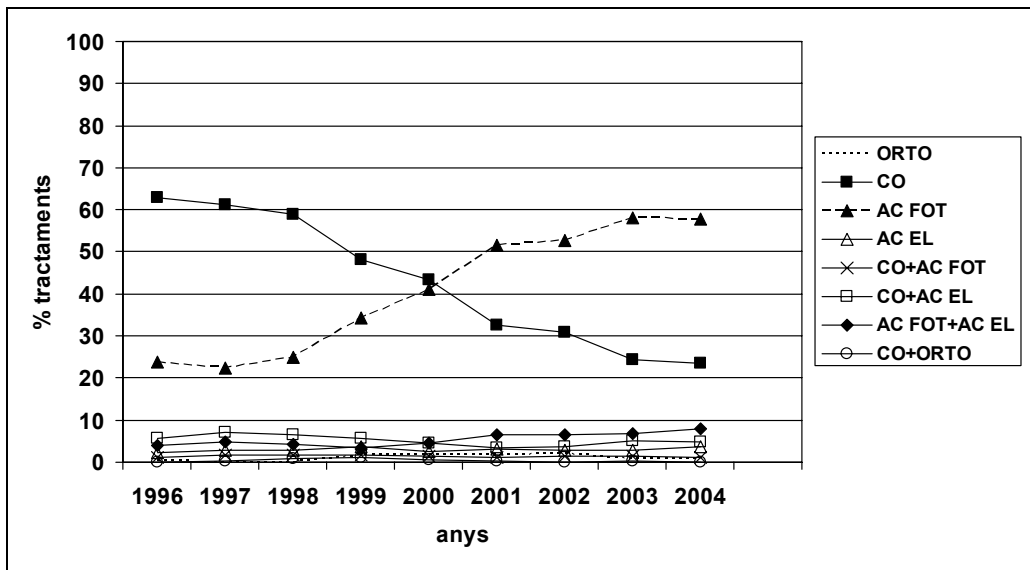
Fig. 4. Nombre de tractaments de RT l'any 2004.



Aquest increment en el nombre de tractaments ha anat associat a un canvi en el tipus d'equip de RT: s'ha passat d'una situació en que la majoria de tractaments s'administraven amb cobalt (61%, el 1996) a una situació en que predominen els acceleradors (75%, el 2004) (figura 5).

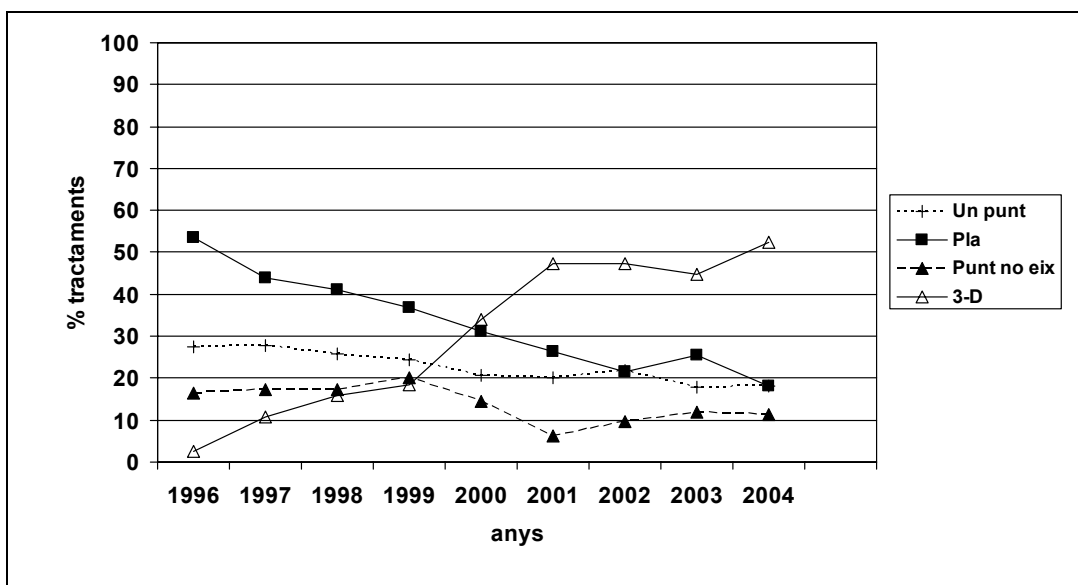
A aquest nombre de tractaments s'han d'afegir els tractaments de braquiteràpia que, en el sistema públic, van ser l'any 2004 de 787 tractaments. Això dona un total de 13.714 tractaments de RT.

Fig. 5. Tractaments segons tipus d'aparell, Catalunya.



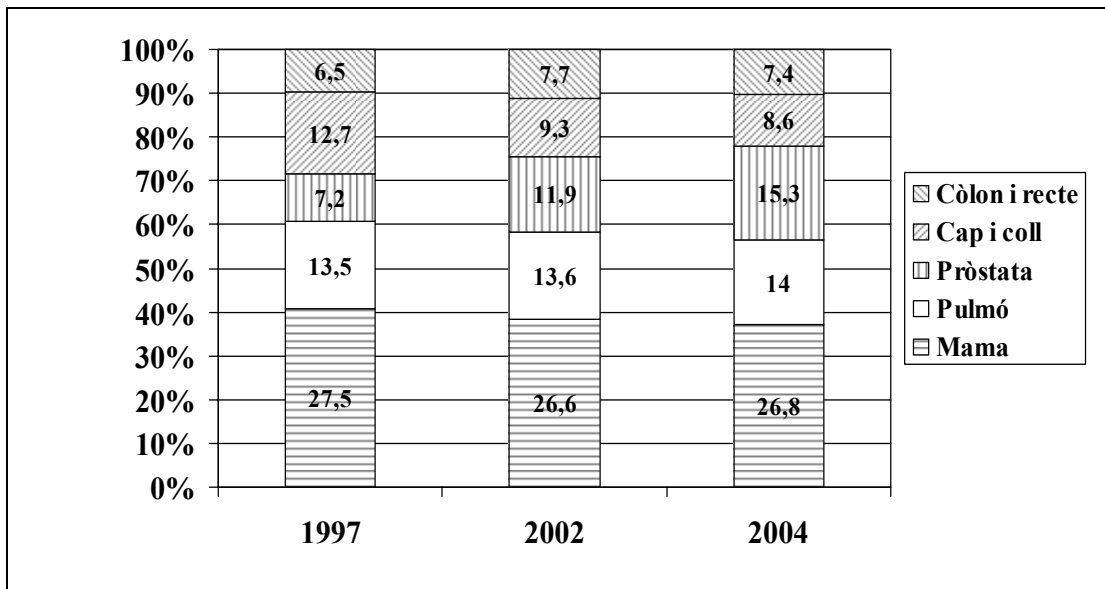
En aquest període també s'observa un canvi marcat en el mètode utilitzat per al càlcul dosimètric. El càlcul tridimensional ha passat de ser gairebé desconegut l'any 1996 a ser el mètode més freqüent l'any 2004 (53%) (figura 6).

Fig. 6. Tractaments segons càlcul dosimètric, Catalunya, 1996-2004.



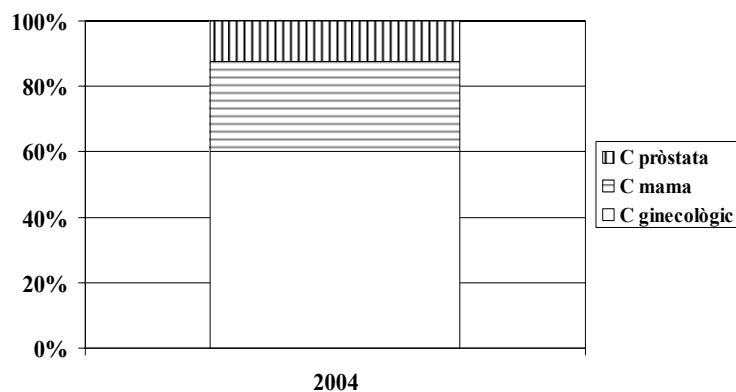
El càncer de mama es manté com la localització més freqüent subsidiària de tractament amb RT amb un 27%. (Figura 7).

Fig. 7. Evolució dels diagnòstics tractats amb RT externa.



El càncer de mama és el segon tumor més freqüent tractat amb braquiteràpia amb un 24%. (Figura 8).

Fig.8. Diagnòstics pacients tractats amb braquiteràpia, Catalunya, 2004.



L'augment de supervivència en el càncer de mama² fa que el control de la possible toxicitat dels tractaments sigui una qüestió de màxima importància, sobre tot en RT. La complexitat tècnica d'unes àrees que presenten una anatomia no cúbica, que seria la ideal en tot tractament de RT, sinó cònica o semiesfèrica, fa que la irradiació del càncer de mama sigui de les localitzacions més complexes a tractar.

L'ús de la dosimetria tridimensional (3D) és viable si es disposa d'una tomografia computaritzada (TAC) de planificació o bé d'una TAC de diagnòstic adaptat. Aquesta planificació permet, d'una banda, visualitzar les àrees a tractar i els diversos òrgans crítics a protegir, tall a tall de la TAC cada mig o un centímetre. Per altra banda ha permès comprovar la inhomogeneïtat de la dosi per les diverses característiques anatòmiques de les pacients.

Dins la planificació de RT del càncer de mama, quan s'ha d'incloure la irradiació de la CMI, sobre tot si s'associa a la mama conservada, la dosimetria és de màxima complexitat, pels diferent gruix i localització dels volums de la CMI i mama amb camps de tractament adjacents. Aquesta inhomogeneïtat dels teixits adjacents fa que fàcilment hi hagi zones de sobre o subdosificació en la unió dels camps, afavorint toxicitat o possibles recaigudes locals (RL) a aquest nivell.

El tractament local estàndard del càncer de mama en estadis I-II és la cirurgia conservadora (CC) associada a la RT sobre el volum mamari restant, amb o sense sobreimpressió en el quadrant afecte. Aquesta combinació conforma el Tractament Conservador (TC), àmpliament acceptat en els estadis inicials del càncer de mama, amb una supervivència comparable a la mastectomia radical (MR), com ho demostren els estudis clínics aleatoritzats amb resultats madurs a llarg termini^{7,8,9}. La RT complementària després de la conservació de la mama és

necessària per disminuir significativament la incidència de RL¹⁰, aquesta reducció es manté, inclusiu, en situació de ganglis positius, amb un 40% de RL amb ganglis positius sense afegir RT després de la CC front a un 30% de RL amb les mateixes circumstàncies quan s'afegeix RT¹¹ (taula 2).

Taula 2. Paper de la RT després de CC. Resultat a 20 anys.

	CC ± RT	% RL
Milan⁸ N=567	Q sense RT Q + 50 + 10 Gy	8,8 0,3 P=0,001
NSABP-B06¹¹ N=515	T sense RT T + 50 Gy	G+ 40 G- 5 G+ 30 G- 10 p<0,001

CC=cirurgia conservadora; RT=radioteràpia; Q=quadrantectomia; T=tumorectomia; RL=recaiguda local.

Clàssicament la RT s'ha acceptat després de la CC pel seu paper de descens de la taxa de la RL, sense modificació de la supervivència però, més recentment, a la revisió sistemàtica de Vinh-Hung i Verschraegen¹² s'ha objectivat que l'omissió de RT en aquestes circumstàncies incrementa el risc de mortalitat. Aquests autors van analitzar 9.422 pacients procedents de 15 estudis, conclouent que la no associació de la RT després de la CC incrementa per 3 la taxa de RL (les RL per any oscil·laven d'un 1,4% a 5,7% sense RT front 0,4% a 2,1% amb RT) i què s'associava un excés relatiu estimat de mortalitat del 8,6% (valorat en

13 estudis amb un total de 8.206 pacients). Per tant l'estudi confirma que la RT no s'ha d'ometre després de la CC, excepte per contraindicacions mèdiques o irradiació prèvia.

La zona de més risc de RL en els primers 5 anys després de la CC és el llit quirúrgic tumoral. A la vegada existeix una relació dosis-efecte en el control local tumoral, per tant sembla lògic que per reduir aquest risc s'incrementi la dosis de RT a aquest nivell. Els estudis que han valorat la intensitat de dosis amb dosis addicional al llit quirúrgic tumoral, després de 50 Gy a tota la mama demostren que la sobreimpressió o increment de la dosis en el llit quirúrgic, després de RT externa a la mama, reporta un benefici estadísticament significatiu de la taxa de RL^{13,14,15} (taula 3), amb una estètica només lleugerament negativa als 3 anys¹⁶.

Taula 3. Taxa de recaigudes locals en funció de la dosis de RT.

	Dosis RT (Gy)	% RL / 5 anys
Romestaing¹³ N=1024	50	4,5
	50+10	3,6 p=0,044
Bartelink¹⁴ (EORTC) N=5318	50	7,3
	50+16	4,3 p<0,001
Arriagada¹⁵ N=1847	50 50+15	↓ 50%

RT=radioteràpia; RL=recaiguda local.

A l'estudi de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)^{14,17} el 23% eren T2 i cap pacient, de les 4.548 incloses, tenia un tumor de més de 4 cm, tot i que en els criteris d'inclusió s'admetien tumors fins a 5 cm. Es dedueix que a la pràctica habitual s'indica CC fins a 3-4 cm i a més de 4 cm quimioteràpia primària¹⁸, el que permet seleccionar a un subgrup de pacients amb bona resposta tumoral per CC.

L'edat és una variable pronòstica independent de RL amb decrement dels resultats a pacients joves^{19,20}. Però els resultats poden ser modificables amb la sobredosificació després de CC amb exèresis completa globalment. En l'estudi de la EORTC¹⁴ disminueix la taxa de RL d'una manera especial a dones joves menors o iguals a 40 anys, del 20% al 10% (taula 4).

Taula 4. Taxa de recaigudes locals en funció de l'edat

	Dosis RT (Gy)	% RL / 5 anys
Vrieling¹⁹ (EORTC) N=5569 ≤ 40 anys > 40		23% 12% p<0,0001
Arriagada¹⁵ N=1847 ≤ 40 anys 41-50 51-60 ≥ 61		% RL / 15 anys 36 13 12 12
NSABP B17²¹ ≤ 49 anys 50-59 ≥ 60		 15 10 9
NSABP B24²² ≤ 49 anys ≥ 50		 13 5
Bartelink¹⁴ (EORTC) ≤ 40 anys	50 50+16	20 10 p=0,002

RT=radioteràpia; RL=recaiguda local; Gy (grays).

La sobreimpressió o boost de RT en el llit quirúrgic tumoral es pot realitzar mitjançant electrons o amb braquiteràpia^{14,23}. La indicació del tipus de sobreimpressió està en funció de la localització de la zona a tractar, de la forma, mida i fibrosis post cirurgia de la mama, així com de les disponibilitats de cada servei de RT. Els millors resultats s'obtenen amb braquiteràpia amb similar nivell de fibrosis que amb electrons²⁴ i se'n beneficien més les pacients joves en l'estudi de la EORTC¹⁴. Està descrit que després de modular la dosi de la sobreimpressió en funció del nombre de factors pronòstics de cada pacient amb un estudi prospectiu no aleatoritzat²⁵, la taxa de RL a 5 anys era molt baixa (3,6%), atribuïble a la individualització del tractament.

L'objectiu del TC del càncer de mama és el de millorar la qualitat de vida de les pacients pels beneficis psicològics en relació a la mastectomia²⁶, aconseguint un bon control local amb un òptim resultat estètic^{27,28}. Aquest resultat està influenciat tant per la cirurgia com per la RT. La RT pot provocar fibrosis i telangièctasis. Ambdues poden influenciar l'estètica. La fibrosis es pot acompanyar de dolor difícil de controlar, però, a més a més dificulta la interpretació de l'exploració, tant clínica com mamogràfica, en el seguiment de les pacients. La fibrosis està relacionada amb la dosi, el volum de la sobreimpressió i el tipus d'energia emprada²⁹. Després de 16 Gy de boost, administrat tant amb electrons, com amb braquiteràpia, el resultat cosmètic en l'estudi de la EORTC després de tres anys de seguiment comportava un impacte negatiu, tot i que limitat¹⁶.

Hi ha evidència a la literatura del pronòstic negatiu de les metàstasis del càncer de mama en la CMI^{30,31,32}, però ha estat controvertit el paper del tractament quirúrgic d'aquesta cadena ganglionar, i s'ha abandonat la dissecció

ganglionar de la CMI, tant per l'estadiatge com pel tractament, donada la morbiditat i sense impacta en la supervivència, tant global, com lliure de malaltia³³. En quan al paper de la RT sobre la CMI tampoc s'ha demostrat un benefici en termes de decrement de les metàstasis a distància o increment de la supervivència global en ganglis axil·lars positius o lesions medials³⁴, que són les situacions de més risc d'afectació de la CMI³³. En tres assajos aleatoritzats on s'ha estudiat més de 3.000 pacients de RT post mastectomia en pacients d'alt risc tant pre^{35,36}, com postmenopàusiques³⁷, la RT, no obstant, ha demostrat un increment del 9% de la supervivència global amb resultats madurs a 20 anys³⁸. En tots els casos s'havia inclòs l'àrea ganglionar de la CMI amb tècnica de camp separat amb electrons. Aquests estudis no havien estat, però, dissenyats per avaluar el paper de la RT en la CMI i no hi havia comprovació de metàstasis a l'esmentada cadena ganglionar.

La irradiació de la CMI és un tema controvertit, ja que la mateixa implica zones de sobre o subdosificació en àrees adjacents del volum de la mama i de la CMI. Per estar prop del cor, la inclusió de la CMI al volum de tractament implica una toxicitat potencial cardíaca. La sobredosificació a la unió de camps afavoreix toxicitat cutània i subcutània que produeix dolor, fibrosis i alteracions cutànies estètiques³⁹. La subdosificació presenta un increment potencial de les RL a l'àrea de la mama. Existeix una gran disparitat en les indicacions de RT a nivell internacional depenent dels països i estat ganglionar axil·lar⁴⁰.

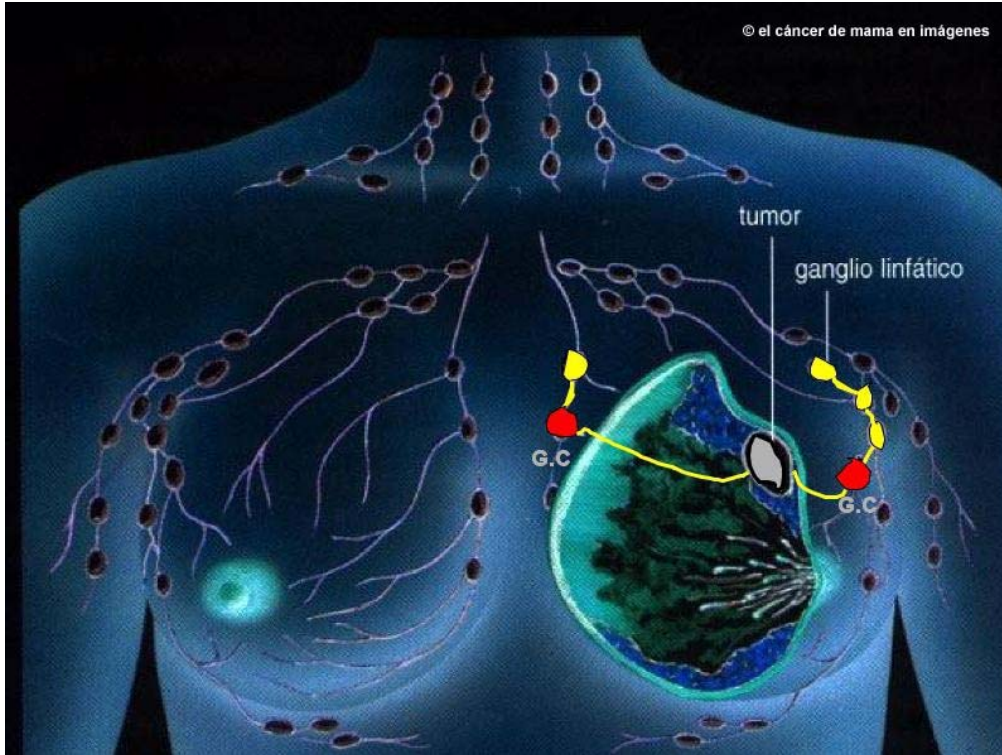
L'any 1987 es publicà un primer metanàlisis⁴¹ analitzant el paper de la RT post mastectomia en el càncer de mama. La RT reduïa significativament la taxa de recaigudes locals (RL), però s'observà un decrement de la supervivència no específica quan s'afegia RT. La mortalitat addicional era de causa cardíaca i

s'explicava per un excés de dosis a la artèria coronària descendent anterior esquerra. En estudis revisats s'havia inclòs la irradiació de la CMI amb tècniques on s'administra una dosis elevada cardíaca, com són la utilització d'un camp directe d'ortovoltatge, de Cobalt-60 (^{60}Co) o amb aprofundiment dels camps tangencials clàssics, per tractar la mama o llit de la mastectomia, per incloure la CMI que està en un pla més aprofundit. Aquests dissenys formen part de tècniques clàssiques, però antigues, de RT. Avui en dia, però, la indicació de la irradiació de la CMI en la planificació de la RT en el càncer de mama invasiu en estadis inicials (I-II) encara és un tema no resolt. Hi ha autors que es pregunten si la CMI ha d'ésser un volum a incloure en la planificació de RT en el càncer de mama pel dubtós benefici i el risc que comporta⁴². També es desconeix quina és la proporció real de l'afectació histològica de la CMI en aquests estadis inicials.

La cirurgia de les pacients amb càncer de mama ha esdevingut en les darrers anys menys invasiva i menys radical. La tècnica de la biòpsia selectiva del GS ha ajudat a estudiar les pacients acuradament i amb una dissecció axil·lar poc invasiva. El GS és el primer gangli o primera estació ganglionar que rep el drenatge limfàtic del tumor i es considera que és el primer gangli afectat per metàstasis⁴³. El sistema limfàtic de la mama té un doble origen, els limfàtics cutanis i els glandulars. Els cutanis convergeixen a la cara profunda de l'arèola formant el plexe subareolar o plexe de Sappey. Els glandulars s'originen a la perifèria de cada lòbul (plexe peri-lobe·lar) i tenen una direcció des del mugró cap a la cara profunda i a l'inrevés, formant el plexe retromamari. Aquests plexes estan àmpliament anastomosats. El 75% de la limfa va cap als ganglis limfàtics axil·lars i pectorals anteriors, sobretot la limfa dels quadrants laterals. La limfa dels quadrants medials pot drenar a ganglis paraesternals o CMI. Per tant, el drenatge

limfàtic d'un càncer de mama pot derivar a la regió axil·lar o extra axil·lar com als ganglis de la CMI (figura 9). És habitual localitzar més d'un gangli que compleixin els criteris de GS. La biòpsia del GS permet fer l'estadiatge acurat del càncer de mama amb una mínima morbiditat postoperatòria, tant precoç com tardana^{44,45}. Aquest procediment permet, amb un alt valor predictiu negatiu, l'avaluació de l'estat axil·lar amb la resecció d'un, o pocs, ganglis limfàtics, essent una tècnica que progressivament està reemplaçant la limfadenectomia estàndard en el maneig quirúrgic axil·lar del càncer de mama⁴⁶. De fet, alguns estudis han documentat que la biòpsia del GS és altament predictiva de l'estat ganglionar axil·lar, amb una taxa de falsos negatius (FN) de menys del 5% després d'una corba inicial d'aprenentatge o fase de validació de la tècnica⁴⁷. Hi ha controvèrsia en la definició d'un FN i segons quina s'utilitzi pot resultar una taxa diferent⁴⁸. La definició original de FN és la identificació de tumor en un gangli axil·lar en qualsevol moment, amb GS negatiu. L'alternativa és incloure, només com FN, si es presenta una recaiguda axil·lar durant el seguiment.

Fig. 9. Drenatge limfàtic de un càncer de mama cap a la regió axil·lar i a la CMI.



La tècnica de la biòpsia del GS ha estat dissenyada inicialment per l'avaluació dels ganglis axil·lars amb reducció de la cirurgia axil·lar i amb millora significativa de la morbiditat i conseqüent increment de la qualitat de vida de les pacients⁴⁶. A mesura que s'ha extès i perfeccionat aquesta tècnica s'ha observat drenatge a ganglis extra axil·lars depenent de la localització de la injecció del nanocoloide. Existeix controvèrsia en quant al maneig correcte dels ganglis extra axil·lars, especialment d'aquells localitzats a la CMI^{42,47}. No hi ha dubte de la importància del valor pronòstic de l'afectació de la CMI^{30,31,32}, amb probables implicacions terapèutiques locals i sistèmiques, sobretot en el subgrup de pacients que a la vegada no presenten metàstasis axil·lars. Aquest subgrup malgrat que és

petit no és menyspreable i pot ser significatiu per representar una migració de l'estadiatge gràcies a l'estudi del GS⁴⁹. Malgrat la importància de conèixer l'afectació o no de la CMI, l'ús selectiu de dissecció del GS de la CMI ha estat avaluat en pocs estudis^{50,51,52,49,53}. En qualsevol cas l'estudi histològic de la CMI, després del drenatge positiu amb la tècnica del GS, és el que permet conèixer el seu estat.

El diagnòstic histològic de l'afectació metastàsica de la CMI després de la biòpsia del GS ha constituït un canvi pels oncòlegs radioteràpics. Inclús sabent que no està provat el valor del tractament de l'afectació microscòpica de la CMI en estadis inicials del càncer de mama. La hipòtesis és que si és raonable extirpar els ganglis axil·lars quan el GS de l'aixella és positiu, aleshores és lògic irradiar la CMI quan el GS de la CMI és positiu. Sembla, per tant, imberssemblant no tractar la resta de CMI després d'obtenir una positivitat microscòpica d'un GS en aquest nivell amb l'objecte d'esterilitzar les àrees ganglionars amb la RT i està recomanat per diversos autors^{50,54}. La tècnica del GS en el càncer de mama aporta, a més a més, a l'oncologia radioteràpica un probable segon canvi que s'està analitzant en l'estudi Europeu **AMAROS-EORTC (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery)**. Aquest estudi està en marxa i s'hi avalua la RT axil·lar front al buidament axil·lar després d'obtenir un GS axil·lar positiu. Prèviament ja s'havia comparat en un estudi fase III el fer buidament axil·lar o RT en tumors menors de 3 cm i amb aixella clínicament negativa⁵⁵, sense objectivar-se diferències en les taxes de recaigudes axil·lars, RL o metàstasis a distància als 15 anys de seguiment, però en un estudi sense tècnica del GS.

A l'era de l'estudi del GS en el càncer de mama és important conèixer no solament la proporció de drenatge a la CMI, sinó també la incidència de positivitat histològica de la mateixa, el què permetrà la planificació de la RT.

Un paràmetre de control de qualitat en la tècnica del GS és la taxa de falsos negatius i, en el temps, la taxa de recaigudes axil·lars després de GS negatiu en el nostre medi.

3 - HIPÒTESIS DE TREBALL

En el càncer de mama la localització tumoral de quadrants medials o centrals presenta una major proporció d'afectació de la CMI, que s'incrementa en presència de ganglis axil·lars positius ^{8,30,32}. La informació vé donada de sèries quirúrgiques amb càncers de mama detectats clínicament i tractats amb mastectomia radical o radical extensa. Avui en dia amb els programes de cribatge de càncer de mama la proporció de tumors grans ha disminuït, incrementant-se els tumors detectats mamogràficament².

La tècnica de la biòpsia selectiva del GS en el càncer de mama es va desenvolupar en el nostre centre a partir de juny de 1998. En ella s'estudia el drenatge limfàtic tumoral i permet detectar ganglis axil·lars i extra axil·lars en estadis inicials. Això permet conèixer el drenatge als ganglis extra axil·lars com són els de la CMI en tumors petits.

Des dels estudis de Overgaard i col.^{35,37} i de Ragaz i col.³⁶ publicats l'any 1997, on es demostra que la RT postmastectomia aporta un increment de la supervivència i que en el camp d'irradiació sempre s'inclouia la CMI, hi ha un interès renovat en el conèixement i inclusió d'aquesta cadena ganglionar en la planificació de la RT. Però com la tècnica de RT per incloure la CMI és complexa i incrementa el risc de toxicitats, sobre tot cardíaca i pulmonar, s'hauria de limitar la indicació de RT a la CMI a situacions de metàstasis als seus ganglis.

