

TESIS DOCTORAL

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA



IRRADIACIÓN PARCIAL
ACELERADA DE MAMA CON
BRAQUITERAPIA DE ALTA
TASA DE DOSIS CON 18 GY

DOCTORANDO: JAVIER TOMÁS ANCHUELO LATORRE.

Médico Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
javiertomas.anchuelo@scsalud.es

DIRECTOR Y TUTOR: Dr. PEDRO JOSÉ PRADA GÓMEZ.

Jefe de Servicio Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.



Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Psiquiatría

INFORME SOBRE LA CALIDAD CIENTÍFICA DE LA TESIS DOCTORAL

Alumno: Javier Tomás Anchuelo Latorre

Título de la Tesis Doctoral: IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA DE MAMA CON BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS CON 18 Gy.

La tesis Doctoral realizada por D. JAVIER TOMAS ANCHUELO LATORRE, licenciado en Medicina, titulada:

“IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA DE MAMA CON BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS CON 18 Gy”

Ha sido realizada bajo mi dirección y reúne, a mi juicio, los requisitos de calidad científica en su diseño, desarrollo y conclusiones.

Y para que así conste y a los efectos oportunos lo hago constar en,

Santander a 27 Septiembre de 2018

Director y Tutor de la Tesis

Fdo: Pedro José Prada Gómez

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría dedicar este trabajo en primer lugar a toda la gente que ha hecho posible que salga adelante: a mis compañeros médicos, físicos, enfermeros, técnicos, auxiliares.... No solo del Servicio de Oncología Radioterápica, sino que también a los compañeros de la Unidad de Mama y de los servicios de Ginecología del H. Laredo y del H. Sierrallana.

Muchas gracias a la gente que ha realizado aportaciones de diferentes formas, con ello este trabajo ha sido mucho mejor sin duda: Rosa Fabregat, Piti Galdós, Ana de Juan, Carlos López y a mi padre, Tomás.

Un agradecimiento muy especial se merece mi tutor y director de tesis, el Dr. Pedro Prada, motor y cabeza de este trabajo y de la mayor parte de las mejoras que se han realizado en nuestro servicio. Gracias a él se han beneficiado y beneficiarán miles de pacientes cántabros y de muchos lugares.

A mi "familia cántabra", ellos siempre han estado cuando lo he necesitado y sobre todo a mis padres, hermanos, demás familia y amigos que están lejos.... sin ellos no sería lo que soy.

Javier Anchuelo Latorre.

La Almunia de Doña Godina, 12 de octubre de 2018

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.2.	FACTORES DE RIESGO:.....	5
1.3.1.	SITUACIÓN, FORMA Y DIMENSIONES	10
1.3.2.	ESTRUCTURA.....	11
1.3.3.	IRRIGACIÓN.....	14
1.3.4.	DRENAJE LINFÁTICO:	15
1.3.5.	INERVACIÓN:.....	17
1.3.	TIPOS HISTOLÓGICOS:	18
1.4.	SUBTIPOS MOLECULARES Y EXPRESIÓN GÉNICA EN EL CÁNCER DE MAMA:	24
1.5.	CLÍNICA:.....	28
1.6.	DIAGNÓSTICO:	29
1.6.1.	MAMOGRAFÍA Y SCREENING:	29
1.6.2.	OTRAS PRUEBAS DE ESTUDIO LOCO/REGIONAL:	36
1.6.3.	ESTADIFICACIÓN:	38
1.7.	TRATAMIENTO:.....	42
1.8.1.	REPASO HISTÓRICO:	42
1.8.2.	TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA:	51
2.	HIPÓTESIS.....	55
3.	OBJETIVOS:	59
4.	MATERIAL Y MÉTODOS:	63
4.1.	SUJETOS DEL ESTUDIO.....	65
4.2.	DISEÑO DEL ESTUDIO	67
4.3.	SELECCIÓN DE LAS PACIENTES:	68
4.4.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	69
4.5.	FLUJO DE LAS PACIENTES/TRATAMIENTO:.....	70
4.6.	SEGUIMIENTO:.....	88
4.7.	VARIABLES DEL ESTUDIO	90
4.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	94
5.	RESULTADOS:.....	97
5.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	99
5.2.	EVALUACIÓN DOSIMÉTRICA.	105
5.3.	TOXICIDAD AGUDA:.....	106
5.4.	TOXICIDAD CRÓNICA:.....	107