Així doncs, la tècnica del GS ens pot aportar un coneixement sobre l'estat de la CMI que pot fer variar les indicacions i tractament en RT.

Per tant, la hipòtesis d'aquest treball és que la tècnica de la biòpsia selectiva del GS aplicat a la CMI pot tenir implicacions terapèutiques.

4 - OBJECTIUS

1. Quantificar la proporció de l'afectació de la CMI mitjançant la tècnica del GS, tant del drenatge, com de la positivitat histològica en càncer de mama invasiu en estadis inicials, avaluant els patrons de drenatge a la CMI en funció de la localització del tumor primari i del lloc de la injecció del nanocol·loïd.
2. Descriure la proporció de CMI positives amb aixella negativa, estudiar la taxa de FN de la tècnica del GS en el nostre medi.
3. Valorar la incidència de recaigudes als ganglis de la CMI després de CC en càncer de mama invasiu en estadis inicials sense la tècnica del GS i sense la inclusió en el volum de RT de l'esmentada cadena ganglionar.
4. Analitzar les implicacions del maneig radioteràpic de les pacients amb metàstasis de la CMI a través de la tècnica de la biòpsia selectiva del GS i les diferents tècniques de RT.

5 - MATERIALS I MÈTODES

5.1 – Pacients. S’ha definit un grup de pacients de la Unitat de Patologia de la Mama de l’Hospital Clínic de Barcelona analitzades amb l’estudi del GS en diferents èpoques (*taula 5*):

Grup total. Tres-centes vuitanta tres (383) pacients diagnosticades de càncer de mama estadis I-II, estudiades amb la tècnica del GS des de juny 1998 a juliol de 2004.

- a. Per quantificar la proporció de drenatge a la CMI en funció de la mida tumoral, localització i estat dels ganglis axil·lars s’han analitzat els primers 225 casos (juny 1998 a desembre 2002).
 - i. 105 en la fase de validació de la tècnica del GS (juny 1998 a desembre 2000) i
 - ii. 120 de la fase d’aplicació (gener 2001 a desembre 2002).
- b. Per l’anàlisi de les recaigudes axil·lars després de la biòpsia del GS s’han analitzat 100 pacients més a la fase d’aplicació. En total 220 (1.b.ii) (gener 2001 a maig 2004).
- c. Per l’anàlisi de les diferències en el drenatge a CMI en funció de la localització del tumor primari i del lloc de la injecció del nanocol·loïd s’han analitzat un total de 383 pacients. Fase d’aplicació amb 278 pacients (1.c.ii). Finalment s’ha comparat el drenatge i afectació metastàtica de la CMI en la fase d’aplicació amb el subgrup 1.a.ii.

Mida tumoral patològica

La mida patològica tumoral ha variat en funció dels diferents períodes, essent a la fase de validació (juny 1998 a desembre 2000) fins a 4 centímetres. A la fase d'aplicació de gener 2001 a desembre 2002 fins a 2,5 centímetres i a partir de gener 2003 fins a 3 centímetres.

Taula 5. Característiques dels grups de pacients.

GRUPS PACIENTS		
Període d'estudi	Nombre de pacients	Mida màxima tumor
Grup Total – GS Juny 1998 a Juliol 2004	383	
a. Fins Desembre 2002	225	
i. Fase de Validació – Juny'98-Des'00	105	≤ 4 cm
ii. Fase d'Aplicació – Gener'01-Des'02	120	≤ 2,5 cm
b. Fins Maig 2004	325	
i. Fase de Validació – Juny'98-Des'00	105	≤ 4 cm
ii. Fase d'Aplicació – Gener'01-Maig'04	220	≤ 2,5 cm
mida màxima tumor des de Gener'03		≤ 3 cm
c. Fins Juliol 2004	383	
i. Fase de Validació – Juny'98-Des'00	105	≤ 4 cm
ii. Fase d'Aplicació – Gener'01-Juliol'04	278	≤ 2,5 cm
mida màxima tumor des de Gener'03		≤ 3 cm

GS: gangli sentinella; CC: cirurgia conservadora

5.2 - Gammagrafia

Per la detecció del GS s'ha realitzat una gammagrafia el dia previ a la cirurgia. A la Unitat de radio-farmàcia del Servei de Medicina Nuclear s'ha procedit al marcatge amb Tecneci-99 (^{99m}Tc) del traçador a utilitzar, habitualment un col·loid d'albúmina. S'ha injectat un volum de 0,5 ml amb una activitat de 3 mCi (111 MBq). A l'inici de l'estudi la injecció era subdèrmica (68 pacients de juny de 1998 a febrer de 1999), posteriorment el lloc de la injecció era peritumoral (107 pacients de març de 1999 a novembre de 2000) i finalment intratumoral (50 pacients des de desembre de 2000). Aquesta evolució ha estat per localitzar millor el drenatge als ganglis de la CMI⁴⁵. En lesions no palpables les injeccions del traçador peri i intratumorals s'han guiat per ecografia. Posteriorment s'ha procedit a la realització d'una gammagrafia amb imatges estàtiques i amb projeccions anterior, lateral i anterior obliqua amb una gamma càmera de capçal únic. Per dibuixar el perfil anatòmic s'ha utilitzat un fantoma de metacrilat contenint 37-55 MBq de ^{99m}Tc . En els casos en que no s'ha evidenciat drenatge s'han realitzat imatges tardanes. Després de la identificació per gammagrafia, la posició del GS s'ha marcat a la pell amb tinta resistent a l'aigua.

El dia de la cirurgia i després de la inducció anestèsica s'ha injectat colorant vital (blau de metilè, 2 ml) en el tumor, administrat peritumoralment per facilitar la visualització quirúrgica del GS. Per localitzar la correcta situació del GS en l'acte quirúrgic i facilitar la cirurgia, s'ha utilitzat una gamma sonda manual (Navigator, USSC, Norwalk, USA). Primerament s'ha explorat la regió axil·lar per extirpar el GS axil·lar i a continuació s'ha explorat la CMI només si a la gammagrafia s'hi observava drenatge. Entre els espais intercostals o sota les

costelles s'hi localitzen els ganglis de la CMI, tant en un cas com a l'altre el GS es localitza a través dels espais intercostals i aquests són reduïts, per tant per explorar-los millor s'ha utilitzat una sonda lineal prima de 10 mm de diàmetre^{56,57}.

5.3 - Definició del GS

5.3.1 - Durant la gammagrafia

En presència d'una zona calenta a la gammagrafia s'ha considerat que es tractava d'un GS si es complia un dels següents criteris:

- Si era el primer gangli limfàtic que brillava a la gammagrafia.
- Si era el primer gangli que depenia d'un canal limfàtic.
- Si era un gangli que apareixia simultàniament en el mateix o diferents col·lectors limfàtics.
- Si la zona calenta era l'única dibuixada.

Si hi havia alguna diferència entre les primeres imatges, preses als 30 minuts post injecció i les adquisicions tardanes, la primera zona calenta es considerava que era el GS.

5.3.2 - Durant la cirurgia

Durant la cirurgia un gangli limfàtic es considerava un GS quan era coincident amb el GS localitzat a la gammagrafia i, a més a més, presentava la màxima activitat en el comptatge detectat amb la gamma sonda.

5.4 - PACIENTS subgrup a. S'han inclòs un total de 225 pacients amb càncer de mama estadi I-II, tractades amb la tècnica del GS des de juny de 1998 a desembre de 2002.

A l'estudi hi havien definides dues fases: la fase de validació o temps de corba d'aprenentatge de la tècnica, entre juny de 1998 a desembre de 2000 i la fase d'aplicació entre gener de 2001 a desembre de 2002.

Fase de validació

S'han inclòs 105 pacients (52 T1, 53 T2 fins a 4 cm) entre juny de 1998 a desembre de 2000. En aquest subgrup de pacients, després d'identificar el GS sempre es realitzava buidament axil·lar complet per validar la tècnica. Totes les mostres s'enviaven al departament d'anatomia patològica per estudi histopatològic diferit que consistia en fixació en formol seguit de secció de peces parafinades. Tres de les microseccions es tenyien amb hematoxilina i eosina (H&E) i si l'estudi era negatiu es seguia amb l'anàlisi immunohistoquímic per citokeratines CAM 5.2 (monoclonal, 1/100, Becton-Dickinson, San Gosés, Califòrnia). En aquesta fase de validació si el drenatge era a ganglis de la CMI no es feia biòpsia.

Per tant en aquesta fase s'ha quantificat exclusivament la taxa de drenatge o drenatge a la CMI.

Fase d'aplicació

En la fase d'aplicació de la tècnica ja validada s'han inclòs 120 pacients (70 T1 i 50 T2 fins a 2,5 cm) entre gener de 2001 a desembre de 2002. En aquesta fase l'estudi histològic del GS s'ha realitzat intraoperatoriament de les àrees tant axil·lar com de la CMI. L'estudi intraoperatori consistia d'impromptes citològiques i

seccions per congelació si hi havia prou material. Totes les estructures ganglionars es seccionaven cada 2 mm perpendicularment a l'eix longitudinal i es tenyien amb H&E. Si a l'estudi intraoperatori no es detectaven metàstasis en els GS no es prosseguia més intervenció, ja que la tècnica ja estava validada i només es realitzava buidament axil·lar complet en cas de GS positiu o metastàtic. Quan el GS presentava micrometàstasis (≤ 2 mm), la pacient s'inclouïa en un estudi multicèntric aleatoritzat de limfadenectomia axil·lar completa front a observació⁵⁸.

En aquesta fase s'ha quantificat la taxa de drenatge a la CMI, la proporció d'èxit de la biòpsia de la CMI i la proporció de CMI histològicament positives quan la biòpsia ha estat possible. S'ha correlacionat l'estat axil·lar amb l'estat de la CMI i amb la localització tumoral i s'ha avaluat les implicacions del maneig radioteràpic de les pacients amb CMI positives.

Com control de qualitat de la tècnica del GS s'ha analitzat la taxa de falsos negatius a ambdues fases.

5.5 - PACIENTS subgrup b. Com control de qualitat de la tècnica del GS s'ha avaluat la taxa de recaigudes axil·lars després de la biòpsia del GS en càncer de mama, analitzant 220 pacients de la fase d'aplicació de la tècnica (grup vi.).

5.6 - PACIENTS subgrup c. Per l'anàlisi de les diferències en el drenatge a CMI en funció de la localització del tumor primari i del lloc de la injecció del nanocol·loïd s'ha analitzat el global de 383 pacients estudiades amb la tècnica del GS.

5.7 - RADIOTERÀPIA

En presència de metàstasis a la CMI s'ha administrat radioteràpia, amb planificació a través de TAC en posició de tractament convencional, decúbit supí, taula plana, immobilització d'extremitats superiors amb sac individualitzat, alineació amb làsers (2 laterals i 1 sagital). La planificació ha estat amb dosimetria tridimensional utilitzant tècniques conformades amb l'ajut de multilàmines incorporades al col·limador dels Acceleradors Lineals.

El tractament de la CMI ha estat a través d'un camp obliquat anterior d'electrons exclusiu seguint l'angle del camp tangencial intern o amb combinació de fotons de 6 MV en una proporció de la dosi de 3/1. S'ha avaluat la millor tècnica per evitar sobre o subdosificació a la zona d'unió de camps que coincideix en la part interna de la mama restant o del llit de mastectomia. El límit superior del camp d'irradiació de la CMI quedava alineat amb el mateix límit superior dels camps tangencials d'irradiació de la mama o llit de la mastectomia i el límit inferior un espai intercostal més cabdalment a la localització de la metàstasis del GS.

Després de la CC de la mama el tractament local consistia en radioteràpia sobre la mama a través de dos camps tangencials amb fotons de 6 MV fins una dosi de 45-50,4 Gy amb 1,8 Gy per fracció, en 4,5-5 setmanes. A nivell de la CMI la dosi màxima administrada ha estat 45 Gy. El llit de la tumorectomia s'ha sobredosificat amb electrons amb una dosi de 10 o 16 Gy o bé amb braquiteràpia amb càrrega diferida d'Iridi-192, a una dosi entre 20 i 25 Gy en funció del nombre de factors pronòstics de recaiguda local o localització del llit tumoral.

Les indicacions de la RT postmastectomia en tumors pT1-pT2, han estat definides per l'estat ganglionar. Més de tres ganglis axil·lars positius o entre 1-3 ganglis positius però amb infiltració màxima ganglionar de 2 o més centímetres, ruptura capsular extensa o metàstasis al GS de la CMI.

5.8 - Anàlisi estadístic:

Per l'anàlisi descriptiu de les variables categòriques s'ha utilitzat la distribució de freqüències i per les variables quantitatives la mitja amb desviació estàndard amb valor mínim i màxim. S'ha utilitzat el test de Chi quadrat per comparar les diferències entre grups i avaluar diferències en el drenatge a la CMI d'acord amb la localització del tumor primari i amb el lloc de la injecció del nanocolòid. S'ha considerat estadísticament significatiu un test amb un nivell de significació menor a 0,05. Els càlculs estadístics s'han realitzat mitjançant el paquet informàtic SPSS 10.0 per Windows.

6 – **RESULTATS**

6.1 - PACIENTS subgrup a.:

De les 225 pacients, el 47% (n=105) corresponien a la fase de validació i el 53% (n=120) a la fase d'aplicació, distribuïdes segons pT1/pT2 122/103 en total, 51/53 i 70/50 en les diferents fases respectivament (Taula 6). El tipus de cirurgia centrada a la mama va ser conservació de la mama i RT en un 80% dels casos i mastectomia en el 20%. En tots els casos es va fer estudi del drenatge limfàtic.

En el 14% (31/225) dels casos el drenatge a GS va ser a la CMI. El drenatge a la CMI va ser significativament més alt (65%) (20/31) en tumors de localització medial o central en relació a la localització lateral (35%) (11/31). Durant la cirurgia es van identificar GC en el 94% de les pacients (211/225); 90,5% (95/105) a la fase de validació i 96,7% (116/120) a la d'aplicació ($p<0,05$). Dels 211 casos en què es van identificar GS intraoperatòriament en 31 casos (14,7%) havia drenatge a la CMI; 11,5% (11/95) a la fase de validació i 17,2% (20/116) a la d'aplicació ($p<0,05$). Els GS identificats a la cirurgia en 98 casos (46,4%) es tractava de tumors localitzats a zones medial o central del pit, 19,4% (41/211) eren tumors medials i 27% (57/211) centrals. D'aquests drenatges identificats durant la cirurgia la captació es va detectar a la CMI en 18 pacients (18/98; 18,4%) quan els tumors eren medials o centrals (Taula 6). En 14 pacients ni la gammagrafia ni durant la cirurgia amb la gamma sonda es va poder identificar cap GS, dels quals 10 eren a la fase de validació i només 4 a la d'aplicació. Tots els GC axil·lars van ser extirpats exitosament.

Taula 6. Característiques de les pacients dels Grups a.i. , a.ii.

Característiques de les pacients Grup a.i. i Grup a.ii.			
	Total	Fase Validació Grup a.i. n=105	Fase Aplicació Grup a.ii. n=120
Nombre de pacients	225	105/225 (47%)	120/225 (53%)
pT1/pT2	122/103	51/53 (≤ 4 cm)	70/50 ($\leq 2,5$ cm)
<u>Drenatge a CMI</u>	31/225 (14%)		
<u>Drenatge a CMI</u> - T. <u>medial o central</u> - T. <u>lateral</u>	20/31 (65%)* 11/31 (35%)*		
Nombre de GS identificats durant la C	211/225 (94%)	95/105 (90,5%*)	116/120 (96,7%*)
<u>Drenatge a la CMI</u> dels GS identificats a la C	31/211 (14,7%)	11/95 (11,5%)*	20/116 (17,2%)*
Tumors <u>medials o centrals</u> dels GS identificats a la C	98/211 (46,4%)		
Tumors <u>medials</u> dels GS identificats a la C	41/211 (19,4%)		
Tumors <u>centrals</u> dels GS identificats a la C	57/211 (27%)		
<u>Drenatge a la CMI</u> dels T. <u>medials o centrals</u> dels GS identificats a la C	18/98 (18,4%)		

pT1/pT2: Classificació tumor patològic segons el TNM; C: cirurgia; GS: gangli sentinella; CMI: cadena mamària interna; T: Tumor.

* $p < 0,05$

La localització més freqüent (85%) dels GS de la CMI era en el tercer i quart espais intercostals.

Dels 31 casos de drenatge a la CMI (31/225; 4%), 20 eren en la fase d'aplicació (20/116; 17,2%), per tant amb intenció biòpsica dels mateixos, dels quals només en 14 casos (69%) la biòpsia va ser viable. En 6 casos no va ser viable l'exèresi del GS a la CMI. En 2 dels 14 casos amb biòpsia possible hi havia infiltració metastàtica (14%; 2/14). A ambdós casos la infiltració era micrometastàtica, la localització del tumor primari estava situat a la zona interna de la mama i els GS axil·lars també eren positius. La proporció de metàstasis a la CMI, o sigui amb estudi histològic confirmatiu, en relació al total de casos de drenatge del GS identificats al quiròfan i amb biòpsia viable a la CMI era del 1,7% (2/116) en càncer de mama pT1-pT2 fins 2,5 cm de mida patològica màxima (Taula 7). Ambdues pacients amb metàstasis en el GC de la CMI van rebre RT a la cadena ganglionar restant de la CMI després de CC de la mama.

Taula 7. Proporció de metàstasis a la CMI.

METÀSTASIS A LA CMI	
	Fase Aplicació
Viabilitat de biòpsia GS CMI	14/20 (69%)
No viabilitat de biòpsia GS CMI	6/20 (30%)
Metàstasis CMI en biòpsia viable	2/14 (14%)
Metàstasis CMI en relació a GS a CMI identificats a la cirurgia	2/116 (1,7%)

GS: gangli sentinella; CMI; cadena mamària interna.

La localització del tumor primari per pacient en funció de l'estat axil·lar i drenatge a la CMI es mostra a la taula 8, amb un total de 211 pacients per haver exclòs els 14 casos que no mostraven GS o zones calentes a la gammagrafia o a l'acte quirúrgic.

El 19,4% (41/211) eren tumors medials (quadrants interns), dels quals el drenatge a la CMI era en un 7,3% coincidint amb l'aixella negativa i en un 19,5% amb l'aixella positiva. Els tumors centrals (unió de quadrants o retroareolars) representaven el 27% (57/211), amb un 12,3% de drenatge a la CMI. El total de tumors medials i centrals eren un 46% (41+57=98/211), dels quals en el 18,4% (5+13=18/98) havia drenatge positiu a la CMI, 5,1% amb aixella negativa i en un 13,3% amb aixella positiva. En el 80,5% de localització tumoral lateral o externa amb aixella positiva no hi havia drenatge a la CMI. La localització tumoral medial, o medial/central, presentava un patró de drenatge a la CMI, del total de GS detectats al quiròfan, un increment estadísticament significatiu en relació a la localització lateral o externa (taula 8).

Taula 8. Incidència de drenatge a la CMI en relació a la localització tumoral i estat ganglionar. Grup a.

INCIDÈNCIA DE DRENATGE A LA CMI EN RELACIÓ A LA LOCALITZACIÓ TUMORAL I ESTAT GANGLIONAR AXIL·LAR. GRUP a.					
Localització tumoral	Axil·la negativa 22/211 (63,6%)		Axil·la positiva 189/211 (89,6%)		Total GS detectats al quiròfan
	CMI- 14/22 (63,6%)	CMI+ 8/22 (36,4%)	CMI- 166/189 (87,8%)	CMI+ 23/189 (12,2%)	CMI+ 31/211 (14,7%)
Medial 41/211 (19,4%)	5/41 (12,2%)	3/41 (7,3%)	25/41 (61%)	8/41 (19,5%)	11/41 (26,8%)*
Central 57/211 (27%)	0/57 (0%)	2/57 (3,5%)	50/57 (87,7%)	5/57 (8,8%)	7/57 (12,3%)
Medial o Central 98/211 (46,4%)	5/98 (5,1%)	5/98 (5,1%)	75/98 (76,5%)	13/98 (13,3%)	18/98 (18,4%)**
Lateral o Extern 113/211 (53,6%)	9/113 (8%)	3/113 (2,7%)	91/113 (80,5%)	10/113 (8,8%)	13/113 (11,5%)

CMI- : ganglis CMI negatius; CMI+: ganglis CMI positius

* $p < 0,001$; ** $p < 0,04$

6.1.1 - Falsos negatius (FN)

Depenent de la definició dels FN de la tècnica del GS que s'utilitzi, la taxa de FN pot variar⁴⁸. La definició original de FN és la identificació de tumor en un gangli axil·lar, en qualsevol moment, malgrat l'observació d'un GS negatiu a l'avaluació patològica inicial. Però també es pot considerar la definició de FN només si una recaiguda axil·lar s'observa durant el seguiment.

Els FN estaven definits, en la fase de validació, com el nombre de ganglis metastàtics no sentinel·les quan el GS no estava infiltrat, en relació al nombre de GS positius en el buidament axil·lar. A la fase d'aplicació estaven definits incloent el concepte ampli, o sigui quan es detectava un gangli positiu no sentinella durant l'acte quirúrgic, quan el GS era negatiu, o bé quan havia una recaiguda als ganglis axil·lars detectats durant el seguiment clínic de la pacient.

El càlcul de la taxa de FN que s'ha aplicat ha estat:

$$\left(\frac{\text{nombre de pacients amb metàstasis a ganglis no GS}}{\text{nombre total de pacients amb metàstasis axil·lars}} \right) \times 100$$

A la fase de validació la taxa de FN va ser del 8,3% (2/24), en canvi a la d'aplicació va ser del 2,7% (1/37) (taula 9). El FN de la fase d'aplicació va ser detectat per palpació d'un gangli menor de 1 cm sense radioactivitat a la cavitat axil·lar després d'extirpar el GS.

Taula 9. Falsos negatius en funció de la fase.

	FASE DE VALIDACIÓ	FASE D'APLICACIÓ
	GRUP a.i.	GRUP a.ii.
Falsos negatius	8,3% (2/24)	2,7% (1/37)
Mida màxima lesió	4 cm	2,5 cm

Com efecte secundari de la tècnica del GS, en quan a la biòpsia de la CMI, es va produir un cas de pneumotòrax (7%) dels 14 casos en què va ser viable la biòpsia del GS a la CMI. Va haver amb ràpida recuperació de la pacient després de drenatge aspiratiu intraoperatòriament i sense complicacions postoperatòries.

6.2 - PACIENTS subgrup b.

Per l'anàlisi de les recaigudes axil·lars després de la biòpsia del GS en càncer de mama s'analitzen 220 pacients de la fase d'aplicació de la tècnica (grup b.ii), tractades en el període entre gener 2000 a maig 2004. En la fase d'aplicació només es realitzava buidament axil·lar complert en el cas de GS positiu i en 56 pacients d'aquest grup el GS va ser positiu, amb un 25% de buidaments axil·lars positius (14/56). La mida màxima tumoral definida per ser inclosa la pacient a l'estudi va ser de 4 cm en la fase de validació de la tècnica, de 2,5 cm en la primera part de la fase d'aplicació i de 3 cm a partir dels 120 pacients de la fase d'aplicació, essent la mida tumoral de les pacients incloses en la fase de validació de 1,74 cm (0,3-4,5) i en la fase d'aplicació incloent 220 pacients de 1,74 cm (0,3-3,6) (taula 10).

En la fase d'aplicació 1.a.ii. es va detectar un FN durant la cirurgia (gangli sospitós clínicament) amb exèresi d'un GS negatiu 2,7% (1/37). Posteriorment es va detectar en una altra pacient una recaiguda axil·lar als 17 mesos post cirurgia, essent la taxa de FN al total de la fase d'aplicació (grup 1.b.ii) de 3,45% (2/56), sense diferències estadístiques entre ambdues fases. La taxa de FN durant la fase de validació (sempre associada la tècnica de GS amb buidament axil·lar) era del 8,3%. La taxa de FN clínics era de 1,72%; 1 de 56 pacients amb GS+ (taula 10).

Taula 10. Comparació grups a.i. , a.ii. , b.ii.

COMPARACIÓ GRUPS a.i. , a.ii. , b.ii.			
	Fase de validació (n= 105) Grup a.i.	Fase d'aplicació (n= 120) Grup a.ii.	Fase d'aplicació (n= 220) Grup b.ii.
Edat	56,8 (23-88)		60,4 (30-89)
Mida màxima tumoral definida	4 cm	2,5 cm	3 cm
Mida tumor	1,74 cm (0,3-4,5)		1,74 cm (0,3-3,6)
Falsos negatius*	8,3% (2/24)	2,7% (1/37)	3,45% (2/56)
Taxa de Falsos negatius clínics	0	0	1,72% (1/56)

*entre grup 1.a.i. i els demés grups.

* $p < 0,05$

6.3 - PACIENTS subgrup c.

Per l'anàlisi de les diferències en el drenatge a CMI en funció de la localització del tumor primari i del lloc de la injecció del nanocol·loïd s'han analitzat 158 pacients més, consecutives a les 225 estudiades amb la tècnica del GS, en total 383 pacients, tractades entre el període de juny 1998 a juliol 2004.

Vuit pacients presentaven lesions bilaterals, per tant, l'anàlisi era sobre 391 lesions de 383 pacients. En 162 casos les lesions no eren palpables (41,4%; 162/391).

Es van identificar GS a 369 de 391 lesions (94,4%), a l'aixella 367 i a la CMI 55 (55/369; 15%). En 2 casos hi havia drenatge a la CMI, sense detectar GS a l'aixella (2/55; 3,6%), essent l'anatomia patològica negativa en ambdós GS a la CMI. Dels 55 casos de drenatge a la CMI, en 5 l'estudi patològic va demostrar metàstasis (5/55; 9%) (taula 11).

Taula 11. Característiques CMI a grup c.

PACIENTS GRUP c.	
GS identificats a la cirurgia	369/391 (94,4%)
Drenatge a la CMI	55/369 (15%)
Metàstasis a la CMI	5/55 (9%)
Metàstasis de la CMI quan la biòpsia ha estat viable	5/32 (15,6%)

Entre gener de 2001 i juliol de 2004 es van detectar un total de 5 metàstasis al GS de la CMI, 3 més que les descrites en el grup de pacients a.ii. (n=120). Per avaluar si en el grup de pacients c.ii. s'havia modificat el comportament de les metàstasis a la CMI, s'han comparat ambdues fases d'aplicació dels grups a.ii. i c.ii., ja que només a les fases d'aplicació s'havia intentat realitzar biòpsia de l'esmentada cadena (Taula 12).

Els GS identificats a la cirurgia en el primer grup van ser del 96,6% i en el segon grup del 96%; dels quals el drenatge a la CMI era del 17,2% front al 16% respectivament, sense diferències estadísticament significatives. En el 69% dels casos la biòpsia a la CMI va ser viable en el primer grup, arribant al 73% en el segon ($p < 0,05$).

Les metàstasis a la CMI quan la biòpsia va ser viable eren del 14% en el primer grup front al 15,6% en el segon, sense diferències significatives. El total de metàstasis de la CMI en relació al total dels GS identificats a la cirurgia va ser similar a ambdós grups, 1,7% i 1,8% respectivament.

Taula 12. Comparació de les fases d'aplicació. Grups a.ii., c.ii.

COMPARACIÓ FASES APLICACIÓ PACIENTS GRUPS a.ii. , c.ii.		
	Grup a.ii. n= 120/225 Gener'01-Des'02	Grup c.ii. n= 278/383 Gener'01-Jul'04
GS identificats a la cirurgia	116/120 (96,7%)	274/286 [‡] (96%)
Drenatge a la CMI	20/116 (17,2%)	44/274 (16%)
Biòpsia viable de la CMI	14/20 (69%)*	32/44 (73%)*
Biòpsia no viable de la CMI	6/20 (30%)	12/44 (27,3%)
Metàstasis de la CMI quan la biòpsia ha estat viable	2/14 (14%)	5/32 (15,6%)
Metàstasis de la CMI en relació al total de GS identificats a la cirurgia	2/116 (1,7%)	5/274 (1,8%)

GS: gangli sentinella; CMI: cadena mamària interna.

[‡] 8 casos de lesions bilaterals, per tant, 278+8=286 lesions.

* $p < 0,05$

El drenatge a la CMI en funció del lloc de la injecció del nanocol·loïd es descriu a la taula 13. La injecció subdèrmica no va mostrar drenatge a la CMI. Amb la injecció profunda, tant peri, com intratumoral, s'arribava a un 17%. Tot i la tendència a més drenatge a la CMI amb la injecció intratumoral, no es va mostrar diferències estadísticament significatives.

Taula 13. Drenatge a la CMI en funció del lloc de la injecció.

<u>DRENATGE A LA CMI EN FUNCIO DEL LLOC DE LA INJECCIO</u>		
	INJECCIO PROFUNDA 17% (55/323)	
Subdèrmica	Peritumoral*	Intratumoral*
0% (0/68)	15,9% (17/107)	17,6% (38/216)

**(p no significativa)*

En aquest grup de pacients (c.) 8 presentaven tumors bilaterals (383 pacients + 8 = **391 lesions**). D'elles les lesions de localització medial/central presentaven drenatge a la CMI en un 23% (27/117), en canvi els tumors localitzats a quadrants laterals o externs el drenatge a la CMI era del només del 10,5% (27/258), amb diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$) (taula 14).

Taula 14. Drenatge a la CMI en funció de la localització tumoral. Grup c.

<u>DRENATGE A LA CMI DEL TOTAL DE LESIONS (391) EN EL GRUP c. EN FUNCIO DE LA LOCALITZACIO DEL TUMOR PRIMARI</u>	
Medial/Central	27/117 (23%)*
Lateral	27/258 (10,5%)*
Total lesions	55/391 (14,1%)

**p < 0,001*

El patró de drenatge a la CMI del **grup a.** del total de GS identificats durant la cirurgia, és similar al **grup c.** amb una proporció del 18,4% i 23% respectivament quan la localització tumoral era medial o central, front a un 11,5% i

un 10,5% en lesions laterals. A ambdós grups hi havia diferències estadísticament significatives entre les lesions medials i laterals (taula 15).

Taula 15. Drenatge a la CMI en funció de la localització tumoral. Grups a. , c.

<u>DRENATGE A LA CMI EN FUNCIO DE LA LOCALITZACIO DEL TUMOR</u>		
ANÀLISIS COMPARATIU ENTRE PACIENTS GRUP a. i c.		
Localització tumoral	Drenatge a la CMI	
	Pacients a.	Pacients c.
Medial o Central	18/98 (18,4%)*	27/117 (23%)*
Lateral	13/113 (11,5%)*	27/258 (10,5%)*

* $p < 0,001$

Dins la localització medial o lateral tumoral, el drenatge a la CMI depèn de si la lesió és de quadrants superiors (11%) o inferiors (24,5%) ($p < 0,04$). Les lesions del quadrant ífero medial el drenatge és del 31,7% front al súpero medial del 18,4% ($p < 0,05$). Les del quadrant ífero lateral el drenatge era del 18,9% front al súpero lateral del 8,3% ($p < 0,05$). Dins les localitzacions inferiors els tumors medials drenaven a la CMI en un 31,7% front a un 18,9% els laterals ($p < 0,05$). Amb menys proporció, però dins les localitzacions superiors es mantienien les diferències entre les lesions medials (18,4%) i les laterals (8,3%).

La localització lateral inferior tenia una proporció de drenatge similar a la del quadrant medial superior, 18,9% front al 18,4% respectivament. (Taula 16).

Taula 16. Drenatge a la CMI en funció del quadrant tumoral. Grup c.

<u>DRENATGE A LA CMI EN FUNCIO DEL QUADRANT DEL TUMOR. GRUP c.</u>	
Quadrants	Drenatge a la CMI
Quadrants superiors	31/281 (11%)*
Quadrants inferiors	23/94 (24,5%)*
Quadrants medials	27/117 (23%)*
Quadrants laterals	27/258 (10,5%)*
Quadrant súpero medial	14/76 (18,4%)*
Quadrant ínfero medial	13/41 (31,7%)*
Quadrant súpero lateral	17/205 (8,3%)*
Quadrant ínfero lateral	10/53 (18,9%)*

* $p < 0,05$

6.3.1 - Incidència d'afectació histològica de la CMI

Cinc de les 55 pacients (9%) amb drenatge a la CMI presentaven metàstasis ganglionar. La comparació del drenatge a la CMI mostrava diferències estadísticament significatives entre els grups a.i. (11,5%) comparat amb el grup a.ii. (17,2%) (primera fase d'aplicació) i l'última fase d'aplicació (16%) (grup c.ii.), en canvi no s'observaven diferències entre els grups a..ii. i c.ii. Tampoc hi havia diferències significatives entre ambdós grups quan es comparava l'afectació histològica tant en relació a les biòpsies viables a la CMI (14% i 15,6%), com en el total de GS identificats (1,7% i 1,8%). Si al grup c.ii. s'excloïen les pacients analitzades en el grup a.ii. s'observava una tendència, però no significativa,

d'increment de les metàstasis a la CMI tant en relació a les biòpsies a CMI viables com en relació als GS totals identificats a la cirurgia (taula 17).

Taula 17. Comparació del drenatge i afectació de la CMI. Grups a.i. , a.ii., c.ii.

COMPARACIÓ DEL DRENATGE I AFECTACIÓ HISTOLÒGICA A LA CMI					
GRUPS a.i. , a.ii. , c.ii.					
Drenatge a CMI			Metàstasis a CMI		
Grup a.i.	Grup a.ii.	Grup c.ii.	Grup a.ii.	Grup c.ii.	Grup c.ii. sense grup a.ii.
11/95 (11,5%)*	20/116 (17,2%)	44/274 (16%)	2/14 [#] (14%)	5/32 [#] (15,6%)	3/18 [#] (17%)
			2/116 [‡] (1,7%)	5/274 [‡] (1,8%)	3/158 [‡] (1,9%)

[#]Biòpsies a CMI viables; [‡]GS totals identificats a la cirurgia.

*diferències entre drenatge a CMI grup a.i. i els grups a.ii. i c.ii.

**p<0,05*

La incidència d'afectació histològica a la CMI era del 12,5% quan l'aixella era positiva i només del 3,1% quan era negativa ($p < 0,01$) (taula 18).

Taula 18. Incidència de l'afectació histològica de la CMI en funció de l'aixella.

INCIDÈNCIA D'AFECTACIÓ HISTOLÒGICA DE LA CMI			
Axil·la - / CMI -	Axil·la + / CMI+	Axil·la + / CMI -	Axil·la - / CMI +
62,5% (20/32)	12,5% (4/32)*	15,6% (5/32)	3,1% (1/32)*

Axil·la -: sense infiltració axil·lar; Axil·la +: amb infiltració axil·lar.

CMI-: sense infiltració del gangli sentinella de la cadena mamària interna;

CMI+: amb infiltració del gangli sentinella de la cadena mamària interna.

** $p < 0,01$*

7 - **DISCUSSIÓ**

La biòpsia del GS en càncer de mama utilitzat com un test diagnòstic per determinar la presència de metàstasis en els ganglis limfàtics regionals ha esdevingut una tècnica mínimament invasiva acceptada com una alternativa al buidament axil·lar. El procediment identifica el primer o primers ganglis limfàtics de drenatge del tumor primari i reflecteix l'estat dels restants ganglis.

El maneig quirúrgic del càncer de mama ha canviat significativament amb el desenvolupament del drenatge limfàtic i biòpsia del GS. Aquesta tècnica comporta noves dades que demostren la incidència de drenatge i positivitat histològica de la CMI en estadis limitats, què és en el grup de pacients on està indicat aplicar aquesta tècnica. És molt important diferenciar entre la difusió del radio-col·loïd o drenatge ganglionar i la positivitat histològica ganglionar. Fet ben evidenciat a l'axiella i actualment també a la CMI. La biòpsia del GS a la CMI pot provocar pneumotòrax, estant descrits a la literatura entre un 4,6 i un 8%, tot i que generalment és de ràpida recuperació sense allargar la hospitalització^{45,59}. A la primera part de la nostra sèrie amb biòpsies dels GS de la CMI (grup 1.a.ii.) la taxa de pneumotòrax era d'un 7% (1/14), però globalment com no s'ha produït en cap més cas, el percentatge global s'ha reduït a un 3,1% (1/32), el que va a favor d'un aprenentatge acurat de la tècnica quirúrgica.

L'estudi patològic del GS permet detectar micrometàstasis ganglionar, especialment amb l'ús de talls seriats i tècniques d'immunohistoquímica per CAM 5.2. En tumors iguals o menors de 3 cm, habitualment clínicament N0 axil·lar i amb detecció de micrometàstasis al GS, és altament improbable que existeixi ganglis positius a la resta de ganglis⁶⁰. De fet quan més acurada és la tècnica diagnòstica més informació es detecta i, sovint, es desconeix el seu significat pronòstic, com és el cas de la presència de micrometàstasis axil·lars. Per estudiar

quina és la millor actitud a seguir després de detectar micrometàstasis axil·lar en l'estudi del GS, està en marxa un estudi clínic multicèntric aleatoritzat comparant el buidament axil·lar a no fer més cirurgia⁶¹, valorant recaigudes axil·lars, mortalitat, interval lliure de malaltia i morbiditat.

En un estudi quirúrgic aleatoritzat comparant el buidament axil·lar de rutina i la biòpsia del GS en pacients amb càncer de mama la taxa de FN en el buidament era del 8,8%⁶², similar als resultats de la nostra fase de validació i que posteriorment s'ha optimitzat en les fases d'aplicació, però estant descrit fins a un 18%⁶³.

Malgrat que el concepte de biòpsia de GS ha estat extensament validat en el càncer de mama, la seguretat de la tècnica només es podrà provar amb una baixa taxa de recaigudes axil·lars i una supervivència global comparable a fer buidament axil·lar, després d'un llarg seguiment⁶⁴ que no es té fins l'actualitat. Els estudis inicials presenten una baixa taxa de recaigudes axil·lars, en un seguiment mitjà de 3 anys, desconeixent-ne els resultats a llarg termini^{64,65}.

En l'estudi actual només s'ha observat una recaiguda axil·lar durant el seguiment, amb una taxa de FN que s'ha reduït significativament de la fase de validació a la fase d'aplicació (del 8,3% al 3,45%). En una revisió d'estudis en fase de validació de la tècnica, es mostrava una gran oscil·lació de FN del 4% al 40%⁶⁶, tot i què alguns autors han establert que una taxa acceptada de FN seria fins a un 5%, havent-ho aconseguit en la nostra fase d'aplicació. A la taula 19 es pot observar que el seguiment de les sèries es relativament baix i en algun cas amb un baix nombre de pacients. És probable que com més llarg sigui el seguiment es detectin més recaigudes regionals, tot i que Veronesi o col. no trobaven cap recaiguda axil·lar a 167 GS negatius després d'un seguiment de 46

mesos⁶². Aquesta baixa taxa de recaigudes axil·lars després de l'estudi del GS és comparable a la taxa del 1% de les recaigudes després d'un buidament axil·lar o de RT axil·lar^{67,68}.

Taula 19. Taxa de falsos negatius per autors.

TAXA DE FALSOS NEGATIUS			
	FN	Nº pacients	Seguiment mitjà (mesos)
Allweis 2003 ⁴⁷	5%		
Chung 2002 ⁶⁵	1,4%	206	26
Roumen 2001 ⁶⁹	1%	100	24
Giuliano 2000 ⁷⁰	0%	67	
HCP – Fase Aplicació ⁷⁹	3,45%	220	21,2

La reducció dels FN, després de la fase de validació, es correlacionava amb la mida màxima tumoral acceptada. En la fase de validació amb tumors fins a 4 cm, els FN eren del 8,3%, pel que es va decidir reduir la mida màxima de la lesió a 2,5 cm a la fase d'aplicació. En la fase d'aplicació primera amb una mida màxima tumoral de 2,5 cm (grup a.ii.), la taxa de FN es va reduir a un 2,7% i en la fase d'aplicació segona amb una mida màxima tumoral de 3 cm (grup b.ii.), o sigui amb 100 pacients més que el grup a.ii. la taxa de FN va ser del 3,45%. Per tant la reducció de la mida màxima tumoral en l'estudi del GS és una variable a controlar si no es vol incrementar els FN, estant descrit que la tècnica de la biòpsia del GS està indicada a tumors menors o iguals a 4 cm⁷¹, però les recomanacions internacionals són fins a 3 cm. De fet alguns autors han trobat que tumors més

grans de 2 cm es correlacionen amb metàstasis a ganglis diferents als GS^{63,60,72}. S'ha teoritzat que ganglis grans positius podrien bloquejar els canals limfàtics, evitant el pas d'agents en l'estudi del drenatge i que són desviats a ganglis que són negatius⁷³. Un dels nostres FN tenia una macro metàstasis de 15 mm, per tant els FN podrien ser deguts a les macrometàstasis. D'acord amb Nieweg i Estourgie⁴⁸, si d'una manera estàndard es realitza palpació de la zona quirúrgica axil·lar, es detectaran ganglis patològics com en la pacient de la nostra sèrie, pel que es reduirà la taxa de FN clínics. En el nostre cas el percentatge de FN era del 3,45% de les pacients en fase d'aplicació, però essent només del 1,72% els FN clínics que són els que realment són importants.

L'increment del percentatge de detecció de GS a la cirurgia de 6-7 punts sobre el 90,5%, detectat a la fase de validació, es pot explicar en relació a l'increment d'injeccions profundes a les fases d'aplicació, essent el consens de la taxa d'identificació de GS per sobre del 90%, aconseguit en la fase d'aplicació. Per altra part l'evolució del lloc de la injecció del ⁹⁹mTc pot explicar també la reducció del nombre de FN, ja que a la fase de validació (grup a.i.) va predominar la injecció subdèrmica, i a les demés fases la injecció era profunda, ja sigui peritumoral o intratumoral, que va representar un percentatge incrementat de GS identificats durant la cirurgia del 90,5% al 96,7%. No hi ha consens de quina és la millor injecció profunda, la intratumoral o peritumoral, havent-hi autors que consideren superior a la peritumoral^{74,84,45} i altres que la intratumoral és superior^{47,75}. Els FN també han estat relacionats amb la localització del tumor, amb el volum i amb l'activitat del col·loid injectat, però un factor molt important és el nivell i qualitat de l'entrenament dels especialistes involucrats en aquesta tècnica⁷⁶. En aquest estudi la taxa de FN s'ha reduït en el temps per la reducció

de la mida tumoral acceptat, la localització de la injecció i l'increment de l'experiència de l'equip en la biòpsia del GS. És evident que amb el temps els especialista adquireixen major entrenament resultant un decrement en la taxa de FN en la fase d'aplicació⁵⁴.

Els FN de la tècnica del GS estan definits en la fase d'aplicació, on no es realitza de rutina el buidament axil·lar, o bé quan es detecta un gangli axil·lar metastàtic durant el seguiment clínic d'una pacient amb el GS negatiu⁶⁵, o bé quan es detecta un gangli clínicament patològic sense radioactivitat durant l'acte quirúrgic^{77,78}, essent el GS no infiltrat o bé en ambdues situacions. En aquesta sèrie, es va detectar un FN en la fase d'aplicació primera (a.ii.) durant la palpació de la cavitat biopsiada, observant-ne un gangli patològic sense radioactivitat quan el GS era negatiu. En el grup b.ii. es va diagnosticar una recaiguda axil·lar durant el seguiment clínic⁷⁹.

L'estudi del GS comporta l'oportunitat de l'avaluació addicional de la CMI en tumors petits. A la primera part del nostre estudi (grup a.) amb 225 pacients amb tumors T1-T2, només el 14% (31/225) de les pacients tenien drenatge a la CMI, 17,2% (20/116) a la fase d'aplicació (grup a.ii.) amb injecció profunda i 16% en el grup c.ii. amb predomini dels tumors de localització medial (23,1%) en relació a l'externa (10,5%). De fet el drenatge limfàtic extra axil·lar com a la CMI pot ser infraestimat, essent més freqüent del què realment es detecta⁸⁰. Per això, en càncer de mama operable, la incidència d'afectació dels ganglis limfàtics de la CMI oscil·la, del 4% amb ganglis axil·lars negatius en quadrants superolaterals, al 72% en ganglis axil·lars positius en quadrants íferomedials^{81,82}. Però a la vegada, la positivitat de la CMI pot ser sobreestimada, tal com suggereixen Freedman i col.⁴² ja què aquestes dades no es poden extrapolar als càncer de

mama diagnosticats avui en dia, on la majoria es detecten dins un programa de cribatge mamogràfic comparades amb tumors detectats clínicament, què són tumors més grans o amb ganglis axil·lars clínics en un nombre important de pacients.

La incidència del drenatge a la CMI oscil·la, a la literatura, entre un 2,4%⁵⁹ a un 87%⁸³ observable a la taula 20. Aquesta gran oscil·lació depèn del lloc de la injecció del nanocol·loid, del volum injectat, de la dosis del traçador, de la localització tumoral i en gran manera, de l'edat de la pacient⁸⁴. Els nostres resultats oscil·len de 11,5% al 16% en relació amb aquestes variables i que estan definits per l'època dels grups de pacients: 11,5% en el grup a.i., 17,2% en el grup a.ii. i 16% en el grup c.ii.. L'afectació histològica de la CMI descrita a la literatura oscil·la del 13% al 30%^{44,45,49,51,54,59,79,83,85,86}, estan els nostres resultats situats dins d'aquesta franja (14% i 15,6%) i la situació de metàstasis a la CMI amb GS axil·lar negatiu oscil·la del 0% al 7,3% (taula 20). Aquesta situació representa una migració d'estadiatge i un canvi en el maneig com es comentarà més endavant.

Taula 20. Incidència de drenatge i metàstasis a la CMI per autors.

INCIDÈNCIA DE DRENATGE I METÀSTASIS A CMI			
Estudi	Drenatge a CMI	Metàstasis a CMI	CMI+ / GS Ax -
Dupont ⁵⁹	2,4% (36/1470)	14% (5/36)	5,5% (2/36)
Van der Ent ⁴⁵	25% (65/256)	26,8% (11/41)	7,3% (3/41)
Johnson ⁵¹	12,5% (10/80)	30% (3/10)	0%
Krag ⁴⁴	4,3% (19/443)		
Estourgie ⁸³	87% (130/150)	17% (22/130)	7% (9/130)
Benda ⁸⁵	8,3% (9/109)		
Galimberti ⁴⁹		8,8% (14/160)	2,5% (4/160)
Mansel ⁸⁶	9% (62/707)	13% (4/31)	6% (2/31)
H. Clínic ^{54,79}			
validació (n=105)	11,5% (11/95)		
aplicació (n=120)	17,2% (20/116)	14% (2/14)	
aplicació (n=278)	16% (44/274)	15,6% (5/32)	
Total aplicació	16,4% (64/390)	15,2% (7/46)	2,2% (1/46)

CMI+: infiltració del gangli sentinella de la cadena mamària interna.

GS Ax -: gangli sentinella axil·lar negatiu.

No hi ha uniformitat a la literatura en quan a les tècniques de la injecció per identificar el veritable GS. Per identificar els ganglis a la CMI s'havia injectat ^{99m}Tc al periosti costal⁸⁷ i a la porció superior del múscle recte anterior del abdomen homolateral a la mama afecta⁸⁸, però sense correlació amb el tumor i amb falta de correlació entre les imatges obtingudes i la possible afectació ganglionar metastàtica. Actualment la localització més freqüent de les injeccions sí tenen correlació amb el tumor. La injecció peritumoral és la tècnica freqüentment

utilitzada per diferents autors, amb un 5-8% d'identificació de la CMI^{89,44,90,91}. L'associació de la injecció intradèrmica amb la peritumoral pot incrementar el percentatge de visualització de GS axil·lar, però sembla que no incrementa la visualització del GS a la CMI⁹². La injecció subdèrmica sola, tot i propera al tumor, té la desavantatge de presentar resultats pobres en termes de drenatge a la CMI, que pot ser, només, del 2%⁶⁵. Aquests resultats són compatibles amb els nostres, on no es va trobar drenatge a la CMI en cap de les 68 pacients amb injecció subdèrmica. En canvi la injecció profunda intratumoral és un mètode vàlid per incrementar la identificació del drenatge dels GS tant axil·lar com extra axil·lar^{84,93,94,95}. Amb aquest mètode en el 17% dels casos es va detectar drenatge a la CMI en el nostre estudi. La combinació de les injeccions intratumoral i subdèrmica sembla oferir les màximes probabilitats de visualització de la CMI⁸⁵.

Els estudis on mostren el drenatge més elevat a la CMI són els grups danesos^{45,42}, això és degut, probablement, no només a l'associació d'injeccions intra o peritumoral amb la subdèrmica, sinó a la més alta quantitat de volum (3 mL) i amb més activitat (10 mCi) de les descrites a la literatura, així doncs s'incrementa la probabilitat de visualització de drenatge als ganglis de la CMI. L'increment de drenatge a la CMI, en la fase d'aplicació en el nostre estudi, es pot explicar per la migració del lloc d'injecció i per la limitació d'inclusió de pacients en tumors amb una mida menor. Quan més petits són els tumors, menys probabilitat de presentar un bloqueig limfàtic que obstrueixi el trajecte del GS cap a l'àrea de drenatge primària, en canvi en els tumors més grans és possible trobar per aquesta raó una derivació saltant aquesta àrea primària.

Està descrit que els tumors localitzats a quadrants interns tenen més taxa de drenatge a la CMI que els externs^{52,53}, però aquest drenatge no és exclusiu

dels tumors medials⁹⁶. En el nostre estudi també la localització medial era la que més freqüentment ha drenat a la CMI en un 23,1%, front el 10,5% de les lesions laterals, amb diferència significativa, essent similar a la primera part de l'estudi (taula 15). La probabilitat de drenatge a la CMI també depenia de si es tractava d'un tumor de quadrants superiors o inferiors, amb diferències estadísticament significatives, a favor dels quadrants inferiors. O sigui que la màxima probabilitat de drenatge a la CMI eren les lesions del quadrant íferomedial, amb un 31,7% (taula 16), essent aquests resultats concordants amb els de Estourgie i col.⁵².

La localització més comú descrita del drenatge a la CMI són els quatre primers espais intercostals, amb un 85% en els primers tres i fins el 94% en els primers quatre^{30,32,45}. En el nostre estudi aquests espais, tercer i quart, van ser els de localització més freqüent, amb un 85% dels casos⁹⁷.

El drenatge a la CMI amb la tècnica del GS no implica necessàriament metàstasis, el mateix que a la regió axil·lar, però l'exèresi dels ganglis de la CMI no és fàcil i es requereix experiència dels cirurgians per realitzar-les amb mínimes complicacions que són, bàsicament, del tipus de pneumotòrax. La biòpsia de la CMI va ser viable en el 73% dels casos de drenatge en el grup c., i es va incrementar a 75% (18/24) quan només s'analitzaven els casos en què es va intentar biopsiar (grup c.ii.). Aquest percentatge és similar al descrit per altres grups^{45,52}, Aquest nivell d'exèresis es va aconseguir amb mínima morbiditat en una única pacient i va ocórrer en la primera fase d'aplicació (a.ii.) de les 20 pacients que van presentar drenatge a la CMI (1/20; 5%). Va haver una mínima incisió pleural que es va suturar i es va resoldre sense mides dràstiques en el mateix acte quirúrgic. Aquest incident no es va repetir en les demès pacients més que van demostrar drenatge a l'esmentada cadena, per tant, en total, es va

presentar pneumotòrax en un 3,1% de les pacients amb drenatge a la CMI (1/32), essent descrit de un 2,2 a 3,2%^{49,86}.

El total de metàstasis a la CMI han estat 5 en tota la sèrie, que representa una proporció baixa si s'avalua les pacients en la fase d'aplicació amb biòpsia viable (1,8%; 5/274). A la fase d'aplicació de la primera part de l'estudi (a.ii.) amb tumors fins a 2,5 cm només en dos casos havia metàstasis a la CMI (1,7%; 2/116), però si s'analitza el grup c.ii. excloent el grup a.ii., per tant només valorant les lesions que d'una mida màxima tumoral fins 3 cm, s'hi observava una tendència a augmentar el nombre de CMI positives (1,9%; 3/158) però sense diferències significatives (taula 17). Aquesta tendència pot ser deguda a dues raons: per haver ampliat el criteri d'inclusió a tumors de mida fins a 3 cm, o per la utilització d'injeccions profundes. De totes maneres s'esperava que aquest increment de metàstasis a la CMI hagués estat significatiu.

S'ha observat a la literatura que les metàstasis a la CMI s'associen a l'edat, mida del tumor primari i presència de metàstasis axil·lars^{47,98}. De les 5 metàstasis a la CMI en el nostre estudi en 4 casos l'aixella era també positiva, per tant en un cas hi va haver una informació addicional de la situació ganglionar que no reflectia l'anàlisi dels GS axil·lars. Des de l'aplicació de la tècnica dels GS ens trobem informació addicional en tumors petits de ganglis extra axil·lars que d'altra banda es desconixeria. Aquesta positivitat a la CMI essent l'aixella negativa està comportant un canvi d'actitud terapèutica dels tractaments adjuvants, tant a nivell del tractament sistèmic com local, ja que suposa un canvi en l'estadiatge de la malaltia^{49,86}. Segons la classificació TNM⁹⁹ (6^a edició) les 4 pacients amb metàstasis a la CMI van passar de pN1a a pN1c, però el que és més important, la pacient que presentava ganglis axil·lars negatius va canviar de pN0 a pN1b. La

migració de l'estadiatge té una repercussió a poques pacients, per tant l'impacta d'indicació de tractaments adjuvants sistèmics afegits pel fet de trobar el GS de la CMI positiu amb aixella negativa és baix, 4 de 14 casos (29%) en l'estudi de Galimberti i col.⁴⁹ i 2 de 31 (6%) en l'estudi de Mansel i col.⁸⁶. A nivell local per la positivitat de la CMI s'indica RT a la resta de la cadena que no s'ha extirpat¹⁰⁰. Els possibles canvis d'estadiatge estan descrits a la taula 21.

Taula 21. Migració de l'estadiatge per CMI positiva.

CANVI DEL TNM PER BIÒPSIA POSITIVA DEL GANGLI SENTINELLA A LA CMI	
pN0 (Ax-)	pN1b
pN1a (1-3 g+Ax)	pN1c
pN2a (4-9 g+Ax)	pN3b
pN3a (≥ 10 g+Ax)	pN3b

7.1 - Radioteràpia a la CMI

L'avantatge clínica de la tècnica del GS com alternativa al buidament axil·lar és obvi, però la utilitat de la biòpsia del GS a la CMI s'està debatint, pel desconeixement del significat pronòstic de les metàstasis a aquest nivell, sobre tot en tumors petits on les metàstasis són micrometàstasis o, en tot cas, microscòpiques. De fet en la nostra sèrie la majoria de biòpsies positives a la CMI eren micrometàstasis. A l'actualitat, prèviament a la cirurgia del càncer de mama localitzat, es realitza una ressonància magnètica (RM) mamària que permet planificar la cirurgia més adient a cada cas al determinar la mida tumoral i distribució neoplàsica més precisa i amb la possibilitat de descartar multifocalitat o multicentricitat. La RM ens pot reportar, també, l'estat macroscòpic de la CMI, essent normal en totes les pacients amb tumors de menys de 3 cm. Cal preguntar-se quan la metàstasis al GS de la CMI es tracta d'una micrometàstasis, quin és el benefici real del tractament de la resta de la cadena.

En pacients amb tumors medials o centrals s'han descrit pitjors resultats en quan a supervivència global o supervivència lliure de malaltia, amb un risc incrementat significativament de metàstasis a distància en relació a pacients amb tumors laterals^{101, 102}. Tenint en compte que hi ha més incidència d'afectació de la CMI quan els tumors són medials o centrals, es pot hipotitzar que el decrement de supervivència en aquestes localitzacions podria ser degut a l'afectació de la CMI. Per tant, el tractament de RT postoperatori ampliat a aquesta cadena hauria de reportar algun benefici. El tractament de RT incloent la CMI en el càncer de mama està controvertit, més en els estadis I-II, que són els casos en què precisament s'aplica l'estudi del GS. Hi ha estudis aleatoritzats amb resultats no homogenis en

quant al tractament de la CMI. Les sèries quirúrgiques incloent buidament de la CMI a la MR coneguda per mastectomia radical extensa (MRE) front a la MR sola amb gran nombre de pacients, 1453⁸² i 716⁸² respectivament, no han demostrat diferències en quan a supervivència global, supervivència específica, ni per localització tumoral, però amb un augment de la morbi-mortalitat associada a la MRE, resultats que es mantenen a 30 anys³³. En canvi en l'estudi de Meier i col.¹⁰³ havien observat un benefici en la supervivència a 10 anys amb la MRE quan la localització tumoral era medial o central, el que sembla un clar benefici del tractament quirúrgic de la CMI en pacients amb elevada probabilitat de drenatge a aquesta cadena ganglionar.

En el grup del NSABP¹⁰⁴ es va dissenyar un estudi aleatoritzat en 1.665 pacients on es comparava MR front a Mastectomia amb buidament axil·lar o Mastectomia sense buidament axil·lar però amb RT regional que incloïa la CMI. Els resultats a 10 anys indiquen que la localització tumoral en la mama no influencia el pronòstic i que la irradiació dels ganglis de la CMI en pacients amb lesions de quadrants medials no millora la supervivència. La conclusió va ser que les variacions en el tractament L-R no és important per determinar la supervivència.

En un estudi suec aleatoritzat de 960 pacients amb estadis I-III operables es va realitzar MRM o MRM amb RT pre o postoperatòria amb una dosi de 45Gy al llit de la mastectomia i àrees ganglionars incloent-hi la CMI. Es demostrà als 10 anys de seguiment que les pacients que van rebre RT presentaven una reducció significativa en la taxa de metàstasis a distància, comparades amb el grup exclusivament quirúrgic¹⁰⁵. Aquesta disminució de la taxa de metàstasis en el grup

que va rebre RT no s'acompanyava, però, d'un augment en la supervivència, però sí d'una tendència a l'augment.

Un estudi noruec aleatoritzat¹⁰⁶ utilitzà radiació convencional o ⁶⁰Co en 1.115 pacients, comparant mastectomia amb o sense RT, mostrava que la RT no modificava la supervivència global, però en el subgrup de pacients amb tumors medials havia un benefici en la supervivència en el braç de RT. Aquest benefici es veia, però, contrarestat per un increment significatiu en el nombre de morts causades per infart de miocardi en les pacients que havien rebut irradiació amb ⁶⁰Co. Degut al major rendiment en profunditat del ⁶⁰Co s'havia administrat una dosis elevada al cor, indicant que la dosis d'irradiació al cor té importància.

A l'any 1990 es va publicar un altre estudi suec de Rutqvist i Johansson¹⁰⁷ on avaluaven la hipòtesis que la RT en el càncer de mama podia causar infart de miocardi. S'estudiava la mortalitat específica en funció de la lateralitat del tumor entre 54.617 pacients del Registre de Càncer Suec tractades durant els anys 1970-1985. S'assumia que la RT en els tumors de la mama esquerra comportava una dosis més altes al miocardi que un tractament similar a la mama dreta. Amb 9 anys de mitjana de seguiment els resultats mostraven que les pacients amb tumors de la mama esquerra tenien una mortalitat més elevada degut a infart de miocardi en relació a les pacients amb tumors de la mama dreta ($p < 0,01$). No es va fer un anàlisi pormenoritzat de la tècnica d'irradiació, energia i esquemes de tractament emprats, però a la majoria dels casos s'havia inclòs la CMI en el volum d'irradiació.

En altres estudis on la RT postoperatòria ha incorporat la CMI no s'ha vist diferències en la taxa de recaigudes L-R, ni en la supervivència global ni en metàstasis a distància^{31,101,108}, però aquests no han estat dissenyats per valorar el

paper de la irradiació d'aquesta cadena ganglionar. L'únic estudi que hagués pogut demostrar el paper de la RT adjuvant a la CMI és l'estudi finlandès de Kaija i Maunu¹⁰⁹. Només s'inclouïa la CMI postoperatòria sense les cadenes ganglionars supraclavicular (SC) ni axil·lar. L'objectiu primari, però, era la toxicitat i per tant, el seguiment ha resultat curt. Inclouïa 270 pacients amb estadi I-II tractades amb CC i RT a la mama amb aleatorització posterior entre rebre o no RT a la CMI. Als 2 anys de seguiment no hi havia diferències en quan a RL.

Vinod i Pendlebury¹¹⁰ van revisar el nivell d'evidència en la indicació de la irradiació electiva de la CMI en el tractament del càncer de mama. No van trobar cap estudi amb nivell d'evidència I. L'anàlisi incloïa 6 estudis aleatoritzats i 9 retrospectius de càncer de mama precoç, no observant avantatja amb nivell d'evidència II, tot i que algunes dades retrospectives suggerien que la irradiació de la CMI millorava la supervivència a tumors localitzats medials i ganglis axil·lars positius.

En dos estudis danesos^{35,37} aleatoritzats amb RT postmastectomia a pacients amb càncer de mama operable d'alt risc, hi havia una avantatja significativa de la supervivència global a favor de la irradiació post-mastectomia. El disseny, però, no estava definit per valorar la contribució de la irradiació a la CMI.

El benefici de la irradiació de la CMI en càncer de mama Estadis I-III està essent examinat actualment en un estudi multicèntric fase III de la EORTC (EORTC 22922)^{111,112,113} amb l'expectativa d'incrementar un 5% la taxa de supervivència a 10 anys. S'inclou pacients amb ganglis axil·lars positius o tumors medials o centrals. La irradiació de la CMI està definida a l'àrea dels tres primers espais intercostals i fins el cinquè espai intercostal per tumors de quadrants

inferomedials. La dosis prescrita és de 50 Gy en 25 fraccions diàries amb un volum planificat a una profunditat de 4 cm amb energia mixta de fotons i electrons. Hi ha l'esperança que aquest estudi aporti la resposta definitiva a la qüestió de la irradiació de la CMI, tot i que no s'exigeix l'anàlisi histològic de l'esmentada cadena.

7.2 - Paper de la RT postoperatòria (RTPO) en el càncer de mama infiltrant operable

El paper de la RTL-R després de la cirurgia en el maneig del càncer de mama ha estat avaluat extensament des de els anys 1950. Durant anys ha existit controvèrsia en quant al benefici de la RTPO en el càncer de mama infiltrant operable¹¹⁴, sobretot quan es realitzava mastectomia. No s'esperava cap benefici d'un tractament loco-regional (L-R) ja que, segons el paradigma proposat a la dècada dels 80, el càncer de mama operable era una malaltia sistèmica, a diferència del criteri de malaltia loco-regional Halstediana¹¹⁵.

El tractament de la majoria dels primers estudis estava focalitzat a nivell local i regional, sense rebre tractament sistèmic adjuvant, i mostraven que la radiació disminuïa les RL-R, però sense detectar-ne cap efecte sobre la supervivència global. Generalment es tractava d'estudis amb pocs pacients, però Cuzick i col.⁴¹ van realitzar el primer metanàlisis d'estudis que s'havien iniciat a l'era pre-QT o teràpia hormonal, suggerint que la RTL-R després de mastectomia disminueix les morts causades per càncer de mama, descens que estava contrarestat per un increment en morts degudes a malaltia cardíaca.

Aquest increment en la mortalitat cardíaca tardana atribuïble a la RTPO es va descriure posteriorment, tant en estudis individuals¹¹⁶ com en altres revisions sistemàtiques o metanàlisis^{117,118,119,120} (taula 22). En tots ells es demostrava una reducció significativa de la taxa de RL-R. En el primer metanàlisis es van incloure estudis que comparaven la MR sense RT front a la mastectomia simple (MS) amb RT en més de 3.000 pacients. Globalment no hi havia diferències significatives en la supervivència, però destacava la tendència, tot i no significativa, de que en el grup que havia rebut RT la supervivència era pitjor per mort de causa no específica⁴¹. Aquest risc excessiu de morts causat per malaltia cardíaca era més gran en els estudis que havien utilitzat tècniques d'irradiació antigues, en les que s'administrava dosis elevades al miocardi per incloure la CMI, per exemple utilitzant ⁶⁰Co u ortovoltatge amb un camp directe a la paret toràcica amb dosis elevades¹²¹ o camps tangencials amplis aprofundits¹¹⁶. A l'any 1994 es va publicar l'actualització del metanàlisis de Cuzick i col.¹¹⁷ havent eliminat estudis més antics i amb dosis no actuals, incloent estudis més homogenis. Tot i així persistia un increment de mortalitat no relacionada amb el càncer de mama. En el segon metanàlisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)¹¹⁸ es van incloure estudis on la cirurgia era mastectomia o CC. Destacava la igualtat en el risc de mort global tant si s'afegia o no RT, amb reducció d'aquest risc degut al càncer de mama, odds ratio (OR) = 0,94 (IC=0,88 a 1), p=0,03, però amb un augment major del risc de mort degut a altres causes, OR=1,24 (IC=1,09 a 1,42), p=0,002.

En el tercer metanàlisis de Whelan i col.¹¹⁹ es van incloure 18 estudis aleatoritzats que englobaven un total de 6.367 pacients que havien iniciat tractament entre l'any 1973 i 1984. El seguiment mitjà oscil·lava de 7,5 a 14,5

anys. A la majoria dels estudis s'inclouïa dones pre i postmenopàusiques amb ganglis positius tractades amb mastectomia radical modificada (MRM). A la majoria dels estudis d'aquest tercer metanàlisis el volum d'irradiació inclouïa la paret toràcica i àrees SC, axil·lar i CMI. La tècnica d'irradiació de la CMI era amb un simple camp anterior^{36,122,123,124}, o estava inclosa en els camps tangencials (camps tangencials amplis aprofundits) per la irradiació de la paret toràcica¹²⁵, o estava tractada amb un camp directe d'electrons^{35,37}, o s'havia utilitzat un camp amb L invertida (Hockey stick) per tractar conjuntament les àrees SC, axil·lar i CMI^{126,125,127}. Només en tres estudis la CMI no s'havia irradiat^{128,129,130}. De 13 estudis es va observar que la RT reduïa el risc de qualsevol recidiva amb una odds ratio (OR) de 0.69 (95% CI, 0.58 a 0.83; $p=.00004$), amb una reducció de les recaigudes loco-regionals (RL-R) amb una OR de 0.25 (95% CI, 0.19 a 0.34; $p=.000001$). La mortalitat es va valorar amb tots els 18 estudis, observant que la irradiació reduïa el risc de mortalitat amb una OR de 0,83 (IC=0,74 a 0,94; $p=.004$). Un efecte positiu del tractament es va veure en 6 de 9 estudis que inclouïen més de 200 pacients. En 2 de 3 estudis amb efecte negatiu del tractament no s'havia completat del tot la irradiació. En aquest metanàlisis es va efectuar incloent o no els dos grans estudis danesos^{35,37}, sense observar diferències en ambdues situacions en la reducció del risc de mortalitat. Els resultats d'aquest tercer metanàlisis de Whelan i col. recolza una evolució en el pensament oncològic en relació a la biologia del càncer de mama. Fa 50 anys prevalia la teoria que el càncer de mama progressava a través de l'extensió local, pel que es feia una cirurgia més extensa, però a partir dels anys 70 i 80 aquesta visió va estar substituïda per considerar al càncer de mama una malaltia sistèmica. El pensament recent és que ambdues hipòtesis són vàlides^{131,115}, de tal

manera que davant de tractament adjuvant sistèmic en el càncer de mama, el control L-R (loco-regional) és important i la reducció de les RL-R pot prevenir el creixement sistèmic a partir de les recaigudes regionals i, així, perllongar la supervivència. Però com des de l'inici d'aquests estudis, han ocorregut molts canvis en el maneig del càncer, no està clar quina RTL-R ha d'incorporar-se en la pràctica clínica diària.

Finalment el quart metanàlisis del grup EBCTCG¹²⁰ analitza 45 estudis, 40 dels quals, amb 19.582 pacients, inclouen informació útil per avaluar tant els episodis de recaiguda i mort, com el tipus de toxicitat. Apart de la reducció significativa de dos terços de les RL-R, com els anteriors metanàlisis, en ell es demostrava que la mortalitat per càncer es reduïa significativament si s'afegia RT (figura 10), però la mortalitat per altres causes estava incrementada (figura 11), compensant, així, la supervivència global que no es modificava. Aquest resultat afavoreix la teoria de què la RT esterilitza els clons residuals L-R reduint el risc d'aparició de RL-R i metàstasis a distància.

Fig. 10. EBCTCG. RTPO.

Mortalitat específica

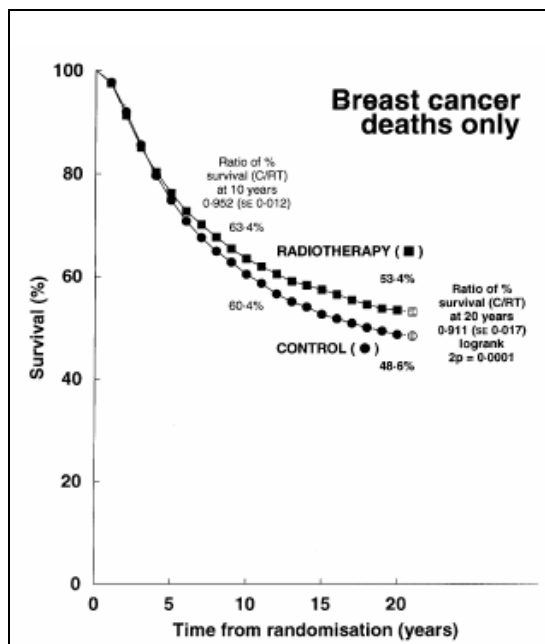
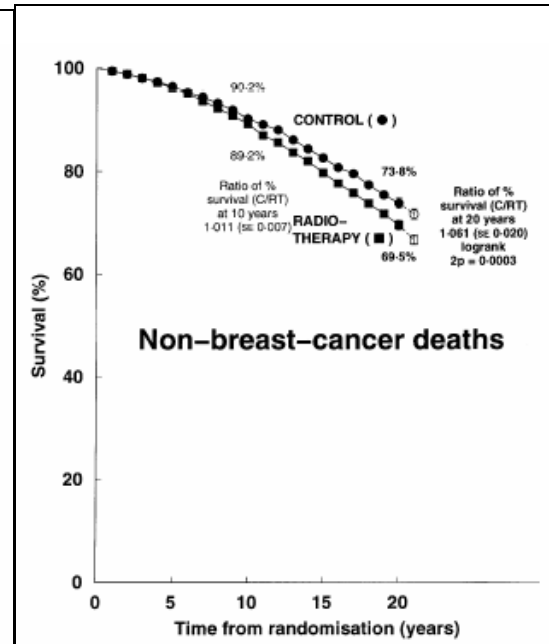


Fig. 11. EBCTCG. RTPO.

Mortalitat no específica



Taula. 22. Meta-anàlisi en RTPO.

Meta-anàlisi	referència	nº estudis	nº pacients	Efecte RT en RL-R	Efecte RT en SVesp.	Efecte RT en SG
1er	Cuzick i col. ⁴¹ <i>Cancer Treat Rep '87</i>	4	3.236	↓	=	↓/15a
Actualització 1er	Cuzick i col. ¹¹⁷ <i>J Clin Oncol '94</i>	8	>8.000	↓	=	↓
2º	EBCTCG ¹¹⁸ <i>N Engl J Med '95</i>	36	17.273	↓	↑	= /10a
3er	Whelan i col. ¹¹⁹ <i>J Clin Oncol '00</i>	18 11	6.367 4.942	↓ ↓	↑	= ↑
4rt	EBCTCG ¹²⁰ <i>Lancet '00</i>	40	>20.000	↓ 30 a 10%	↑	= /20a

RT: radioteràpia; RL-R: recaiguda loco-regional; SVesp: supervivència específica; SG: supervivència global; RTPO: radioteràpia postoperatòria.

En el quart metanàlisis¹²⁰ encara s'inclouïen estudis amb pacients que havien rebut irradiació de la CMI sense una tècnica òptima, el què pot explicar els efectes adversos dels estudis. Per tant, incloure o no la CMI als camps de tractament del càncer de mama en estadis inicials és controvertit; però hi ha la necessitat d'optimitzar les tècniques de tractament per el cas d'incloure-la, aconseguint el màxim control L-R sense incrementar la toxicitat cardíaca^{132,133,41,107}. En definitiva, no hi pot haver beneficis en la sobrevida global si la tècnica no és òptima.

El tercer i quart metanàlisis publicats el mateix any 2000 demostren l'impacta de la RT loco-regional (RL-R) en la sobrevida, però la qüestió és si aquests resultats es poden generalitzar en la pràctica clínica actual, ja què els estudis inclosos havien estat iniciats entre 15 i 25 anys abans, i en la majoria dels casos representen pacients amb ganglis positius tractades amb MRM, amb esquemes de quimioteràpia (QT) tipus ciclofosfamida, metotrexat i 5-fluoruracil (CMF) o tamoxifè que rebien irradiació a la paret toràcica i a totes les àrees ganglionars de risc.

De fet el càncer de mama ha canviat substancialment des de l'inici d'aquests estudis tant en el tipus de cirurgia, tipus de QT i qualitat de la RT. Avui en dia les dones amb càncer de mama amb ganglis positius es tracten amb CC i buidament axil·lar, seguit d'irradiació dins el context de TC de la mama. No queda clar el possible benefici d'afegir irradiació regional en aquesta situació i habitualment, la irradiació de la mama conservada suposa una dosi substancial a la zona baixa axil·lar i a una proporció dels ganglis de la CMI. El tractament sistèmic també ha canviat substancialment, essent tractades la majoria de dones amb règims de QT basats amb antraciclins seguit de tractament hormonal durant

llarg període de temps. De nou no queda clar el benefici adicional de la RTL-R en aquest context i tenint en compte la possible toxicitat cardíaca incrementada quan s'associa irradiació de la mama esquerra i antraciclins¹³⁴. L'energia d'ortovoltatge i el ⁶⁰Co s'havia associat a un increment d'irradiació intratoràcica i concretament cardíaca¹³⁵ amb conseqüència d'un increment de morbiditat cardíaca a llarg termini^{136,137}. Per tant aquestes associacions necessiten estudis per avaluar el paper de la RTL-R.

Els dos metanàlisis de l'any 2000^{119,120} englobaven tres grans estudis aleatoritzats^{35,36,37} on s'estudiava el paper de la RT postmastectomia en més de 3.000 pacients pre i postmenopàusiques d'alt risc. Demostraven una reducció en la mortalitat³⁶ i un increment en la supervivència global^{35,37} d'un 9% i una reducció significativa de la taxa de RL-R a favor del grup que havia rebut RT. Aquest avantatge es va aconseguir sense toxicitat cardíaca per haver utilitzat tècniques modernes de RT¹³⁸. En els dos estudis danesos^{35,37} s'inclouïa específicament la CMI tractada a través d'un camp directe d'electrons. Aquests estudis no havien estat dissenyats per avaluar el paper de la irradiació de la CMI, ni hi havia constància histològica del seu estat ganglionar. Per tant no es pot extrapolar que la inclusió de la CMI sigui el motiu de l'increment de la supervivència, però sí se'n pot concloure que sense afegir toxicitat cardíaca es pot irradiar la CMI. També se'n pot concloure que la irradiació adjuvant després de mastectomia a dones, tant pre com postmenopàusiques, incrementa la supervivència global significativament un 9%, probablement per la esterilització del focus neoplàsic restants a la zona quirúrgica i ganglionar. A partir d'aquests estudis s'ha incrementat l'interès en relació al paper de la RTL-R després de mastectomia en la pràctica clínica diària^{139,140} i l'interès a molts centres d'incloure la CMI en els

campus de RT, oferint-ho, sobre tot, a pacients premenopàusiques amb ganglis positius¹⁴¹.

Recentment s'ha publicat els resultats a 20 anys de l'estudi de la Universitat de Columbia per Ragaz i col³⁸, on es demostra que la RTL-R postmastectomia a pacients premenopàusiques amb ganglis positius rebent QT adjuvant presentava un benefici en la supervivència global, amb una reducció de la mortalitat del 27% (p=0,03). Aquest estudi mostra que amb 20 anys de seguiment, la QT i RT sobre totes les àrees ganglionars i paret toràcica postmastectomia redueix estadísticament tant les taxes de recaigudes tant L-R com sistèmiques, comparat amb QT postmastectomia sola, amb un nivell d'evidència grau I. Amb RT va haver una reducció de la mortalitat específica del 32%, comparat amb un 27% en el grup de QT sola. Aquest benefici en la supervivència global associat a la RT s'ha incrementat amb el seguiment a 20 anys, comparat amb l'estudi amb resultats a 15 anys³⁶. També demostra el fet important que la RT post-mastectomia és tant eficaç en 4 o més ganglis positius com en 1 a 3. Per tant la irradiació produeix, no únicament retard en l'aparició de RL-R sinó, també, benefici en la supervivència a llarg termini, com el tractament sistèmic adjuvant. Aquests resultats confirmen que és necessari el temps de seguiment de més de 15 anys per entendre l'impacta total en la supervivència de les intervencions adjuvants. Els resultats de l'estudi de Ragaz i col.³⁸ són consistents amb els resultats dels dos grans estudis danesos^{35,37} que també confirmaven el benefici en la supervivència amb l'associació de la RT i QT en front de QT sola, i amb el metanàlisis de tots els estudis adjuvants on la RT administrada amb QT es comparava amb la mateixa QT sola, confirmant una reducció significativa de la mortalitat global associada amb la RT¹¹⁹. Però malgrat

una reducció en la mortalitat en càncer de mama i en recaigudes sistèmiques i L-R no es va poder demostrar una millora significativa en la supervivència global en el metanàlisis del EBCTCG¹²⁰. Potser que molts dels estudis inclosos, sobretot aquells que s'havien iniciat abans de 1975, que representaven el 48% dels pacients avaluats, utilitzaven tècniques de RT i esquemes de tractament que avui en dia es consideren obsoletes, i que provoquen més cardiotoxicitat. A més a més, molts d'aquests estudis del metanàlisis incloïen pacients amb ganglis negatius de baix risc, per tant amb un risc de recaiguda baixa, amb menys justificació per assumir els efectes secundaris de la irradiació. Tots aquests factors poden reduir la ràtio terapèutica amb un increment de les taxes de toxicitat sobre els beneficis i poden explicar la diferència entre el metanàlisis del EBCTCG¹²⁰ i l'estudi de Ragaz i col.³⁸. Un re-anàlisis del metanàlisis del EBCTCG mostrava una reducció significativa de la mortalitat de qualsevol causa associada amb la RT entre les pacients amb ganglis positius i entre els estudis iniciats després del 1975¹⁴². Aquesta reducció a llarg termini de la taxa de recaigudes sistèmiques associada a la RT indicava que la malaltia L-R microscòpica que subsisteix després de la mastectomia és l'origen de metàstasis sistèmiques i LR, hipòtesis ja promulgada per diversos autors^{114,143}. Si la RT pot eradicar d'una manera eficaç aquesta font de metàstasis a distància en més del 30% de pacients³⁸, encara que la RT s'administri L-R, té al final un efecte sistèmic important, bé que indirecte. Aquest paradigma és fundamentalment nou, degut a que la majoria dels estudis sobre la RTPO en el càncer de mama reconeixen les reduccions en les RL-R com el principal marcador del benefici de la irradiació^{140,144,145} i, segons Ragaz i col.³⁸, es canvien els paradigmes de la RT post-mastectomia en càncer de mama (taula 23).

Taula. 23. Canvis de paradigmes de la RT post-mastectomia en càncer de mama

Paradigma antic/actual	Nou Paradigma
1. L'objectiu bàsic de la RT és el control L-R.	Encara que la RT s'administra loco-regionalment, té un efecte substancial en la disseminació sistèmica de la malaltia i per tant amb la curabilitat del càncer de mama.
2. L'impacte de la RT s'avalua d'acord a la taxa de RL-R.	L'impacte de la RT s'avalua a partir de la taxa de recaigudes sistèmiques; si no, aquest impacte (en malaltia sistèmica i curació del càncer de mama) pot ser infraestimat.
3. Les recidives sistèmiques s'originen a partir de les RL-R.	Les recidives L-R són només un marcador de recidives sistèmiques. Ambdues recaigudes (L-R i sistèmiques) s'originen a partir de clons malignes assentats profundament; i ambdós poden ser impactats per la RT.
4. La RT pot ser eficaç només si s'utilitza QT inadequada (intensitat de dosis baixa o mitja).	La RT redueix la mortalitat prescindint de la intensitat de dosis de la QT. Encara que el benefici absolut de la radiació pot diferir d'acord a la intensitat de dosis de la QT, la reducció del RR atribuït a la radiació és constant.
5. La RT pot ser eficaç només amb cirurgia inadequada (axil·lar).	Encara que el benefici absolut de la RT pot ser més evident amb cirurgia menys adequada, la reducció del RR atribuït a la RT és similar amb cirurgia axil·lar completa o menys completa.

RT: Radioteràpia; L-R: loco-regional (s); RL-R: recaiguda loco-regional;
 QT: quimioteràpia; RR: Risc Relatiu.

L'impacta de la RT en la disseminació sistèmica o metàstasis i mortalitat per càncer de mama pot estar subestimada i ha d'avaluar particularment a pacients de risc mitjà (pacients amb 1 a 3 ganglis infiltrats) que tenen menor taxa de RL-R, però amb taxes elevades de metàstasis a distància. Inclús, en aquest subgrup de pacients, aproximadament un terç de les metàstasis es podrien evitar utilitzant RT, benefici que hagués passat per alt si només s'examinessin les RL-R³⁸. En pautes de QT a altes dosis, que requerien suport de progenitors hemopoètics, les taxes de RL-R eren elevades quan no s'administrava RTPO, demostrant que inclús dosis altes semblen inadequades per eliminar els clons residuals L-R a pacients amb càncer de mama d'alt risc^{146,147}. Però un dels punts crítics dels estudis de Ragaz i col.³⁶ i danesos^{35,37} és l'aplicabilitat a pacients tractades amb QT que inclou antraciclina¹⁴⁸ i taxans¹⁴⁹, ja que el regim de CMF s'utilitza molt infreqüentment a l'actualitat. Per altra part un punt feble dels estudis de Overgaard i col.^{35,37} era la taxa relativament alta de RL-R coincidint amb buidament axil·lar insuficient, amb una mitjana de 7 ganglis analitzats, pel que s'ha especulat que la RT pot ser eficaç només en el context d'associar-se amb QT¹⁵⁰ o cirurgia subòptima¹⁵¹. En canvi, a l'estudi de la Universitat de Columbia³⁶, la mitjana de ganglis axil·lars analitzats era de 11, que és un estàndard quan no es fa estudi de GS, i les recaigudes amb RL-R aïllades eren del 18% en pacients tractades amb QT sola i del 7% quan s'afegia RT. Aquestes taxes són comparables a les dels estudis amb un seguiment adequat de 10 o més anys amb ganglis positius^{152,153,154}, essent inversament proporcional al nombre de ganglis extrets¹⁵³. Un argument important per la indicació de RT-LR de totes les pacients d'alt risc, prescindint del nombre de ganglis axil·lars extirpats, deriva de les dades dels estudis danesos^{35,37} en el quals es mostra que, inclús en pacients amb un

buidament axil·lar adient, les RL-R en el grup de pacients que van rebre QT sola era de més del 30%, front al 10% quan es va associar RT. Per això els resultats òptims a pacients d'alt risc requereixen tant RT com un buidament axil·lar adient conjuntament amb QT.

7.3 - Complicacions cardíaques

És complexa assegurar l'efecte de la RTPO sobre toxicitat cardíaca tardana, degut a la llarga latència d'aquests efectes i a la possible contribució de factors individuals i terapèutics. Un paràmetre important d'aquest risc és el volum de cor irradiat.

En l'estudi aleatoritzat d'Estocolm amb RT administrada pre o postmastectomia front a no administrar RT, la tècnica de tractament tenia un impacte clar en el risc d'efectes cardíacs¹⁵⁵, així les pacients que havien rebut RT a la CMI, utilitzant tècniques amb una relació dosis/volum cardíaca baixa o mitja, no van experimentar un increment en el risc de mortalitat cardíaca, en canvi quan aquesta relació era elevada tenien un risc incrementat. Els metanàlisis que apuntaven una disminució en la supervivència per morts degudes a altres causes que per càncer de mama han estat comentats en l'apartat de la RTPO.

Els resultats a 20 anys de seguiment de la RT postmastectomia en pacients amb ganglis positius de Ragaz i col.³⁸ demostren que els events cardíacs com primera causa de mort era del 1,8% quan s'afegia RT a la QT comparada amb 0,6% quan eren tractades amb QT sola, no havent-hi diferències estadísticament significatives. En contrast amb la mortalitat cardíaca reportada en el metanàlisis de la EBCTCG¹²⁰, les morts cardíques en el grup de pacients de l'estudi de

Ragaz i col.³⁸ en pacients que havien rebut RT són relativament baixes. Amb el llarg seguiment de 20 anys, el nombre baix de morts per càncer de mama compensa qualsevol increment potencial de mortalitat per causes diferents al càncer de mama, incloent les morts cardíaques.

Estudis recents han demostrat que la RTPO planificada amb tècniques modernes la dosis cardíaca és considerablement menor¹⁵⁶ i això és concordant amb les troballes de la revisió detallada del metanàlisis del EBCTCG per Van de Steene i col.¹⁵⁷. En ella s'observa un benefici en la supervivència en el grup que va rebre RT en assajos recents, probablement degut a utilitzar tècniques modernes amb menor dosis cardíaca. El guany en la reducció de la OR, en relació a la tècnica de RT, era del 21,1% ($p < 0,02$) entre els estudis iniciats després de l'any 1980 en relació als iniciats abans de 1970. El fraccionament a una dosi més elevada (2,75 Gy) que l'estàndard convencional (1,8-2 Gy) presentava també més risc de mortalitat. Això s'ha confirmat també en un recent estudi de pacients que van rebre CC i RT a la mama esquerra, amb un risc relatiu (RR) d'infart de miocardi fatal de 2,6¹⁵⁸, que es reduïa a 1,27 quan s'utilitzaven fraccions convencionals. Molts estudis inclosos en el primer metanàlisi¹¹⁷ havien utilitzat fraccions elevades i aquestes tenen un efecte radiobiològic més elevat.

L'edat major de 60 anys també s'ha relacionat amb un increment de la toxicitat cardíaca total (15,3% en pacients irradiades i 11,1% sense RT)¹¹⁷, essent menor el risc en el subgrup de 50 y 59 anys (6,1% vs 4,5%). No obstant això, l'estudi danès no va observar diferències en el risc de mort degut a toxicitat cardíaca entre pacients postmenopàusiques irradiades i no irradiades post-mastectomia, que era del 2,5% y 3,1% respectivament¹³⁸. Aquest grup conclouia que la tècnica emprada amb electrons tant pel llit de mastectomia, com per la CMI

reduïa la dosis a l'artèria coronària descendent esquerra que és bàsicament la causant de la morbi-mortalitat cardíaca post-RT. El benefici de la RT queda, així, supeditat a que la tècnica pugui protegir l'òrgan cardíac i s'utilitzi un fraccionament òptim. Per tant, sota condicions òptimes, la OR de la reducció de la mortalitat a 10 anys degut a la RTPO pot esperar-se que estigui entre un 15-20%.

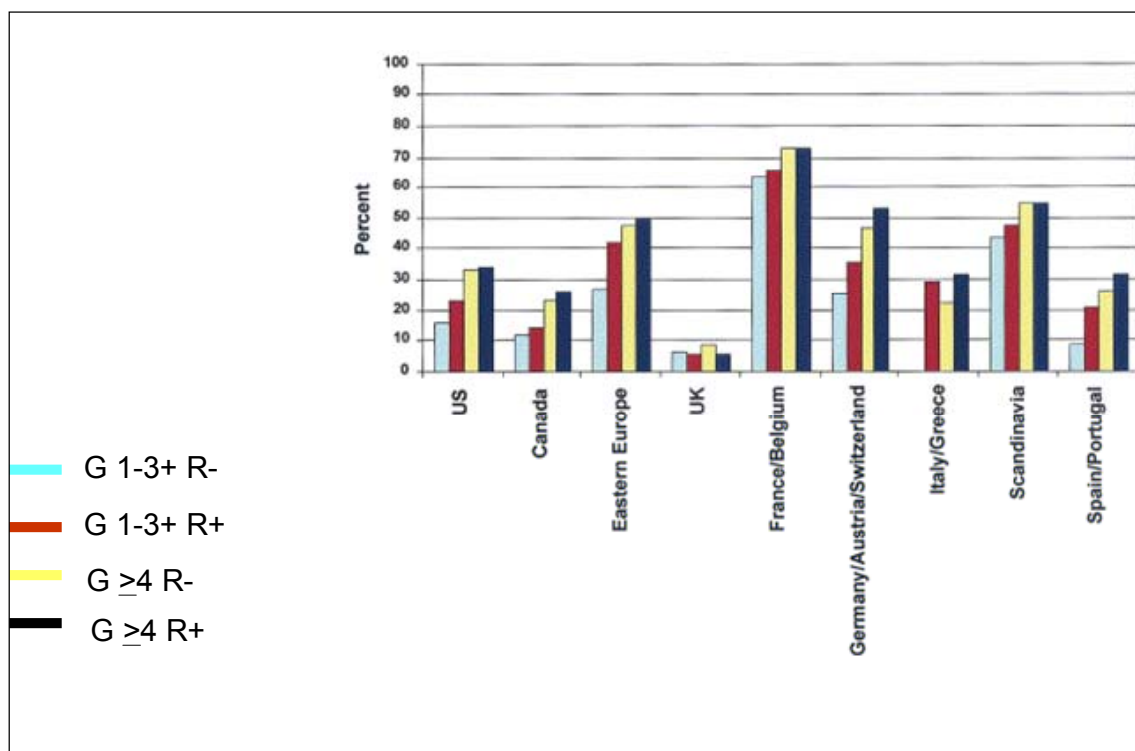
Un altre factor important que contribueix a la toxicitat cardíaca, després de RTPO, és la QT amb règim que conté antraciclins o taxans i el trastuzumab.

La RTPO millora significativament la supervivència tot i que és un tractament L-R. L'única hipòtesis està centrada en el fet que la RL-R pot generar, finalment, malaltia letal a distància o metàstasis, per això, i sense oblidar que el càncer de mama és una malaltia sistèmica, és de gran importància aconseguir un bon control L-R. Aquest fet ja havia estat descrit per Fisher i col. l'any 1991¹⁵⁹ analitzant la relació entre RL i metàstasis. En el protocol NSABP B-06¹¹ troben que la RL és un potent predictor independent de malaltia a distància o metàstasis, amb un RR d'aparició de metàstasis a distància del 3.41 després de RL. De fet la RL és un marcador de risc d'aparició de metàstasis, però no la causa, mentre que el tractament local primari, ja sigui mastectomia o CC amb RT, és preventiu de l'expressió del marcador. Aquestes troballes recolzen l'ús de la cirurgia limitada a la mama. Aquesta informació sobre el risc de metàstasis després de presentar RL es completa amb l'estudi de 5 protocols ganglis negatius de la NSABP (B-13, B-14, B-19, B-20 i B-23)¹⁶⁰ on es conclou que el RR de mort després de RL és de 2,7 vegades en relació a les pacients que no havien presentat RL. Per tant la RL és un fet biològic significatiu i un indicador pronòstic de risc de metàstasis i mort.

S'han d'identificar els subgrups de pacients que més es beneficiaran de la RTPO, no només en termes de prevenció de la RL-R, sinó també de la

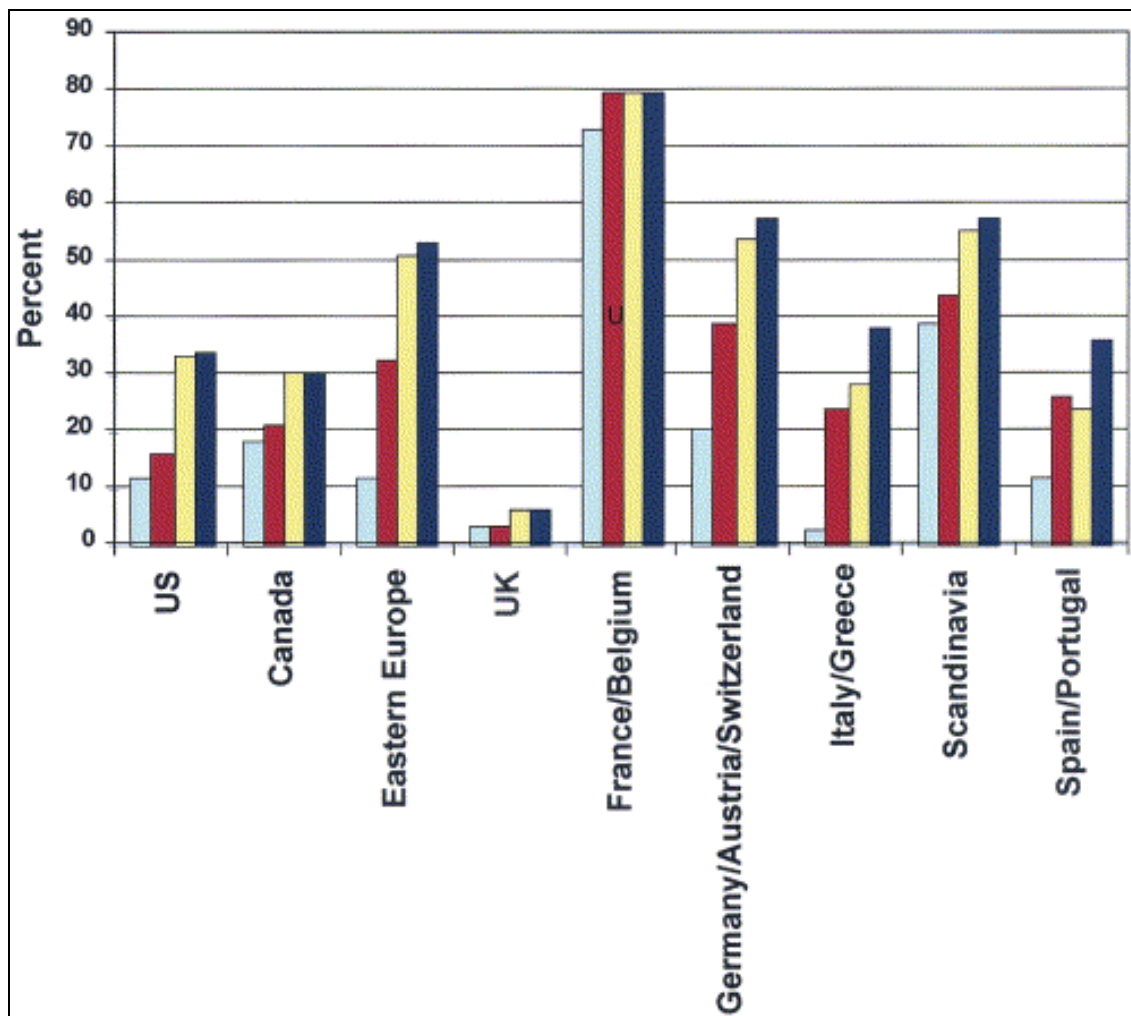
supervivència. Així doncs, la RTPO després de mastectomia no s'ha d'administrar de rutina. L'impacte de la millora de la tècnica en la RT en la última dècada, l'edat i lateralitat a irradiar, faran valorar el risc de toxicitat cardíaca que s'ha de balancejar amb els beneficis potencials. En la majoria d'institucions el tractament estàndard del llit de mastectomia, o de la CC, consisteix en dos camps tangencials medial i lateral. Depenent de l'estadi post-quirúrgic s'inclou, també, la fossa SC i l'aixel·la. A través dels camps tangencials hi ha inclusió parcial accidental de la CMI i dels ganglis axil·lars. Hi ha una gran divergència en les indicacions de la irradiació de la CMI en funció de l'estat ganglionar axil·lar i per països⁴⁰, a pacients mastectomitzades (figura 12).

Fig. 12. RT post mastectomia a la CMI en funció de l'estat axil·lar i Països.



G: ganglis; R-: sense ruptura capsular; R+; amb ruptura capsular.

Fig. 13. RT post CC a la CMI en funció de l'estat axil·lar i Països.



I després de CC (figura 13).

Els resultats d'aquest estudi demostra una variació significativa a nivell internacional en l'actitud del tractament de la CMI. De les divergències en els patrons internacionals es pot concloure que, davant de dificultats en les decisions terapèutiques, els especialistes segueixen l'evidència d'estudis del seu país i zones d'influència cultural. Aquestes variacions en la pràctica assistencial indiquen la necessitat d'aprofundir en les dades en aquesta àrea.

7.4 - Recaigudes a la CMI

A les sèries quirúrgiques de càncer de mama operable s'havia detectat metàstasis als ganglis de la CMI en un 19,1%⁸². El risc de recaiguda aïllada a la CMI a les pacients que havien estat tractades amb només MRM és baix (2-3%)^{8,161,162}. Rubin i col.¹⁶³ van identificar un 7% (16/230) de recaigudes a la CMI en un període de 10 anys. D'aquests pacients només el 32% havien rebut RT. Tractant aquesta cadena en situació de malaltia microscòpica es pot prevenir la futura disseminació L-R i creixement metastàtic a distància. Aquesta teoria es base en estudis en els quals la RTPO de la CMI comporta una avantatge en la supervivència o una reducció en la taxa de metàstasis a distància^{35,36,37,164,165,166}. Les dades que mostren la incidència de metàstasis a la CMI en pacients amb ganglis axil·lars positius és tant alta com del 20-70%¹⁸⁶.

En estudis retrospectius s'ha observat que la irradiació de la CMI no millora la supervivència o que qualsevol benefici en la supervivència per càncer està contrarestatada pel increment en les taxes de toxicitat cardíaca^{167,42}, tal com es va observar en els metanàlisis de treballs aleatoritzats^{41,117}. En un estudi retrospectiu on s'inclouïa la CMI en el camp d'irradiació, basat en la localització del tumor primari o ganglis axil·lars positius, s'observava una taxa molt baixa de recaigudes a la CMI (0,2%)⁴⁵. Hi ha pocs estudis que relacionin l'eficàcia de la radiació a la CMI amb positivitat histològica en càncer de mama, però en general hi ha un increment de les RL-R quan no s'inclou la CMI en el camp del tractament, encara que sense un impacte clar en la supervivència^{168,169}. Per altra banda el nombre de recaigudes a la CMI és baix, probablement degut a la inclusió accidental completa o parcial de la CMI a través dels camps tangencials estàndard. Aquesta inclusió

pot arribar a un 74% dels casos planificats per TAC i que depèn del gruix del panícul adipós subcutani ¹⁷⁰.

7.5 - Gangli Sentinella i RT a la CMI

L'estudi del GS és una tècnica que ha reportat un benefici clar en la reducció de la morbiditat de l'extremitat superior homolateral quan s'ha efectuat un buidament axil·lar complet i indirectament una millora en la qualitat de vida^{171,172}. La tècnica permet la selecció d'aquelles pacients que més probablement es podrien beneficiar de la RT adjuvant regional amb l'objectiu de millorar el control tumoral regional i esterilitzar les possibles cèl·lules tumorals residuals, reduint el risc de futurs implants locals o a distància⁶⁵. Hi ha autors que davant metàstasis a la CMI, detectades amb la tècnica del GS, indiquen efectuar RT a la CMI ^{50,54,173}.

7.6 - Tècniques de RT incloent la CMI

Els antecedents històrics de morts cardíques després d'irradiació postmastectomia que incloïa la CMI, i que contrarestaven l'increment de la supervivència específica, va ser un impacte negatiu per l'administració de RT. Posteriorment es va demostrar que aquestes recaigudes anaven lligades a la tècnica i per tant, era necessari optimitzar-la per disminuir la dosi cardíaca.

Donat que el càncer de mama es tracta freqüentment amb règims de QT amb antraciclina, associades o no a taxans i a trastuzumab, tots ells cardiotòxics, la dosi d'irradiació que rep el cor s'ha de minimitzar al màxim per evitar cardiotoxicitat additiva.

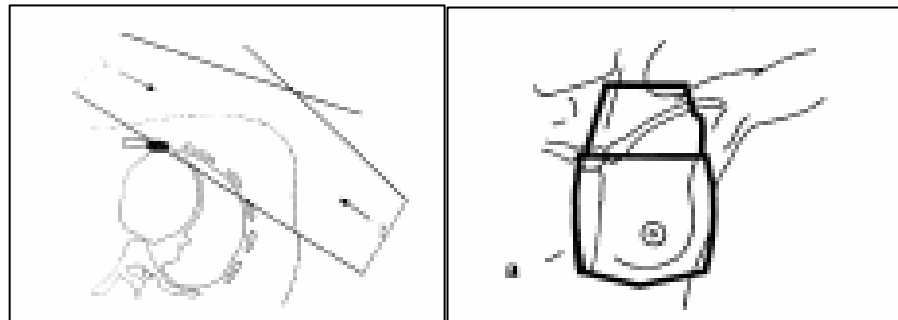
S'han descrit diferents tècniques per incloure específicament la CMI en els camps d'irradiació, però és difícil seleccionar la més apropiada. La situació dels volums a tractar, combinant la mama o llit de mastectomia i la CMI (prop del cor i pulmó), requereix una unió de camps adient per evitar altes dosis en aquests òrgans de risc i garantir l'adequada cobertura dels CTV (volum blanc clínic). La unió de camps a aquest nivell ha estat investigada per Karlsson i Zackrisson¹⁷⁴ i Jansson i col.¹⁷⁵ que van desenvolupar tècniques per irradiació post-mastectomia que inclou la CMI però que requereixen característiques específiques en els Acceleradors Lineals del microtron Racetrack. És una tecnologia que minimitza els problemes dosimètrics a la unió de camps fent un desplaçament automàtic diari de diferents amplituds dels camps col·lidants. Aquesta tecnologia només existeix a pocs centres i per tant, no és generalitzable.

Altres autors han desenvolupat mètodes d'aplicació més general utilitzant tècniques de mono-isocentre^{176,177,178} o amb isocentre múltiple^{179,180,181,182}.

S'intenta solucionar els problemes de la unió de camps, però sense solucionar el fet important sobre les diferents localitzacions dels ganglis de la CMI. L'inconvenient de la unió dels camps tangencials mamaris amb un camp directe a la CMI és que queda una regió de baixa dosis que coincideix o bé a la mama o bé a la regió de la CMI.

7.6.1 - Tècnica estàndard. Irradiació de la mama a través de dos camps tangencials^{183,184,185} sense inclusió selectiva de la CMI (figura 14). Els límits medial, lateral i inferior estan situats a 1-1,5 cm del teixit palpable de mama. El límit superior és el límit inferior del camp SC.

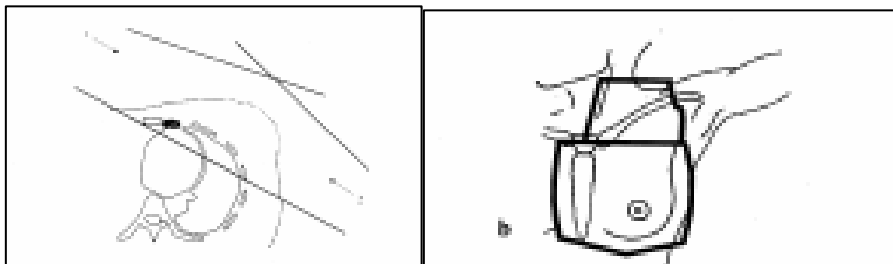
Fig. 14. Tècnica estàndard.



7.6.2 - Tècnica de camps extensos (WT: Wide Tangents) o camps tangencials amplis o aprofundits (figura 15). Inclusió de la CMI a partir dels camps tangencials estàndards per tractar el llit de mastectomia o la mama conservada, però a expenses d'incrementar la dosis als òrgans crítics interns. Per tant inclou volum pulmonar, cardíac i de la mama contralateral amb excés^{184,186,183,187}. A l'estudi de Hare i col.¹⁷⁰ s'analitzà la tècnica d'irradiació del llit de mastectomia a través de dos camps tangencials clàssics a 22 pacients, estudiant la variabilitat d'inclusió de

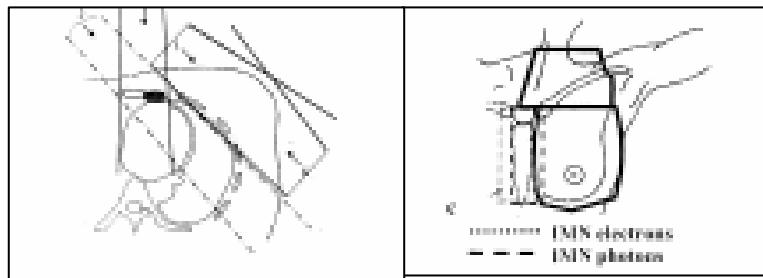
la CMI amb planificació per TAC. Es va observar que només en el 19% dels casos la inclusió de la CMI era completa sense haver d'aprofundir els camps tangencials. En el 55% dels casos la cobertura de la CMI era parcial i en el 27% restant no s'inclouïa. Era menys probable incloure completament la CMI si el gruix de la grassa preesternal era més gran de 10 mm en relació a menys o igual de 10 mm ($p=0,001$). Per tant quan es dissenyen 2 camps tangencials per RT post-mastectomia en el 82% dels casos o bé no s'inclou la CMI o bé s'inclou parcialment.

Fig. 15. Tècnica de camps extensos.



7.6.3 - Tècnica de 5 camps incloent dos camps tangencials, el camp SC, la complementació axil·lar i un camp directe a 0° a la CMI^{184,188} (figura 16). El camp directe a 0° es pot tractar amb tècnica mixta de fotons i electrons. A la zona d'unió dels camps CMI i tangencials és fàcil trobar una zona freda o de menor dosis a la planificada en forma de triangle a la unió dels camps tangencials i el camp de CMI, habitualment proper a la zona del triangle fred hi ha els ganglis de la CMI i pot comportar possibles recaigudes.

Fig. 16. Tècnica de 5 camps.



Per resoldre l'àrea de subdosificació es solapa el camp d'electrons amb el camp tangencial intern, amb el perill de sobredosificació en el teixit cel·lular subcutani proper a la pell, i amb el risc d'aconseguir una línia d'eritema que pot evolucionar a fibrosis dolorosa a la vegada que antiestètica. En el pitjor dels casos pot evolucionar en úlcera¹⁴¹ que requereixi cirurgia plàstica. Els camps tangencials a la mama són coplanaris per evitar la divergència a nivell profund i, així, disminuir la quantitat de pulmó irradiat. La meitat del tractament en el camp de la CMI serà amb electrons, per protegir estructures profundes als òrgans crítics, i l'altra meitat amb fotons per evitar dosis massa altes a la pell.

Per elegir l'energia adequada d'electrons a la CMI es calcula la distància des de la pell a la pleura parietal, just per sota els vasos mamaris interns. Aquesta distància es pren en el segon, tercer i quart espai intercostal amb ecografia i l'energia d'electrons s'elegeix per tenir la isodosi del 85% que cobreixi la profunditat amb 5 mm de marge, a condició que no resulti una dosi massa alta als òrgans de risc. El marge medial es situa a 10 mm més enllà de la línia mitja cap a la zona contralateral, i el marge lateral a 50 mm del mateix costat. El marge caudal generalment es localitza al cinquè espai

intercostal per incloure la part íferomedial de la mama. El marge cranial es situa a 5-7 cm de la forqueta esternal. L'amplada del camp CMI/SC varia degut a la curvatura de la mama i esternó, per això és necessari un motlle individual per unir els camps CMI/SC amb els camps tangencials o bé treballar amb Acceleradors amb les mandíbules asimètriques per evitar divergència a la unió de camps SC i tangencials. La forma de la protecció es determina al simulador, utilitzant el marge del camp tangencial sobre la pell de les pacients. Cranialment el camp en forma de "L" s'estén lateralment fins la meitat de la clavícula per incloure els ganglis SC medials. En el cas que estigui indicat incloure els ganglis axil·lars, una part de la secció cranial del camp en forma de "L" es separa per un camp de fotons anterior per cobrir els ganglis SC i Axil·lars i es complementa la dosis axil·lar a través d'un camp posterior de fotons. Per unir els camps SC als tangencials adequadament, es necessita treballar amb camps tangencials sense divergència. S'han donat solucions geomètriques per diferents autors ja en els anys'80, utilitzant rotacions del capçal, col·limador i rotacions de taula^{181,189,190,191,192}.

El grup canadenc de Ragaz i col.^{36,38} tracten amb un camp directe de Co-60 ambdues CMI, calculat al punt de build-up o de màxima dosis (0,5 cm).

7.6.4 - Tècnica millorada de Hurkmans¹⁹³. Es combinen energies de fotons i electrons pel camp de la CMI. El camp d'electrons de la CMI pren una angulació seguint l'angle del camp tangencial medial, ja descrit l'any 1987 per Woudstra E, i van der Werf¹⁸⁰. Amb l'angulació del camp d'electrons a la CMI es millora la distribució de la dosis a la CMI i es redueix la dosis en el cor, en relació a la tècnica d'un camp anterior a 0°

estàndard. Però encara persisteix un triangle fred a la zona d'unió de camps, tot i menor que si el camp de la CMI fos a 0° graus. El camp SC és independent i s'angula per evitar divergència a nivell de la medulla cervical. Aquesta és una tècnica que pot ser implementada a la majoria d'Acceleradors Lineals. Els ganglis de la CMI es dissenyen a 5 mm al voltant dels vasos de la mamària interna visualitzats per TAC amb contrast. Hurkmans i col.¹⁹³ utilitzen isocentre únic pel camp SC i tangencials mamaris i situen a la pacient sobre un pla inclinat amb l'esternó horitzontal i paral·lel a la taula de tractament. Amb l'esternó paral·lel a la taula de tractament els camps tangencials queden paral·lels a la graella costal només amb rotació del capçal, sense haver de fer rotació del col·limador. Els marges de la CMI s'estenen de 10 a 20 mm més enllà de la línia mitja a nivell contralateral, i el homolateral a 40 mm. La dosimetria de fotons de la CMI amb el capçal angulat ofereix un encaix exacte en el pla dorsal amb els camps tangencials i gràcies a utilitzar el pla inclinat no hi ha necessitat de proteccions individuals, únicament rotació del capçal¹⁸¹. El camp d'electrons de la CMI s'obliquen 7° menys que quan s'utilitzen fotons per desviar el feix de la zona d'unió dorsal. Aquest angle es considera suficient pels autors i no molt crític per prevenir un àrea infra o sobre dosificada a la unió de camps per energies de 6 a 20 MeV, que són les utilitzades habitualment en aquesta tècnica. Els electrons es sobreposen 5 mm amb el camp tangencial intern a la pell. Les energies d'electrons de la CMI s'elegeixen a partir de les imatges del TAC. El camp separat SC, tant amb fotons, com amb electrons, eren camps anteriors amb el capçal a

0°, així es facilita la unió precisa amb els camps axil·lars. Pel tractament de la CMI amb electrons es recomana utilitzar aplicadors de 10x10 cm, en lloc de 25x25 cm, amb l'objecte de tenir menys efecte "bremstrahlung" o radiació de frenat que produeix irradiació secundària a partir del motlle que conforma el camp, ja que aquest és d'un material d'alt nombre atòmic (Z). Els histogrames dosis/volum a la mama era el volum que rebia com a mínim el 95% de la dosis de referència. A l'histograma cardíac es valorà el volum cardíac que rebia la dosis de 10 i 40 Gy per comparar ambdues tècniques, l'estàndard i la millorada. La dosis de 40 Gy representa el volum de dosis alta. A la taula 24 s'observa el decrement del percentatge de volum cardíac que rep 10 Gy o més i, 40 Gy o més, amb la tècnica millorada que comporta una menor probabilitat de complicacions al teixit normal (PCTN) i a nivell cardíac una menor probabilitat d'excés de mortalitat cardíaca a 10-15 anys per causa de la irradiació.

Taula 24. Tècnica millorada de Hurkmans, comparada amb l'estàndard.

	Percentatge de Volum cardíac ≥ 40 Gy	Percentatge de Volum cardíac ≥ 10 Gy	Probabilitat d'excés de mortalitat cardíaca als 10-15 anys
Tècnica estàndard	3,9% (0-7,7%)	60% (43-80%)	2,3% (0,2-4,1%)
Tècnica millorada	2% (0-7,7%)	30% (23-40%)	1,5% (0,1-5,8%)

A la taula 25 s'observa un petit increment de la dosi mitja pulmonar en la tècnica millorada degut majoritàriament a la major part de pulmó irradiat amb el camp de la CMI, però el pulmó que rep una dosi alta pels camps tangencials és menor amb la tècnica millorada (pel desplaçament lateral dels camps tangencials), el què contrapesa parcialment l'increment de dosi degut al camp de la CMI.

Taula 25. Tècnica millorada de Hurkmans, comparada amb l'estàndard.

	Dosi mitja pulmó	Probabilitat de pneumonitis actínica	Dosi màxima a medul·la espinal
Tècnica estàndard	5,3% (3-7,9%)	0,3% (0,1-0,7%)	41% (33-78%)
Tècnica millorada	6,4% (4-10,7%)	0,5% (0,2-1,5%)	33% (18-56%)

La distribució de la dosi a la mama va ser similar a ambdues tècniques del 110-115% en el pla dorsal. Però a la tècnica estàndard s'observà una regió de baixa dosi (<70%) entre els camps de la CMI i els tangencials, essent precisament la zona dels ganglis de la CMI, que queden subdosificats i, a més a més, la major part del cor se situa dins el camp de la CMI. En canvi amb la tècnica millorada de Hurkmans i col.¹⁹³ es millora la cobertura dels ganglis de la CMI (figura 17 i 18) s'inclou menys cor, però s'inclou més pulmó.

Fig. 17. Tècnica millorada de Hurkmans i estàndard. Distribució de dosis.

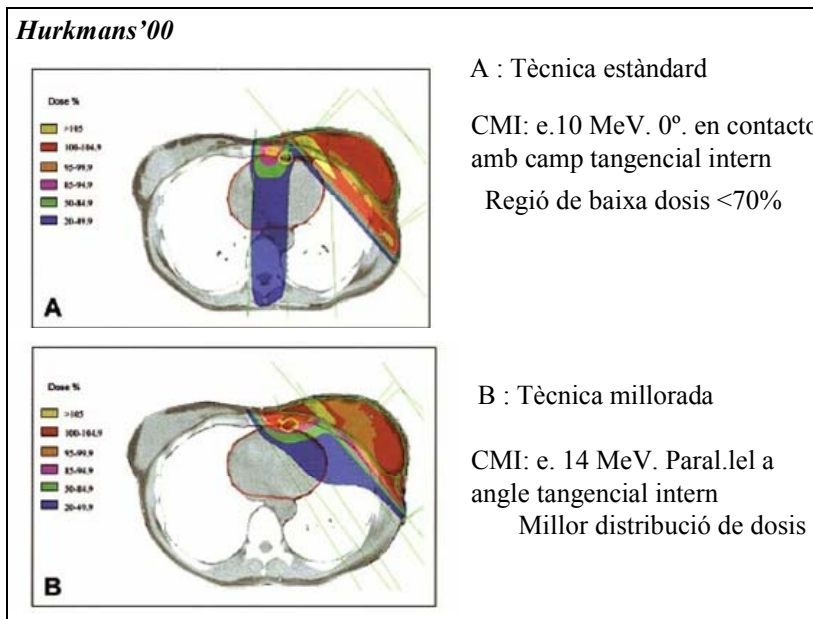
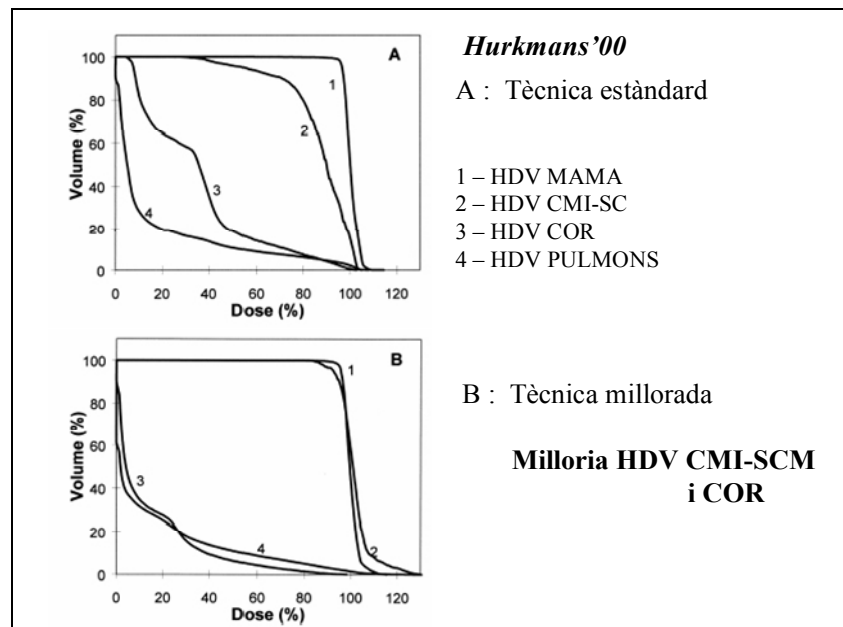


Fig. 18. Tècnica millorada de Hurkmans i estàndard. Histogramas dosis/volum.



Si els ganglis de la CMI es localitzen molt profundament s'ha de tenir present que donat que la dosis dels electrons decau, s'hauria d'utilitzar energies d'electrons fins a 14 MeV amb la tècnica estàndard i fins a 20 MeV en la millorada amb el camp d'electrons obliquo. Si s'utilitza aquestes energies, però, s'incrementa la dosis als òrgans de risc, sobre tot a nivell cardíac en la tècnica estàndard i a nivell pulmonar en la tècnica millorada. Així doncs, quan els ganglis de la CMI són profunds, no s'aconsella irradiar-los. Els electrons angulats a la CMI aporten avantatges, però els fotons angulats adaptats a l'angle del camp tangencial intern està en desús per suposar un excés de dosis al pulmó¹⁸⁶. En definitiva, només els electrons seguiran aquesta angulació i els fotons es definiran a 0°.

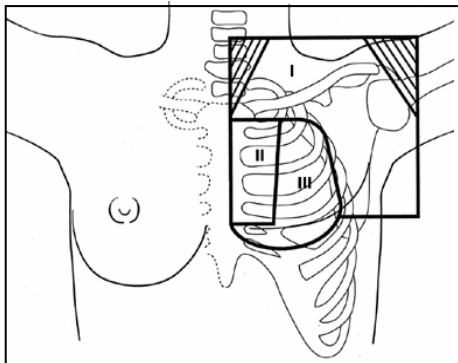
És important la comparació de la PCTN per excés de mortalitat cardíaca entre diferents planificacions per optimitzar el tractament, tenint en compte l'excés de mortalitat cardíaca obtinguda a l'afegir RT postoperatòria a la mastectomia^{117,120}. El model utilitzat va ser descrit per Gagliardi i col.¹⁹⁴. Es va assumir una radiosensibilitat homogènia en el volum cardíac i miocardi i que la tècnica de tractament tenia una influència més gran en el volum cardíac irradiat que la variació interpacient. En general els resultats de la tècnica millorada de Hurkmans i col. demostra una menor dosis cardíaca, però si s'individualitza la tècnica i els ganglis de la CMI són profunds és millor utilitzar un camp anterior. La tècnica òptima depèn bàsicament de la localització dels ganglis de la CMI. La planificació del tractament que inclou la CMI, per tant, s'ha d'individualitzar a través de TAC.

A ambdues tècniques la dosis mitja al pulmó es baixa i varia entre 3 i 11 Gy i la probabilitat de pneumonitis actínica és molt baixa. Així doncs, el petit

increment en la dosis mitja pulmonar en la tècnica millorada no ha de tenir importància clínica¹⁹⁵.

7.6.5 - Tècnica exclusiva d'electrons tant al llit de la mastectomia com a la CMI, però amb electrons de diferents energies en funció de les diferents profunditats d'ambdós volums a tractar^{35,37,138} (figura 19). És una tècnica bàsicament emprada a països nòrdics i utilitzen Acceleradors Lineals amb característiques específiques del microtron Racetrack que controla la unió de camps dels electrons amb electrons i d'electrons amb fotons, per tant no és extrapolable a la majoria d'Acceleradors Lineals.

Fig. 19. Tècnica exclusiva d'electrons.



7.6.6 - Tècnica de camps tangencials parcialment amplis (PWT: Partly Wide Tangents). Es dissenya un camp ampli tangencial amb protecció parcial de la part inferior dels camps per protegir el cor i el pulmó (figura 20). Descrita per Marks i col. a l'any 1994¹⁸⁶ de la Universitat de Duke, Arthur i col.¹⁸⁷ i Severin i col.¹⁹⁶. La tècnica cobreix la CMI fins el quart

espai intercostal, ja què en els quatre primers espais intercostals és on es troben els ganglis de la CMI que amb més probabilitat estan afectes, amb un descens potencial del volum de teixit normal inclòs (figura 20 i 21).

Fig. 20. Tècnica de camps tangencials parcialment amplis.

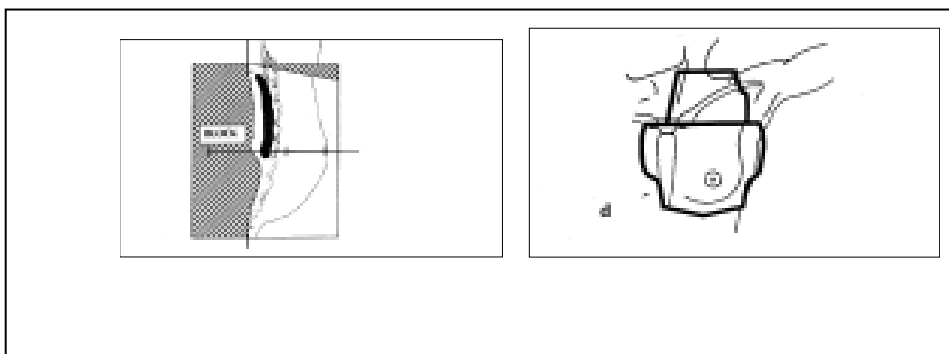
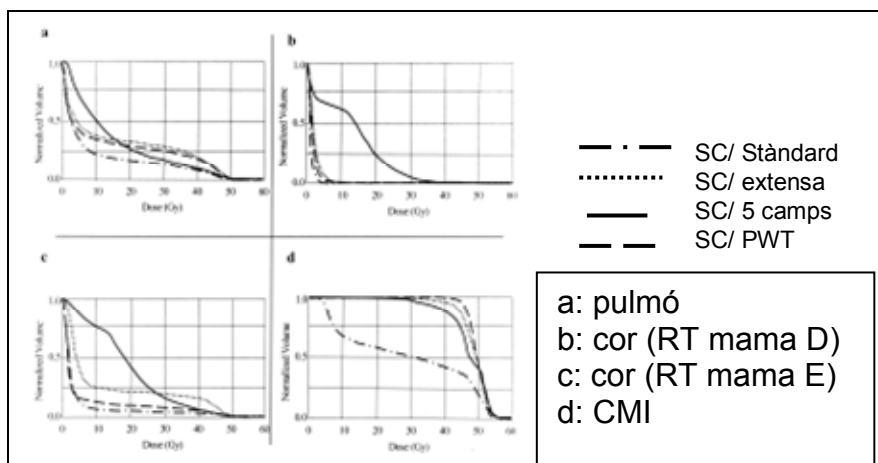


Fig. 21. Tècnica de camps tangencials parcialment amplis.



Arthur i col.¹⁸⁷ van comparar la tècnica de camps tangencials parcialment amples amb la de camps extensos, la de 5 camps (amb irradiació de fotons a través d'un camp anterior i d'electrons angulat), totes elles amb inclusió de la CMI. Es va comparar amb la tècnica estàndard de camps tangencials sobre la mama sense incloure electivament la CMI. La irradiació es planificava en 5 pacients després de CC. El percentatge de volum de pulmó i cor i el percentatge de cobertura de la CMI entre les pacients era variable i depenia de les variacions anatòmiques de les 5 pacients. En canvi les diferències relatives entre les tècniques es van comparar a cada pacient.

Les tres tècniques que cobreixen la CMI inclouen un percentatge de pulmó homolateral gran, 20 Gy al 30% comparat amb el 20%. La tècnica del camp parcialment ample segueix un patró d'inclusió pulmonar similar al dels camps extens, tot i un 3-4% menys. La tècnica que inclou més volum pulmonar a dosis baixes (0-20 Gy) per sota de la dosis umbral de toxicitat pulmonar, és la de 5 camps. Aquest és el resultat de la combinació dels fotons i electrons per reduir la dosis als teixits normals. Però a dosis per sobre dels 20 Gy aquesta tècnica comporta un descens progressiu del volum de pulmó degut als electrons.

En quan al volum cardíac inclòs en el tractament de la CMI a mamas esquerres a dosis fins 20 Gy la tècnica de 5 camps és més del doble que la tècnica de camps extensos. Però degut a la combinació amb els electrons als 30 Gy s'igualen i és baixa a dosis més elevades de 40 Gy. De les tres tècniques que inclouen la CMI quina tracta menys volum cardíac i s'assembla a la tècnica estàndard és la dels camps parcialment amples i està prop de la

tècnica estàndard. Això és degut a què la part més inferior al 4^o espai intercostal està protegida i és aquesta zona inferior on s'ubica el cor.

La cobertura de la CMI depèn de la variació en la profunditat de la cadena. Aquesta profunditat està definida des de la superfície de la pell fins la interfase paret pleural/superfície pleural i és molt variable. La tècnica dels camp parcialment amples cobreix amb un mínim de 45 Gy fins el 4^o espai intercostal a les 5 pacients analitzades.

La inclusió de part de la mama contralateral en la planificació del tractament depèn de l'anatomia i de la tècnica aplicada. Així amb les tècniques del camp extens i del camp parcialment ample s'inclou la mama contralateral a través dels camps tangencials de fotons. En canvi, en la tècnica de 5 camps és a través del camp angulat d'electrons. De fet la inclusió parcial del teixit de la mama contralateral és inevitable si s'inclou electivament la regió de la CMI i es vol reduir el risc de toxicitat pulmonar i cardíaca. Aquest percentatge de dosis a la mama contralateral, però, és baixa i es desconeix el seu significat.

L'estudi conclou que amb les tres tècniques que inclouen electivament la CMI s'irradia com a mínim un 10% més de pulmó i cor, comparades amb la tècnica de camps tangencials estàndard sobre la mama. La tècnica que presenta millor cobertura de la CMI amb dosis baixa al cor és la dels camps tangencials parcialment amples i, a més a més, és fàcilment reproduïble. Aquesta tècnica presenta tres desavantatges, incrementar la dosis al pulmó homolateral que és similar a la tècnica del camp extens (aquesta característica s'ha de considerar en una pacient amb la funció pulmonar compromesa), inclusió del volum de la mama contralateral encara que a dosis baixes i també de no incloure els ganglis baixos de la CMI que són els afectats quan el tumor

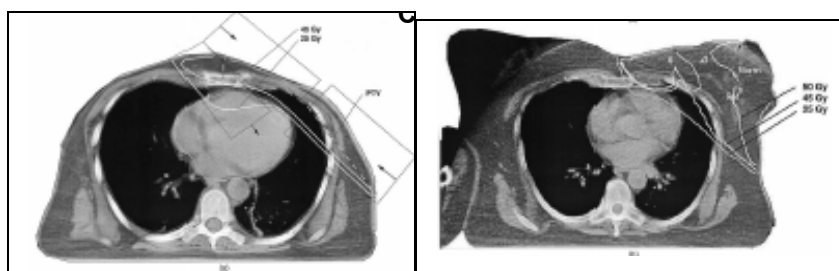
està localitzat a quadrants inferiors. En canvi la tècnica de 5 camps té dificultat en adequar la irradiació als ganglis de la CMI degut a la variació en la seva profunditat. Els autors aconsellen fortament la utilització rutinària de la planificació tridimensional (3D) a partir de TAC, per les grans variacions anatòmiques en el gruix de la paret toràcica i en la profunditat de la CMI.

Severin i col.¹⁹⁶ han fet un estudi comparatiu, en 16 pacients, similar a les tècniques de Arthur i col. excepte la tècnica del camps extens. La conclusió és similar a aquests autors i observaven que la tècnica dels camps tangencials parcialment amples presenta una toxicitat acceptable, especialment en el cor i amb una dosis homogènia tant a pacients amb mama intacta com després de mastectomia.

7.6.7 - Tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial extern per solapar-lo amb el camp d'electrons. És una tècnica descrita per Scrimger i col.¹⁴¹ que és aplicable tant a pacients després de mastectomia (figura 23). com després de la conservació de la mama (figura 24). La planificació de la tècnica és convencional 2,5-D no 3-D ja que malgrat que darrerament hi ha hagut un increment en l'ús de tècniques tridimensionals (3-D) en la planificació de la majoria de tractaments en RT, en el tractament del càncer de mama no s'ha generalitzat a la pràctica diària donat que la planificació 3D és més laboriosa i més consumidora de temps. L'objectiu d'aquesta tècnica amb l'obertura del marge medial del camp tangencial extern és el d'obviar el triangle fred a la unió de camps. Els 5 camps inclouen els 2

camp tangencial, el camp anterior per tractar el camp SC, el camp posterior per complementar l'aixella i un camp anterior d'electrons per tractar la CMI.

Fig. 23 i 24. Tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial extern.



La tècnica 2,5-D suposava un TAC amb només 5 talls repartits entre el límit superior i inferior del volum a tractar. Per solucionar el triangle fred a la unió dels camps Scrimger i col.¹⁴¹ troben que la millor planificació s'obtenia quan la unió dels camps es feia a la superfície cutània, permetent que el marge profund del camp tangencial lateral divergeixi a la regió coberta pel camp d'electrons.

La dosis a la CMI va ser de 45 Gy / 20 fr / 2,25 Gy/fr i cap dels 13 pacients va haver d'interrompre el tractament ni van requerir retardar del mateix per efectes secundaris aguts. Vuit de les 13 pacients van presentar descamació humida al final del tractament a la zona paraesternal d'unió de camps. En una pacient va haver ulceració persistent. En aquest estudi es va calcular la dosis amb pel·lícula i dosímetres termoluminescents (TLD) a la pell sobre l'àrea de sobredosis potencial que era la zona d'unió de camps. La dosis als teixits superficials de la unió de camps va ser del 120% (zona calenta) a la majoria de les pacients, això significa

una dosis total de 54 Gy, però administrada a 2,70 Gy per fracció i no a 2,25 Gy. Això suposa no únicament un increment de la dosis total i de la dosis per fracció, sinó a més un increment de la dosis biològicament efectiva (DBE), tant per efectes aguts com tardans, calculat segons el model lineal quadràtic:

$$(E/\alpha = e^{-\alpha d - \beta d^2})$$

d= dosis per fracció

α/β = dosis en què els components linear i quadràtic de la mort cel·lular són iguals

n= nombre de fraccions

La DBE permet comparar esquemes de tractament (taula 26).

Taula 26. Comparació de les DBE.

DOSIS TOTAL	DOSIS FRACCIÓ	EFFECTES AGUTS α/β 10	EFFECTES TARDANS α/β 3
45 Gy	2,25 Gy	55,13 Gy ₁₀	78,75 Gy ₃
54 Gy	2,70 Gy	68,58 Gy ₁₀	102,6 Gy ₃
Diferència DBE =		13,45 Gy₁₀	23,85 Gy₃

α/β = alfa/beta

DBE= Dosis biològicament efectiva

S'observa que la diferència de la dosi per efectes aguts amb $\alpha/\beta=10$ és de 13,45 Gy₁₀ i per efectes tardans amb $\alpha/\beta=3$ de 23,85 Gy₃, per tant s'hauria d'esperar proporcionalment més efectes tardans que els aguts descrits. Els mateixos autors proposen un desplaçament periòdic de la línia de separació de camps de 0,5 a 1 cm per reduir l'impacte clínic d'aquesta regió. Quan es tractava el costat esquerra la dosi mitja en el cor era de menys de 10 Gy i aproximadament un 5% del volum cardíac rebia una dosi de més de 30 Gy. L'histograma dosi/volum del pulmó homolateral demostrava que el 20% del volum rebia com a mínim 20 Gy. A diferència de la tècnica de camps tangencials amples, en aquesta tècnica de 5 camps el pulmó contralateral rebia una dosi insignificant de 1,6 Gy de mitjana.

Es pot resumir que aquesta tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial extern descriu un compromís raonable entre la cobertura de tot el pit i les regions ganglionars, incloent la CMI, minimitzant la dosi a estructures crítiques i si no es disposa de dosimetria tridimensional, utilitzant 5 talls de TAC espaiats igualment, s'assegura que la CMI està en el volum planificat.

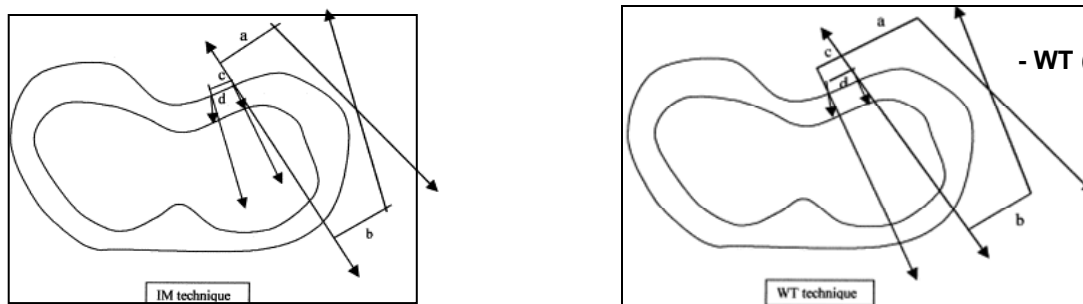
7.6.8 - Tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial intern (Wide Medial Tangent Beam).

És una tècnica descrita per Allen i col.¹⁹⁷, i, a diferència de la tècnica clàssica de 5 camps amb el camp separat per la CMI (figura 25), la tècnica de camp medial tangencial ampli (figura 26) utilitza un camp tangencial medial o intern de fotons que inclou l'àrea de la CMI amb un camp tangencial extern clàssic per incloure només el CTV de la mama o llit de la mastectomia.

L'aportació del camp tangencial medial ampli en el punt de prescripció de la dosis (situat a la meitat geomètrica de la base de la mama, coincidint amb l'isocentre) és baixa i es complementa amb un camp de fotons amb el mateix isocentre i angle que el camp medial ampli, configurat gràcies als col·limadors multilàmines. Després de 14,4 Gy la resta fins 46,8 Gy (32,8 Gy) s'administren amb electrons amb una angulació del camp a 5° del camp tangencial intern per evitar sobredosis a la regió lindant.

Aquests autors comparen ambdues tècniques i conclouen que amb la tècnica de camp medial tangencial ampli s'administra un 26% menys de dosis indesitjada al volum mamari i és més ràpida de realització. A la tècnica clàssica que es compara, tant el camp de fotons com el d'electrons segueixen el límit medial del camp tangencial intern amb una angulació del camp a 5° del camp tangencial intern per evitar sobredosis a la regió colindant. Per una banda s'evita àrea subdosificada amb l'angulació, però hi ha un excés de dosis en el volum pulmonar.

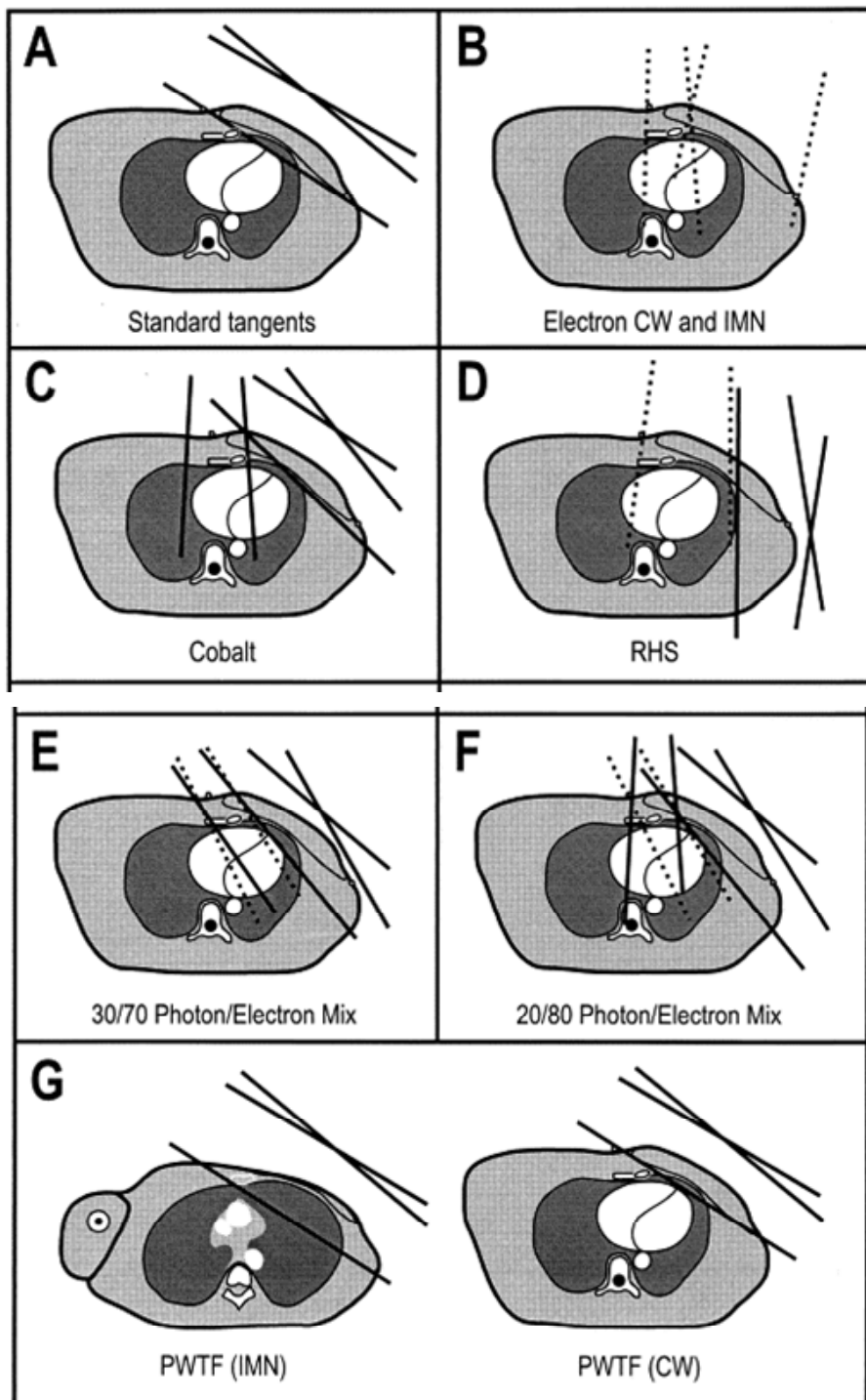
Fig. 25 i 26. Tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial intern.



7.6.9 - Comparació de tècniques per incloure la CMI postmastectomia.

Pierce i col.¹⁹⁸ van analitzar 7 tècniques d'irradiació (figura 27) de la paret toràcica esquerra, SC i CMI homolateral en 20 pacients tractades amb mastectomia. La planificació va ser 3-D dissenyada en el TAC amb contrast.

Fig. 27. Comparació de tècniques per incloure la CMI postmastectomia.



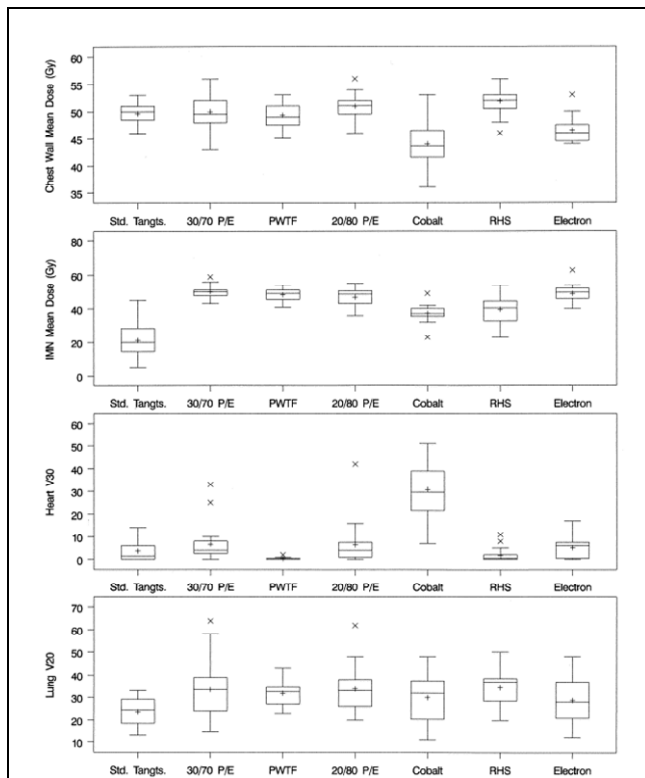
- A:** Camps tangencials estàndard utilitzant camps tangencials no divergents. Amb aquesta tècnica la CMI no es tractava electivament.
- B:** Dos camps d'electrons. La part medial de la paret toràcica i la CMI es tracten amb un camp anterior a 0° d'electrons d'energia de 9 o 12 MeV, per incloure la isodosi del 90% des de la superfície cutània fins la superfície de la pleura anterior. La part lateral de la paret toràcica es tracta amb un camp obliqu d'electrons de 6 o 9 MeV. La unió de camps es feia mòbil, de tal manera que es mobilitzava 0,5 cm en 3 ocasions durant el tractament.
- C:** Camps de ^{60}Co : Similar a l'estudi de British Columbia³⁶. La zona medial de la paret toràcica i la CMI es tracten a través d'un camp anterior a 0° de ^{60}Co , de 8 cm d'ample, centrat a la línia mitja (LM) de la pacient. S'inclou ambdues CMI, la homo i contralateral. La dosi es prescriu a la d_{max} (0,5 cm). Els camps anterior i tangencial medial es solapen 0,5 cm. Bolus de 0,5 cm a dies alterns en els camps tangencials.
- D:** Tècnica Reverse hockey stick (RHS) o pal de hockey invertit. Similar als estudis danesos^{35,37}. La cadena SC i la part lateral de la paret toràcica es tracten amb camps oposats anterior i posterior de fotons de 6 i 15 MV respectivament. S'inclou aproximadament de 1 a 1,5 cm de pulmó. La CMI i la part medial de la paret toràcica es tracten amb un camp directe d'electrons de 9 o 12 MeV, per cobrir amb la isodosi del 90% fins la superfície de la pleura anterior.
- E:** Tècnica mixta de fotons i electrons a la CMI en la proporció de 30%/70% respectivament¹⁹³. La CMI i la part medial de la paret toràcica es tracten amb camps separats de fotons i electrons. El camp de fotons de 6 MV incideix obliqu paral·lel al límit del camp tangencial intern, amb els mateixos límits superior i inferior que els camps tangencials. El marge medial es col·loca a 1-2 cm de la LM i el lateral a 4 cm. La dosi es prescriu a 3 cm. Es combina en un 70% amb un camp d'electrons angulat 10° menys que el camp de fotons i es solapa 0,5 cm a la pell amb el camp tangencial medial.

F: Tècnica mixta de fotons i electrons a la CMI amb proporció de 20%/80%, respectivament¹³². És una tècnica similar al anterior de 30/70, excepte que el camp de fotons de 6 MV és anterior directe a 0° i està solapat 1 cm a la pell amb el camp tangencial medial. El camp d'electrons està angulat 5° menys que l'angle del camp tangencial medial, amb l'adien energia d'electrons i bolus per incloure amb la isodosi del 90% fins la superfície pleural.

G: PWT¹⁸⁶. S'inclouen els 3 primers espais intercostals pel tractament de la CMI. S'identifica el cor i s'exclou de la porció inferior dels camps tangencials, conformant-se amb blocs de cerrobend (material de baix punt de fusió) o multilàmines. Si coincideix el volum de la CMI i el cor, es dóna preferència a protegir el cor, aleshores es suplementària la CMI amb electrons. Els camps tangencials es tracten amb fotons de 6 MV i amb bolus de 0,5 cm diàriament.

La dosi mitja de la paret toràcica i de la CMI, V30 cardíac i V20 pulmonar homolateral, segons la tècnica es mostra a la figura 28.

Fig. 28. Comparació de tècniques per incloure la CMI postmastectomia.



La distribució de la dosis a la paret toràcica en totes les tècniques és acceptable, excepte amb ^{60}Co (C) que presenta una menor dosis mitja a la paret toràcica, estadísticament significativa, en relació a les altres 5 tècniques.

En quan a la dosis mitja a la CMI hi ha més variacions. La tècnica estàndard (A) produeix una menor dosis com era d'esperar, ja que la CMI no estava inclosa en el volum a irradiar. Les tècniques RHS (D) i ^{60}Co (C) mostren menors dosis mitja que les altres quatre.

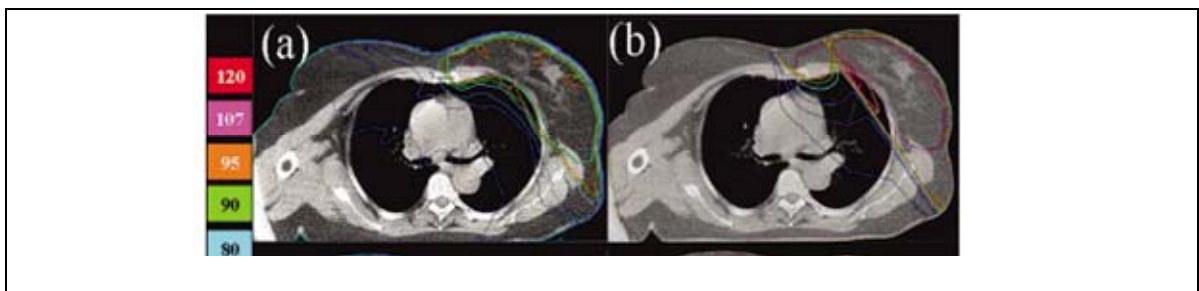
La tècnica amb ^{60}Co (C) mostra un V30c significativament més alt que les altres tècniques. En canvi la tècnica PWT (G) mostra el menor volum cardíac irradiat amb més de 30 Gy, seguit de la tècnica RHS (D) i 30/70 (E).

Bastant similar és el V20p de totes les tècniques, tot i que amb la tècnica estàndard (A) és significativament menor que la PWT (G).

En resum, no hi ha cap tècnica que sigui superior tant per cobrir els PTV del llit quirúrgic i de la CMI i amb una mínima dosis al pulmó i cor. De les 7 tècniques, no obstant, sembla que la PWT és la tècnica que balanceja més adequadament el compromís per cobrir el volum a tractar amb la toxicitat al teixit normal. La selecció de la tècnica de RT ha de basar-se en la reducció estimada del risc de RL-R i l'impacta potencial en la supervivència, el risc de complicacions per cada pacient i l'experiència tècnica per dissenyar plans de tractament complexos.

7.6.10 - Planificació de la RT amb Intensitat Modulada (IMRT). Diferents autors han descrit la tècnica de la irradiació de la mama incloent la CMI amb intensitat modulada (figura 29), o sigui amb planificació inversa a partir de dissenyar les restriccions de la dosi als diferents volums^{199,200,201,202}. La majoria utilitza segments col·limats amb multilàmines.

Fig. 29. Planificació de la RT amb Intensitat Modulada.



(a) 2 camps tangencials i un camp obliquo d'electrons de 15 MeV.

(b) IMRT amb 12 camps de fotons de 6 MV.

Cozzi i col.¹⁹⁹ estudien 25 pacients i a 10 es va incloure la CMI, 6 després de mastectomia i 9 després de conservació de la mama. El volum que rebia més del 90% de la dosi prescrita al volum de tractament planificat (PTV) (V90%) era del $95,6 \pm 1,8\%$ mentres que el V107% era igual a $5,3 \pm 2,8\%$. La dosi mitja al cor era de $10,4 \pm 2,9$ Gy i de $13,3 \pm 2,8$ Gy al pulmó homolateral, amb un V20p de $23,1 \pm 7\%$ i V45p de $0,8 \pm 0,9$ Gy. Tot i amb un seguiment curt de 10 mesos, amb aquesta excel·lent distribució de la dosi no s'ha observat complicacions pulmonars o cardíques. Thilmann i col.²⁰⁰ descriuen la tècnica de IMRT aplicada a 20 pacients. Comparat amb RT convencional la IMRT aconsegueix una millora en la distribució de la dosi al PTV amb una

millor homogeneïtat en la zona d'unió de camps (figura 28). El volum del pulmó homolateral irradiat a una dosi superior a 20 Gy es reduïa significativament amb IMRT, del 24,6% amb RT convencional al 13,1% amb IMRT. El volum cardíac amb una dosi superior a 30 Gy (V30) també es reduïa significativament amb IMRT, del 6,2% amb RT convencional al 0,2% amb IMRT. La desavantatge de la IMRT és l'increment de la dosi integral al teixit normal, que és a expenses de dosis baixes que són les més carcinogenètiques. Cavey i col.²⁰² comparen la IMRT amb dues tècniques convencionals (PWT i fotons-electrons) per tractar la paret toràcica esquerra i cadenes ganglionars incloent-hi la CMI. Tant la cobertura del PTV (V95 com V107), com la homogeneïtat de la dosi de la paret toràcica i de la CMI era significativament millor amb IMRT, comparat amb la tècnica de fotons-electrons. Aquesta millora, en canvi, no era significativa quan es comparava amb la tècnica PWT. Per tant, la IMRT millora la homogeneïtat de la dosi i la cobertura del volum a tractar sobre tot comparat amb la tècnica de fotons i electrons. Quan s'analitzà els HDV als òrgans de risc i la PCTN s'observà que l'excés de mortalitat cardíaca degut al tractament actínic era equivalent (1,9%) amb la tècnica de IMRT i fotons-electrons, i disminueix la dosi cardíaca i la PCTN cardíaca comparat amb la tècnica PWT.

En definitiva la IMRT és una tècnica que aporta un clar benefici, permet una bona cobertura al teixit a irradiar amb bona homogeneïtat, reduint-ne la dosi als òrgans en risc. Requereix, però, d'un programa de planificació específic, consumeix en excés el temps de física i es desconeix la possible repercussió carcinogènica de l'amplia dosi integral a dosis baixa distribuïda al teixit normal.

La IMRT pot ser avantatjosa en casos on la distribució de la dosi obtinguda per RT convencional no sigui satisfactòria per inclusió en excés de pulmó i/o cor. A la vegada, la IMRT demostra la capacitat de mantenir l'avantatge de cada una de les dues tècniques comparades per Cavey i col.²⁰², o sigui reduint la dosi als òrgans de risc, com amb la tècnica de fotons-electrons, i aconseguint una cobertura i homogeneïtat al volum blanc superior a la tècnica PWT.

7.6.11 - Tractament amb combinació de tècniques

La combinació de tècniques permet la irradiació de la mama i la CMI reduint el volum pulmonar homolateral i cardíac a la vegada que minimitzant les zones fredes i calentes en el teixit mamari. Jin i col.²⁰³ combinen la tècnica de WT per les primeres 8 fraccions, seguit d'un camp a CMI d'electrons angulat i colindant amb el camp tangencial intern d'irradiació de la mama, planificat amb tècnica de IMRT. Es comparen les dosimetries de 3 pacients amb la nova combinació i la tècnica WT exclusiva durant tot el tractament i la clàssica del camp obliqua a la CMI. La combinació de tècniques en el disseny d'un tractament (PWT i IMRT) mostra una millora dosimètrica comparada amb les tècniques tradicionals WT i camp obliqua a CMI. Presenta les avantatges de reduir el volum d'irradiació a cor i pulmó i disminuir els punts freds i calents al llarg del pla d'unió a la segona part del tractament, comparat amb les dues tècniques de WT i camp obliqua a CMI.

De fet no hi ha una tècnica única com a "gold standard" per incloure la CMI i, freqüentment, es necessita una planificació individualitzada amb camps

complexes degut a les variacions anatòmiques i a la proximitat dels ganglis de la CMI al cor. De totes maneres la majoria de tècniques analitzades, incloent l'estàndard, presenten una dosi cardíaca més baixa que les tècniques antigues²⁰⁴.

La planificació convencional 2-D no és adequada per representar la dosi prescrita a un volum i, a la vegada, quantificar l'extensió del teixit normal irradiat per estimar la toxicitat al teixit normal. L'anàlisi de la dosi al teixit normal es realitza amb HDV i només es poden generar a partir de la planificació 3-D. La capacitat de l'anàlisi dels histogrames, a més, permet utilitzar models d'efecte biològic, com és la PCTN (probabilitat de complicacions al teixit normal) que estima el risc de toxicitat. La planificació 3-D és, per tant, una eina poderosa que permet ser usada per comparar tècniques de tractament per cobrir adequadament el volum dissenyat i valorar el risc de complicacions.

Tal com s'emfatitza en el consens del "National Institutes of Health Consensus Development Conference on the Adjuvant Therapy for Breast Cancer", la RT en el càncer de mama ha d'administrar-se amb tècniques modernes dissenyades per reduir el volum cardíac²⁰⁵.

7.6.12 - Discussió de la localització i disseny del volum de la CMI

La localització precisa en la posició dels ganglis de la CMI és un pas important en la planificació de la irradiació amb la seva inclusió. En estudis d'autòpsies s'ha mostrat que tant el nombre de ganglis i la seva posició és bastant

variable i que la posició no manté una distància fixa en relació a la línia mitja anterior ni a la profunditat des de la pell²⁰⁶. Bentel i col.²⁰⁷ van trobar una relació lineal entre el diàmetre anteroposterior de la pacient i la profunditat de la localització dels ganglis de la CMI, però en canvi no van trobar cap associació entre aquest diàmetre i la posició lateral dels ganglis. Diferents investigadors han desenvolupat tècniques acurades utilitzant ja des de fa més de 30 anys²⁰⁶ gammagrafies, per localitzar els ganglis, pràcticament tal com ara es ve utilitzant en l'estudi del GS, ecografies i TAC amb contrast^{208,209,210,211,212}. Ege²⁰⁶ en el seu estudi del 1976 descrivia que el nombre de ganglis a la CMI oscil·laven de 2 a 14, amb una mitjana de 7 i que la cadena era de 8 a 21 cm de longitud i de 3 a 5 cm de la línia mitja. En l'estudi de Recht i col.²⁰⁹ la majoria de ganglis de la CMI estaven localitzats a 40 mm lateralment a la línia mitja i a una profunditat de 30 mm, per això en molts centres havien elegit un camp estàndard de CMI acceptant un petit risc d'error geogràfic. Biete i col.⁸⁸ van estudiar la linfogammagrafia de la CMI a través de la injecció a la part superior del múscle recte anterior del abdomen homolateral de la mama afecta, l'estudi va posar de manifest que servia per localitzar i planificar la irradiació de la CMI, però sense utilitat diagnòstica per dificultat de la fiabilitat interpretativa dels resultats.

Per dissenyar el volum de la CMI el grup de Scrimger¹⁴¹ dibuixaven els vasos de la CMI, ja que anatòmicament els ganglis de la CMI estan íntimament relacionats amb l'artèria mamària interna. Aquesta artèria és fàcilment identificable quan es realitza el TAC amb contrast, però en canvi no es veu fàcilment quan no s'utilitza contrast. Per no alterar les densitats tissulars i per tant, els resultats dosimètrics, els TAC de planificació de volum i tractament no es realitzen amb contrast. Per determinar la posició de la CMI en el TAC sense

contrast Scrimger i col.¹⁴¹ van desenvolupar un algoritme predictiu dels vasos limfàtics per utilitzar-ho en cas que no es puguin visualitzar els vasos sanguinis. Es van estudiar 80 casos consecutius de pacients en qui s'havia realitzat una RMN de la mama on es visualitzaven clarament els vasos mamaris interns en els talls coronals en característiques T1. Es va calcular la separació lateral dels vasos i l'amplitud de l'esternó a nivell dels caps claviculars, manubri esternal i a meitat de l'esternó a nivell del 2^o-3er espai intercostal (Figura 30).

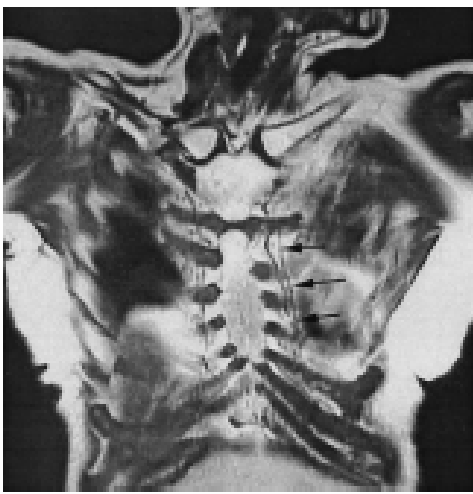


Fig. 30. Localització vasos MI.

Els resultats mostraven que la separació lateral dels vasos mamaris interns no variaven apreciablement en la direcció superior/inferior, amb una variació de només 3 mm en aquest sentit. Lateralment en el 95% dels casos els vasos estaven entre 2,25 i 3,6 cm de la línia mitja al nivell del còrtex esternal posterior, similar a la distància lateral que va descriure Ege l'any 1976 (3-5 cm)²⁰⁶. En la dimensió anteroposterior, els vasos estaven al nivell posterior de l'esternó en cada cas, el que sí que és fàcilment identificable en el TAC de planificació sense contrast. En el cas que els vasos sanguinis mamaris interns no es visualitzessin, s'assumia que els ganglis de la CMI estaven darrera l'esternó a 2,5 cm lateralment de la línia mitja esternal, donant un marge radial de 1,5 cm per definir

el volum planificat (PTV). Per tant, planificant un PTV a la profunditat del còrtex esternal posterior i a 5 cm lateralment de la línia mitja en tots els casos els ganglis homolaterals estaran inclosos en el volum de dosis altes. Pel contrari, en la tècnica de camps tangencials amplis sobre la mama i utilitzant un marge medial de 3 cm més enllà de la línia mitja es pot esperar un 8,5% de ganglis que no estaran inclosos en el volum de dosis altes²⁰⁹ i en un 20% de pacients al menys un gangli no s'inclourà. A més, tenint en compte que amb la tècnica de camps tangencials amplis s'irradiarà significativament més pulmó i mama contralateral que amb la tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial extern.

Hurkmans i col. limiten el camp de la CMI des del límit inferior del camp SC fins el cinquè espai intercostal¹⁹³, o sigui incloent tota la longitud de la mama per evitar zones infratractades del quadrant íferomedial.

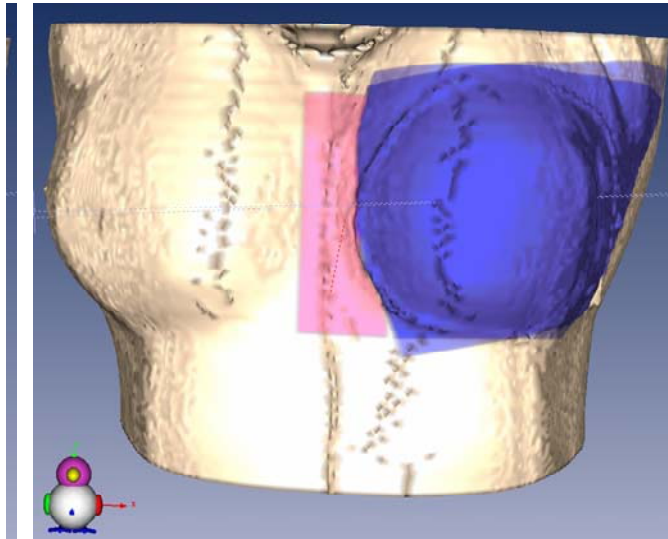
Donada la variabilitat de la localització de la CMI^{207,206} es recomana planificar per TAC amb dosimetria tridimensional la irradiació del càncer de mama, sobre tot quan s'ha d'incloure aquesta cadena.

7.6.13 - Discussió de la longitud del camp de la CMI

En la tècnica de la irradiació amb camps tangencials parcialment amplis^{186,187,196} ja s'ha descrit que només s'inclou els 4 primers espais intercostals per tractar els ganglis de la CMI afectes amb més probabilitat. Scrimger i col.¹⁴¹ també defineixen el quart espai intercostal com límit inferior i el superior coincidint amb els camps tangencials. En el cas de tumors de quadrants íferomedials el camp d'electrons s'estén cabdalment fins el límit inferior dels camps tangencials

(definit com 1-2 cm per sota del plec inframamari), per evitar infradosificació de la zona íferomedial de la mama (figura 31).

Fig. 31. Relació del camp de la CMI amb els camps tangencials.



7.6.14 - Consideracions finals

Cobrir la CMI en el volum de tractament de RT implica un increment substancial de volum cardíac i pulmonar i, per tant, s'ha de seleccionar la tècnica més adient en cada cas per oferir un tractament eficaç i segur. Per reduir toxicitat s'ha de limitar l'àrea de la CMI estrictament als vasos mamaris interns, visualitzats al TAC de simulació amb contrast.

De les tècniques analitzades, apart de la IMRT, és la PWT la que balanceja més adequadament el compromís per cobrir el volum a tractar amb la toxicitat al teixit normal. La millor opció és la planificació de la RT amb combinació de tècniques PWT i IMRT. Per tant, la selecció de la tècnica de RT ha de basar-se en la reducció estimada del risc de RL-R i l'impacta potencial en la supervivència, el risc de complicacions per cada

pacient i l'experiència tècnica per dissenyar plans de tractament complexos. De fet abandonar totalment la irradiació de la CMI és un concepte massa simplista, però tampoc s'ha d'indicar a tothom, sobretot en les mames esquerres, per la toxicitat potencial cardíaca. Per tant s'hauria de balancejar el benefici potencial de la irradiació a la CMI afegit a les tècniques modernes de RT que permeten reduir la dosis als òrgans crítics.

8 - **CONCLUSIONS**

- 1 –** Amb la tècnica del GS en el càncer de mama el drenatge a la CMI no equival a histologia positiva. De fet només un GS de cada 10 drenatges a la CMI tindrà metàstasis. Per tant la proporció de CMI positiva és baixa, només prop del 2% dels casos analitzats. Això equival a 5-6 pacients per any de la Unitat de Patologia de la mama del nostre centre. Així doncs, pel baix nombre de pacients per any en aquestes circumstàncies, és impossible dissenyar un estudi clínic per avaluar el paper de la RT a la CMI en estadis inicials. Les localitzacions tumorals més freqüents de drenatge del GS a la CMI són les lesions de quadrants medials, seguits dels quadrants inferiors. La localització amb més probabilitats de drenatge a la CMI és l'afectació del quadrant ínfero-medial i en lesions medials amb aixella positiva. Per aconseguir una elevada probabilitat de visualització dels ganglis de la CMI s'ha d'utilitzar injeccions profundes del nano-col·loïd.

- 2 –** Malgrat que el percentatge de metàstasis a la CMI quan l'aixella és negativa és baix però no negligible, ja que representa una migració de l'estadiatge. Les pacients "N0" convertides en "N1" haguessin estat subestadiades sense l'anàlisi de la CMI. Aquesta migració de l'estadiatge, però, impacta a poques pacients. El descens dels FN per sota el 4% indica que s'ha aconseguit una tècnica depurada i és fruit de l'experiència dels professionals que integren la Unitat de Patologia de la Mama del nostre centre.

- 3 –** La manca de recaigudes regionals a la CMI en una sèrie de pacients de la Unitat de Patologia de la mama del nostre centre que havien rebut CC i RT exclusiva a la mama, sense estudi del GS, permet concloure que l'afectació subclínica dels ganglis de la CMI pot no tenir un impacta amb creixement regional, però no descarta la hipòtesis de ser una font de metàstasis a distància.
- 4 –** L'afectació histològica de la CMI detectada per la tècnica de la biòpsia selectiva del GS permet seleccionar a les pacients que es podrien beneficiar de RT a aquesta àrea ganglionar. Per tant, el conèixer l'estat de la CMI té implicacions en RT.

Apart de la tècnica de RT amb intensitat modulada que, però, no està a l'abast a tots els serveis d'oncologia radioteràpica, no hi ha cap tècnica que sigui bona universalment, tant per cobrir els PTV mamari i de la CMI amb una dosis mínima als òrgans crítics.

Es conclou que el tractament actínic en el càncer de mama que inclou la CMI hauria de mantenir l'enfoc racional de balancejar el BENEFICI POTENCIAL de la irradiació a la CMI i dissenyar la tècnica més adient en funció de les variacions anatòmiques de cada pacient i analitzar la combinació d'elles a través de HDV.

9 – **BIBLIOGRAFIA**

-
- ¹ F. DE VATHAIRE, réseau FRANCIM. - Estimation de l'incidence des cancers en France, 1983-1987. - Paris, éditions INSERM, 1996.
- ² Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Galceran J, Gispert R, *et al.* Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet Llobregat: Institut Català d'Oncologia, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2002.
- ³ Kurtz J for the EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1961-74.
- ⁴ Balduci L, Lyman GH. Cancer in the elderly. Epidemiologie and clinical implications. *Clin Geriatr Med* 997;13:1-14
- ⁵ Anàlisi de la mortalitat, 2003. Barcelona: Departament de Salut; 2005.
- ⁶ Josep Alfons Espinàs. L'assistència en Oncologia Radioteràpica. Jornada de treball de Radioteràpia. Pla director d'oncologia. ACMSCB. 29/03/06.
- ⁷ Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- ⁸ Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- ⁹ Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, *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;92:1143-50.
- ¹⁰ Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, *et al.* Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328:1587-91.
- ¹¹ Fisher B, Anderson S, Redmond CK, *et al.* 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. *N Engl J Med.* 1995;333:1456-61.
- ¹² Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-Conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-21.
- ¹³ Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, *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. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
- ¹⁴ Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, *et al.* EORTC-RT and BCG. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001;345:1378-87.

-
- 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. *Ann Oncol*. 2003;14:1617-22.
- ¹⁶ Vrieling C, Collette L, Fourquet A, *et al*. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "boost versus no boost" trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:677-85.
- ¹⁷ Poortmans PM, Ataman F, Davis JB, *et al*. Quality assurance in the EORTC phase III randomised 'boost vs. no boost' trial for breast conserving therapy: comparison of the results of two individual case reviews performed early and late during the accrual period. *Radiother Oncol*. 2005;76:278-84.
- ¹⁸ Fisher B, Brown A, Mamounas E, *et al*. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15:2483-93.
- ¹⁹ Vrieling C, Collette L, Fourquet A, *et al*. EORTC Radiotherapy, Breast Cancer Groups. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer*. 2003;39:932-44.
- ²⁰ de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, *et al*. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *J Clin Oncol* 2006;42:3511-6.
- ²¹ Fisher B, Dignam J, Wolmark N, *et al*. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Onco*. 1998;16:441-52.
- ²² Fisher B, Dignam J, Wolmark N, *et al*. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1993-2000.
- ²³ **Farrús B**. Cáncer de mama. Tratamiento con Radioterapia. En: Ginecología y Obstetricia. González-Merlo J, ed. Edita: *Masson-Salvat Medicina*. 2002:575-90.
- ²⁴ Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, *et al*. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Groups. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol*. 2004;72:25-33.
- ²⁵ **Farrus B**, Biete A, Velasco M, *et al*. Estudio de los factores pronósticos de recidiva local en el tratamiento conservador del cáncer de mama estadio I-II. *Neoplasia* 1998;15:118-25.
- ²⁶ Ganz P, Schag A, Lee J, Polinsky M, Tan S. Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery?. *Cancer* 1992;69:1729-38.

-
- ²⁷ Liljegren G, Holmberg L, Westman G and the Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with sector resection with or without radiotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29:2083-9.
- ²⁸ Sacchini V, Luini A, Agresti R, *et al.* The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:59-64.
- ²⁹ Dewar JA, Benhamou S, Benhamou E, *et al.* Cosmetic results following lumpectomy, axillary dissection and radiotherapy for small breast cancers. *Radiother Oncol* 1988;12:273-80.
- ³⁰ Sugg, SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era?. *Ann Surg Oncol*, 2000;7:188-92.
- ³¹ Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, *et al.* Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198:681-4.
- ³² Noguchi M, Tsugawa K, Taniya T, Miwa K. The role of internal mammary lymph node metastases in the management of breast cancer. *Breast Cancer* 1998;5:117-25.
- ³³ Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P and Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer*, 1999;35:1320-25.
- ³⁴ Fowble B, Hanlon A, Freedman G, *et al.* Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:883-94.
- ³⁵ Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;33:949-55.
- ³⁶ Ragaz J, Jackson SM, Le N, *et al.* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
- ³⁷ Overgaard M, Jensen M, Overgaard J, *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
- ³⁸ Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, *et al.* Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.
- ³⁹ Munzenrider JE, Tchakarova I, Castro M and Carter B. Computerized body tomography in breast cancer. Internal mammary nodes and radiation treatment planning. *Cancer*. 1999;43:137-50.
- ⁴⁰ Taghian A, Jagsi R, Makris A, *et al.* Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: practice is culture driven rather than evidence based. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:706-14.

-
- ⁴¹ Cuzick J, Stewart H, Peto R, *et al.* Overview of randomized trials comparing radical mastectomy without radiotherapy against simple mastectomy with radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1987;71:7-14.
- ⁴² Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, *et al.* Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:805-14.
- ⁴³ Reintgen D, Cruse CW, Wells K, *et al.* The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;6:759-67.
- ⁴⁴ Krag D, Weaver D, Ashikaga T, *et al.* The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
- ⁴⁵ Van der Ent FW, Kengen RA, Van der Pol HA, *et al.* Halsted revisited: Internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001;234:79-84.
- ⁴⁶ Aarsvold JN, Alazraki NP. Update on detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Semin Nucl Med* 2005;35:116-28.
- ⁴⁷ Allweis TM, Badriyyah M, Bar Ad V, Cohen T, Freund HR. Current controversies in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast* 2003;12:163-71.
- ⁴⁸ Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node?. *Ann Surg Oncol* 2004;11:169S-73S.
- ⁴⁹ Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, *et al.* Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2002;9:924-8.
- ⁵⁰ Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;73:75-80.
- ⁵¹ Johnson N, Soot L, Nelson J, *et al.* Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2000;179:386-8.
- ⁵² Estourgie S, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BR. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232-7.
- ⁵³ Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G, *et al.* Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. *J Nucl Med* 2002;46:138-44.
- ⁵⁴ **Farrus B**, Vidal-Sicart S, Velasco M, *et al.* Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:715-21.
- ⁵⁵ Louis-Silvestre. Axillary treatment in conservative treatment of operable breast cancer: Dissection or Radiotherapy? Results of a randomised study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:97-101.
- ⁵⁶ Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001;22:17-24.

-
- ⁵⁷ Fernández A, Vidal-Sicart S. The sentinel node. Concepts and clinical applications in neoplasms of the breast and melanoma. *Rev Esp Med Nucl* 2000;19:371-90.
- ⁵⁸ AATM 048/13/2000 "Linfadenectomía axilar completa frente a observación en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela por neoplasia de mama. Ensayo clínico multicéntrico". Manuel Fraile (investigador principal).
- ⁵⁹ Dupont E, Cox CE, Nguyen K, *et al.* Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. *Ann Surg Oncol* 2002;8:833-6.
- ⁶⁰ Reynolds C, Mick R, Donohue JH *et al.* Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?. *J Clin Oncol* 1999;17:1720-6.
- ⁶¹ Manuel Fraile (principal investigator). AATM 048/13/2000 "Linfadenectomía axilar completa frente a observación en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela por neoplasia de mama. Ensayo clínico multicéntrico".
- ⁶² Veronesi U, Paganelli G, Viale G, *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- ⁶³ Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss U, Brower S. Predictors of nonsentinel nodes metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002;183:213-7.
- ⁶⁴ Torrenga H, Meijer S, Fabry H, van der Sijp J. Sentinel node biopsy in breast cancer patients: triple technique as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* 2004;11:231S-5S.
- ⁶⁵ Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002;184:310-4.
- ⁶⁶ Nieweg OE, Jansen L, Valdés-Olmos RA, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26:11-6.
- ⁶⁷ Chua B, Ung O, Boyages J. Competing considerations in regional nodal treatment for early breast cancer. *Breast J* 2002;8:15-22.
- ⁶⁸ Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, *et al.* Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:252-6.
- ⁶⁹ Roumen RM, Kuijtt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88:1639-43.
- ⁷⁰ Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, *et al.* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel-node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-9.
- ⁷¹ Wong SL, Abell TD, Chao C, Edwards MJ, McMasters KM. Optimal use of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:478-87.
- ⁷² Weiser RW, Montgomery LL, Tan LK, *et al.* Lymphovascular invasion enhances the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001;8:45-9.

-
- ⁷³ Quan ML, McCready D, Temple WJ, McKinnon JG. Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:467-71.
- ⁷⁴ Ortega M, Vidal-Sicart S, Zanón G, *et al.* Comparative study of the different radiotracer administration route to locate the sentinel node in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23:153-61.
- ⁷⁵ Moreno A, Román JM, Ruiz J, *et al.* Controversias en la biopsia del ganglio centinela de la mama. *Rev Oncol* 2004;6:122-9.
- ⁷⁶ Chao C, Wong SL, Woo C, *et al.* Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am J Surg* 2001;182:307-11.
- ⁷⁷ Tanis PJ, Nieweg OE, Merkus JWS, Peterse JL, Kroon BBR. False negative sentinel node procedure established through palpation of the biopsy wound. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:714-21.
- ⁷⁸ Van der Ent FWC, Kengen RAM, Van der Pol HAG, Hoofwijk AGM. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: Increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:24-9.
- ⁷⁹ Sanjuan A, Vidal-Sicart S, Zanon G, J.Pahisa, M.Velasco, PL.Fernandez, G.Santamaria, **B.Farrus**, M.Munoz, J.Albanell, F.Pons, JA.Vanrell. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: a follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:932-6.
- ⁸⁰ Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA, *et al.* Internal mammary lymph node drainage patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol* 2001;8:234-40.
- ⁸¹ Lacour J, Le M, Caceres E, *et al.* Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 1983;51:1941-3.
- ⁸² Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, *et al.* Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985;202:702-7.
- ⁸³ Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE. *et al.* Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10:935-41.
- ⁸⁴ Valdés-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, *et al.* Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000;41:1500-6.
- ⁸⁵ Benda RK, Cendan JC, Copeland EM *et al.* Should decisions on internal mammary lymph node irradiation be based on current lymphoscintigraphy techniques for sentinel lymph node identification?. *Cancer* 2004;100:518-23.
- ⁸⁶ Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG; ALMANAC Trialists Group. Internal mammary node drainage and its role in sentinel lymph node biopsy: the initial ALMANAC experience. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:279-84.

-
- ⁸⁷ Terui S, Yamamoto H. New simplified lymphoscintigraphic technique in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 1989;30:1198–204.
- ⁸⁸ Biete A, Carrió I, Fuentes J, Estorch M. Linfogammagrafía de la mamaria interna. Interés en la planificación de la Radioterapia. *Oncología* 1985;8:59-65.
- ⁸⁹ Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391–401.
- ⁹⁰ Cox CE, Pendas S, Cox JM, *et al.* Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645–53.
- ⁹¹ Roumen RMH, Geuskens LM, Valkenburg JGH, In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:347–51.
- ⁹² Linehan DC, Hill ADK, Akhurst T, *et al.* Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999;6:450–4.
- ⁹³ Nieweg O, Estourgie S, van Rijk M, Kroon B. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2004;87:153-6.
- ⁹⁴ Ortega M, Vidal-Sicart S, Zanón G, *et al.* Comparative study of the different radiotracer administration route to locate the sentinel node in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23:153-61.
- ⁹⁵ Tanis P, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;192:399-409.
- ⁹⁶ Jakub JW, Cox CE, Pipas AW, Gardner M, Pendas S, Reintgen DS. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004;31:324-32.
- ⁹⁷ Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G, *et al.* Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1283-7.
- ⁹⁸ Cserni G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol* 2001;10:25-33.
- ⁹⁹ International Union Against Cancer Staging Classification (6th edition).
- ¹⁰⁰ Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;84:261-71.
- ¹⁰¹ Le MG, Arriagada R, de Vathaire F, *et al.* Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with medial breast cancers and positive axillary lymph nodes. *Cancer* 1990;66:2313–8.
- ¹⁰² Cody HS, Urban JA, Internal mammary node status: A major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995;2:32–7.
- ¹⁰³ Meier P, Ferguson DJ and Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer* 1989;63:188-95.

-
- ¹⁰⁴ Fisher B, Redmond C, Fisher ER, *et al.* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312:674-81.
- ¹⁰⁵ Wallgren A, Arner O, Bergstrom J, *et al.* Radiation therapy in operable breast cancer: results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:533-7.
- ¹⁰⁶ Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer--long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:727-32.
- ¹⁰⁷ Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer.* 1990;61:866-8.
- ¹⁰⁸ Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-64.
- ¹⁰⁹ Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 1995;36:172-6.
- ¹¹⁰ Vinod SK, Pendlebury SC. Reviw of internal mammary chain irradiation in breast cancer. *Breast* 1999;8:245-50.
- ¹¹¹ Bartelink H, Borger J, Fourquet A, *et al.* Phase III randomised trial investigating the role of Internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer. EORTC, protocol 22922/10925. Brussels, Belgium: European Organization for Research and Treatment of *Cancer*; 1996.
- ¹¹² Van den Bogaert W, Struikmans H, Fourquet A, *et al.* Internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer. A phase III randomised trial of the EORTC, protocol 22922/10925, May 1996, revision May 1999. Brussels: EORTC; 1999.
- ¹¹³ Poortmans PM, Venselaar JL, Struikmans H, *et al.* The potential impact of treatment variations on the results of radiotherapy of the internal mammary lymph node chain: a quality-assurance report on the dummy run of EORTC Phase III randomized trial 22922/10925 in Stage I-III breast cancer (1). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1399-408.
- ¹¹⁴ Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995;13:2869-78.
- ¹¹⁵ Hellman S. Evolving paradigms and perceptions of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:618-24.
- ¹¹⁶ Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:887-96.
- ¹¹⁷ Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, *et al.* Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.

-
- ¹¹⁸ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.
- ¹¹⁹ Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.
- ¹²⁰ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1757-70.
- ¹²¹ Haybittle JL, Brinkley D, Houghton J, *et al*. Postoperative radiotherapy and late mortality: Evidence from the Cancer Research Campaign trial for early breast cancer. *Br Med J* 1989;298:1611-4.
- ¹²² Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, *et al*. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. 5-year results and influence of levamisole. *Cancer* 1987;60:936-42.
- ¹²³ Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, *et al*. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma. Results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997;79:1138-49.
- ¹²⁴ Tennvall-Nittby L, Tengrup I, Landberg T. The total incidence of loco-regional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage II. *Acta Oncol* 1993;32:641-6.
- ¹²⁵ Muss HB, Cooper MR, Brockschmidt JK, *et al*. A randomized trial of chemotherapy (L-PAM vs CMF) and irradiation for node positive breast cancer. Eleven year follow-up of a Piedmont OAssociation trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991;19:77-84.
- ¹²⁶ Blomqvist C, Tiusanen K, Elomaa I, *et al*. The combination of radiotherapy, adjuvant chemotherapy (cyclophosphamide-doxorubicin-fluorouracil) and tamoxifen in stage II breast cancer. Lon-term follow-up results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1992;66:1171-6.
- ¹²⁷ Vélez-Garcia E, Carpenter JT, Moore M, *et al*. Postsurgical adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in women with breast cancer and positive axillary nodes. A South-Eastern Cancer Study Group (SEG) Trial. *Eur J Cancer* 1992;28:1833-7.
- ¹²⁸ DeBoer G, Paterson AHG, Pritchard KI, in Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.
- ¹²⁹ Tramprisch HJ, in Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.
- ¹³⁰ Griem KL, Henderson IC, Gelman R, *et al*: The 5-year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1987;5:1546-55.
- ¹³¹ Hellman S. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994;12:2229-34.

-
- ¹³² Kuske RR. Adjuvant chest wall and nodal irradiation: Maximize cure, minimize late cardiac toxicity. *J Clin Oncol* 1998;16:2579-82.
- ¹³³ Recht A, Bartelink H, Fourquet A *et al.* Postmastectomy radiotherapy: Questions for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 1998;16:2886-9.
- ¹³⁴ Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelma R, *et al.* Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3493-501.
- ¹³⁵ Fuller SA, Haybittle JL, Smith REA, *et al.* Cardiac doses in post-operative breast irradiation. *Radiother Oncol* 1992;25:19-24.
- ¹³⁶ Haybittle JL, Brinkley D, Houghton J, *et al.* Postoperative radiotherapy and late mortality. Evidence from the Cancer Research Campaign trial for early breast cancer. *Br Med J* 298:1611-4.
- ¹³⁷ Jones JM, Ribeiro GC. Mortality patterns over 34 years of breast cancer patients in a clinical trial of post-operative radiotherapy. *Clin Radiol* 1989;40:204-8.
- ¹³⁸ Hejris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischemic heart disease in 3083 high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic treatment with or without postmastectomy irradiation. *Lancet* 1999;354:1425-30.
- ¹³⁹ Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337:996-7.
- ¹⁴⁰ Recht, Bartelink H, Fourquet A, *et al.* Postmastectomy radiotherapy: Questions for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 1998;16:2886-9.
- ¹⁴¹ Scrimger RA, Connors SG, Halls SB, Starreveld AA. CT-Targeted irradiation of the breast and internal mammary lymph nodes using a 5-field technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:983-9.
- ¹⁴² Ragaz J, Spinelli JJ, Coldman AJ. Breast cancer survival advantage with radiotherapy. *Lancet* 2000;356:1270.
- ¹⁴³ **Farrús B**, Muñoz M, Bascón N *et al.* Impact of local-regional control on overall survival in non-inflammatory T4 breast cancer treated by triple-modality regimen. *Breast Diseases* 1998:805-9.
- ¹⁴⁴ Ragaz J, Jackson SM. Significance of axillary lymph node extranodal soft tissue extension and indications for postmastectomy irradiation. *Cancer* 2000;89:223-5.
- ¹⁴⁵ Mignano JE, Zahurak ML, Chakravarthy A, Piantadosi S, Dooley WC, Gage I. Significance of axillary lymph node extranodal soft tissue extension and indications for postmastectomy irradiation. *Cancer* 1999;86:1258-61.
- ¹⁴⁶ Marks LB, Halperin EC, Prosnitz LR, *et al.* Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. Cancer and Lymphoma Group B. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:1021-6.
- ¹⁴⁷ Marks LB, Prosnitz LR. Is there a role for radiotherapy in the curative management of patients with metastatic cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:243-4.

-
- ¹⁴⁸ Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, *et al.* Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-8.
- ¹⁴⁹ Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, *et al.* Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
- ¹⁵⁰ Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, Gelber RD. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 1998;388:331-2.
- ¹⁵¹ Wolberg WH, Robins HI. Radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 1998;387:329-30.
- ¹⁵² Pirtoli L, Bellezza A, Pepi F, *et al.* Breast conserving treatment of early breast cancer. Results in a common clinical trial. *Acta Oncol* 1993;32:647-51.
- ¹⁵³ Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1689-700.
- ¹⁵⁴ Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, *et al.* Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003;21:1205-13.
- ¹⁵⁵ Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol.* 1998;48:185-90.
- ¹⁵⁶ Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, Marks LB. Postmastectomy radiotherapy: toxicities and techniques to reduce them. *Semin Radiat Oncol.* 1999;9:259-68.
- ¹⁵⁷ Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol.* 2000;55:263-72.
- ¹⁵⁸ Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:755-62.
- ¹⁵⁹ Fisher B, Anderson S, Fisher ER, *et al.* Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991;338:327-31.
- ¹⁶⁰ Wapnir I, Anderson S, Mamounas E, *et al.* Survival after IBTR in NSABP Node Negative Protocols B-13, B-14, B-19, B-20 and B-23). ASCO meeting 2006. *Abstract 517. J Clin Oncol* 2006.
- ¹⁶¹ Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981;47:170-5.

-
- ¹⁶² Haffty B, Fischer D, Fischer J. Regional nodal irradiation in the conservative management of breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:859-65.
- ¹⁶³ Rubin P, Bunyagidj S, Poulter C. Internal mammary lymph node metastases in breast cancer: detection and management. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;111:588-98.
- ¹⁶⁴ Host H, Brennhoud I, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer – Long term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:727-32.
- ¹⁶⁵ Rutqvist L, Cedermark B, Glas V, *et al.* Radiotherapy, chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: A summary of three randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:629-39.
- ¹⁶⁶ Arriagada R, Le M, Mouriesse H, *et al.* Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast carcinoma and positive nodes. *Radiother Oncol* 1988;11:213-22.
- ¹⁶⁷ Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: Is there a benefit?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:997-1003.
- ¹⁶⁸ Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977;39:533-8.
- ¹⁶⁹ Yamashita T, Hurokawa M, Sekiguchi K, *et al.* Efficacy of loco-regional lymphnodes irradiation after mastectomy for breast cancer with biopsy proven parasternal lymphnodes metastases –A randomized study. (Abstr.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:S277.
- ¹⁷⁰ Hare GB, Proulx GM, Lamonica DM, Stomper PC. Internal mammary lymph node (IMN) coverage by standard radiation tangent fields in patients showing IMN drainage on lymphoscintigraphy: therapeutic implications. *Am J Clin Oncol* 2004;27:274-8.
- ¹⁷¹ Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;89:648-52.
- ¹⁷² Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79:47-57.
- ¹⁷³ Benamor M, Nos C, Fréneaux P, Clough KB. Impact of internal mammary sentinel node imaging in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2002;28:375-8.
- ¹⁷⁴ Karlsson M, Zackrisson B. Matching of electron and photon beams with a multi-leaf collimator. *Radiother Oncol* 1993;29:317-26.
- ¹⁷⁵ Jansson T, Lindman H, Nygard K, *et al.* Radiotherapy of breast cancer after breast-conserving surgery: An improved technique using mixed electron-photon beams with a multileaf collimator. *Radiother Oncol* 1998;46:83-9.
- ¹⁷⁶ Rosenow UF, Valentine ES, Davis LW. A technique for treating local breast cancer using a single set-up point and asymmetric collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:183-8.

-
- ¹⁷⁷ Podgorsak EB, Gosselin M, Kim TH, *et al.* A simple isocentric technique for irradiation of the breast, chest wall and peripheral lymphatics. *Br J Radiol* 1984;57:57-63.
- ¹⁷⁸ Klein EE, Taylor M, Michaletz-Lorenz M, *et al.* A mono isocentric technique for breast and regional nodal therapy using asymmetric jaws. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:753-60.
- ¹⁷⁹ Roberson PL, Lichter AS, Bodner A, *et al.* Dose to lung in primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:97-102.
- ¹⁸⁰ Woudstra E, van der Werf H. Obliquely incident electron beams for irradiation of the internal mammary lymph nodes. *Radiother Oncol* 1987;10:209-15.
- ¹⁸¹ Lebesque JV. Field matching in breast irradiation: An exact solution to a geometrical problem. *Radiother Oncol* 1986;5:47-57.
- ¹⁸² Lagendijk JJ, Hofman P. A standardized multifield irradiation technique for breast tumours using asymmetrical collimators and beam angulation. *Br J Radiol* 1992;65:56-62.
- ¹⁸³ Roberson PL, Lichter AS, Bodner A *et al.* Dose to lung in primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;9:97-102.
- ¹⁸⁴ Perez CA, Taylor ME. Breast stage Tis, T1 and T2 tumors. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.p.1269-414.
- ¹⁸⁵ Siddon SL, Buck BA, Harris JA, *et al.* Three-field technique for breast irradiation using tangential field corner blocks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:583-8.
- ¹⁸⁶ Marks L, Hebert M, Bentel G, *et al.* To treat or not to treat the internal mammary nodes: A possible compromise. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:903-9.
- ¹⁸⁷ Arthur DW, Arnfield MR, Warwicke LA, Morris MM, Zwicker RD. Internal mammary node coverage: an investigation of presently accepted techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:139-46.
- ¹⁸⁸ Kuske RR. Diagnosis and management of inflammatory breast cancer. *Sem Radiat Oncol* 1994;4:270-82.
- ¹⁸⁹ Svensson GK, Bjarngard BE, Larsen RD, *et al.* A modified three-field technique for breast treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:689-94.
- ¹⁹⁰ Siddon RL, Tonnesen GL, Svensson GK. Three-field technique for breast treatment using a rotatable half-beam block. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1473-7.
- ¹⁹¹ Lichter AS, Fraass BA, van de Geijn J, *et al.* A technique for field matching in primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:263-70.
- ¹⁹² Casebow MP. Matching of adjacent radiation beams for isocentric radiotherapy. *Br J Radiol* 1984;57:735-40.

-
- ¹⁹³ Hurkmans CW, Saarnak AE, Pieters BR, Borger JH, Bruinvis IAD. An improved technique for breast cancer irradiation including the locoregional lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1421-9.
- ¹⁹⁴ Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, *et al.* Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer. Application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 1996;69:839-46.
- ¹⁹⁵ Kwa SLS, Lebesque JV, Theuws JCM, *et al.* Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose. An analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1-9.
- ¹⁹⁶ Severin D, Connors S, Thompson H, Rathee S, Stavrev P, Hanson J. Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: a comparison of techniques with tree-dimensional planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:633-44.
- ¹⁹⁷ Allen SJ, Klein EE, Michaletz-Lorenz M, Jin JY. Comparison of two treatment techniques for breast irradiation including internal mammary nodes. *Medical Dosimetry* 2004;29:124-7.
- ¹⁹⁸ Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, *et al.* Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:1220-30.
- ¹⁹⁹ Cozzi L, Fogliata A, Nicolini G, Bernier J. Clinical experience in breast irradiation with intensity modulated photon beams. *Acta Oncol*. 2005;44:467-74.
- ²⁰⁰ Thilmann C, Sroka-Perez G, Krempien R, Hoess A, Wannemacher M, Debus J. Inversely planned Intensity Modulated Radiotherapy of the Breast including the Internal Mammary Chain: A plan comparison study. *Tech Cancer Res Treat* 2004;3:2-6.
- ²⁰¹ Chui CS, Hong L, McCormick B. Intensity-modulated radiotherapy technique for three-field breast treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:1217-23.
- ²⁰² Cavey ML, Bayouth JE, Endres EJ, Pena JM, Colman M, Hatch S. Dosimetric comparison of conventional and forward-planned intensity-modulated techniques for comprehensive locoregional irradiation of post-mastectomy left breast cancers. *Med Dosim*. 2005;30:107-16.
- ²⁰³ Jin JY, Klein EE, Kong FM, Li Z. An improved internal mammary irradiation technique in radiation treatment of locally advanced breast cancers. *J Appl Clin Med Phys*. 2005;6:84-93.
- ²⁰⁴ Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, *et al.* Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:1348-53.
- ²⁰⁵ Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
- ²⁰⁶ Ege G. Internal mammary lymphoscintigraphy. *Radiology* 1976;118:101-7.

-
- ²⁰⁷ Bentel G, Marks LB, Hardenbergh P, *et al.* Variability of the location of internal mammary vessels and glandular breast tissue in breast cancer patients undergoing routine CT-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1017-25.
- ²⁰⁸ Kaplan WD, Andersen JW, Siddon RL, *et al.* The three-dimensional localization of internal mammary lymph nodes by radionuclide lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 1988;29:473-8.
- ²⁰⁹ Recht A, Siddon R, Kaplan W, *et al.* Three-dimensional internal mammary lymphoscintigraphy: Implications for radiation therapy treatment planning for breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:477-81.
- ²¹⁰ Siddon RL, Chin LM, Zimmerman RE, *et al.* Utilization of parasternal lymphoscintigraphy in radiation therapy of breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1059-63.
- ²¹¹ Bernardino ME, Spanos W Jr. A simple technique for determining internal mammary chain depth by sonography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:671-3.
- ²¹² Struikmans H, van Rijk PP. Optimizing radiotherapy of the internal mammary chain in breast carcinoma by scintigraphy. *Radiother Oncol* 1996;41:15-20.

10 - ANEXE 1. RELACIÓ DE TAULES

	<u>Pàgina</u>
<i>Taula 1.</i> Dones en risc i supervivència relativa a 5 anys a Tarragona	14
<i>Taula 2.</i> Paper de la RT després de CC. Resultat a 20 anys.	19
<i>Taula 3.</i> Taxa de recaigudes locals en funció de la dosis de RT	20
<i>Taula 4.</i> Taxa de recaigudes locals en funció de l'edat.	22
<i>Taula 5.</i> Característiques dels grups de pacients	37
<i>Taula 6.</i> Característiques de les pacients dels Grups a.i. , a.ii.	46
<i>Taula 7.</i> Proporció de metàstasis a la CMI	47
<i>Taula 8.</i> Incidència de drenatge a la CMI en relació a la localització tumoral i estat ganglionar. Grup a.	49
<i>Taula 9.</i> Falsos negatius en funció de la fase	51
<i>Taula 10.</i> Comparació grups a.i., a.ii., b.ii.	52
<i>Taula 11.</i> Característiques CMI a grup c.	53
<i>Taula 12.</i> Comparació de la fase d'aplicació. Grups a.ii., c.ii.	55
<i>Taula 13.</i> Drenatge a la CMI en funció del lloc de la injecció	56
<i>Taula 14.</i> Drenatge a la CMI en funció de la localització tumoral. Grup c.	56
<i>Taula 15.</i> Drenatge a la CMI en funció de la localització tumoral. Grups a., c. ..	57
<i>Taula 16.</i> Drenatge a la CMI en funció del quadrant tumoral. Grup c.	58
<i>Taula 17.</i> Comparació del drenatge i afectació de la CMI. Grups a.i., a.ii., c.ii. ..	59
<i>Taula 18.</i> Incidència de l'afectació histològica de la CMI en funció de l'aixela ..	60
<i>Taula 19.</i> Taxa de falsos negatius per autors	64
<i>Taula 20.</i> Incidència de drenatge i metàstasis a la CMI per autors	68
<i>Taula 21.</i> Migració de l'estadiatge per CMI positiva	72
<i>Taula 22.</i> Meta-anàlisis en RTPO	81
<i>Taula 23.</i> Canvis de paradigmes de la RT post-mastectomia	86
<i>Taula 24.</i> Tècnica millorada de Hurkmans, comparada amb l'estàndard	101
<i>Taula 25.</i> Tècnica millorada de Hurkmans, comparada amb l'estàndard	102
<i>Taula 26.</i> Comparació de les DBE	111

11 - ANEXE 2. RELACIÓ DE FIGURES:

	<u>Pàgina</u>
<i>Fig. 1.</i> Incidència dels càncers més freqüents per sexes. Tarragona	10
<i>Fig. 2.</i> Incidència dels càncers més freqüents per sexes. Girona	11
<i>Fig. 3.</i> Incidència per edat per 100.000 persones de càncer de mama a França	11
<i>Fig. 4.</i> Nombre de tractaments de RT l'any 2004	15
<i>Fig. 5.</i> Tractaments segons tipus d'aparell, Catalunya	16
<i>Fig. 6.</i> Tractaments segons càlcul dosimètric, Catalunya, 1996-2004	16
<i>Fig. 7.</i> Evolució dels diagnòstics tractats amb RT externa	17
<i>Fig. 8.</i> Diagnòstics pacients tractats amb braquiteràpia, Catalunya, 2004	17
<i>Fig. 9.</i> Drenatge limfàtic cap a la regió axil·lar i a la CMI	27
<i>Fig. 10.</i> EBCTCG. RTPO. Mortalitat específica	81
<i>Fig. 11.</i> EBCTCG. RTPO. Mortalitat no específica	81
<i>Fig. 12.</i> RT post mastectomia a la CMI en funció de l'estat axil·lar i Països	91
<i>Fig. 13.</i> RT post CC a la CMI en funció de l'estat axil·lar i Països	92
<i>Fig. 14.</i> Tècnica estàndard	96
<i>Fig. 15.</i> Tècnica de camps extensos	97
<i>Fig. 16.</i> Tècnica de 5 camps	98
<i>Fig. 17.</i> Tècnica millorada de Hurkmans i estàndard. Distribució de dosis	103
<i>Fig. 18.</i> Tècnica millorada de Hurkmans i estàndard. Histogramas dosis/volum ..	103
<i>Fig. 19.</i> Tècnica exclusiva d'electrons	105
<i>Fig. 20.</i> Tècnica de camps tangencials parcialment amplis	106
<i>Fig. 21.</i> Tècnica de camps tangencials parcialment amplis	106
<i>Fig. 23 i 24.</i> Tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial extern	110
<i>Fig. 25 i 26.</i> Tècnica de 5 camps amb obertura del marge medial del camp tangencial intern	113
<i>Fig. 27.</i> Comparació de tècniques per incloure la CMI postmastectomia	114
<i>Fig. 28.</i> Comparació de tècniques per incloure la CMI postmastectomia	116
<i>Fig. 29.</i> Planificació de la RT amb Intensitat Modulada	118
<i>Fig. 30.</i> Localització vasos MI	123
<i>Fig. 31.</i> Relació del camp de la CMI amb els camps tangencials	125