5.5.	RESULTADO COSMÉTICO:.....	108
5.6.	RESULTADOS ONCOLÓGICOS:.....	110
6.	DISCUSIÓN	113
7.	CONCLUSIONES.....	137
8.	PERSPECTIVAS FUTURAS	141
9.	ABREVIATURAS	145
10.	ILUSTRACIONES.....	149
11.	TABLAS Y GRÁFICOS	153
12.	BIBLIOGRAFÍA	157

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es considerado en la actualidad un gran problema de salud debido a su alta incidencia y a la afectación en la calidad de vida de las pacientes tanto por la propia enfermedad como por la toxicidad de los tratamientos administrados, locales como sistémicos.

Actualmente se considera como el cáncer diagnosticado más frecuentemente en los países más desarrollados. En los subdesarrollados es el de mayor incidencia y mortalidad en las mujeres y el más incidente en el global de hombres y mujeres y segundo en mortalidad tras el cáncer de pulmón^{1,2,3}. La incidencia es mayor en EE.UU, Australia, Nueva Zelanda y en los países del norte y del occidente de Europa que en Asia y África Subsahariana^{4,5}.

En EE. UU. se diagnostican 230.000 casos nuevos al año, siendo responsable de 40.000 muertes cada año⁶. La incidencia ha disminuido desde 1999 al 2007 a razón de 1,8 % en al año en EE. UU. debido sobre todo al abandono del uso de la terapia hormonal sustitutiva⁷.

En España, en el año 2012 se diagnosticaron 25.215 nuevos casos de cáncer de mama y fallecieron 6.075 pacientes por cáncer de mama, situándose en el 4ª puesto tanto en incidencia como en mortalidad en el total de hombres y

mujeres, siendo en mujeres el tumor más incidente (29%) y con más mortalidad (15,5%)⁸.

En Cantabria entre 1997 y 2011 se diagnosticaron un total de 3.427 casos de cáncer de mama en mujeres (estimado 230,9 casos anuales) y 1.095 defunciones (promedio de 78,2 al año). Con una tasa de mortalidad/incidencia en mujeres del 33,73%⁹.

La mortalidad del cáncer de mama ha disminuido en parte gracias al programa de detección precoz (al que acuden en Cantabria con carácter bianual las mujeres de entre 50 y 69 años). De hecho, se ha estimado que entre el 28-65% (mediana de 46%) de la reducción de la mortalidad se ha debido por una parte a la instauración de programas de screening y el resto por la mejora de los tratamientos adyuvantes además de cómo hemos visto con anterioridad al abandono del tratamiento hormonal sustitutivo¹⁰.

1.2. FACTORES DE RIESGO:

Las causas del cáncer de mama son desconocidas. Tan solo sabemos que un 10% actualmente tienen historia positiva de cáncer familiar. En un 50% de las pacientes con cáncer de mama podemos encontrar factores de riesgo conocidos como historia previa de enfermedad proliferativa en la mama, edad temprana de la menarquia o tardía de la menopausia.

Factores de riesgo conocidos:

1.- **Edad:** el riesgo aumenta con la edad. Se estimó que en EE. UU. entre 2006 y 2008 el riesgo de una mujer de tener cáncer de mama desde el nacimiento era del 12,29%, variando desde un 0,49% en mujeres de 0 a 39 años hasta un 6,58% en mujeres de 70 años o más⁴.

2.- **Sexo femenino:** es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres, en EE. UU. se diagnostican al año unos 200.000 casos de cáncer de mama en mujeres mientras que se diagnostican 2.000 casos en hombres⁴.

3.- **Raza blanca:** a pesar de que el cáncer de mama es el más frecuente en todas las poblaciones, en EE. UU. permanece más frecuente en el de raza blanca, 122 frente 117 por cada 100.000 mujeres. Posiblemente la causa sea diferencias en el estilo de vida. Además, como diferencia característica, vemos

como las mujeres de raza negra presentan más frecuentemente enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico (45% frente a 35% en las de raza blanca)¹¹ .

4.- **Peso** (índice de masa corporal, IMC): está relacionado con un aumento en la morbi-mortalidad, aunque parece depender también del estatus menopáusico.

Así, mujeres postmenopáusicas con un mayor IMC o que aumenten su IMC durante la perimenopausia tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama, lo que podría explicarse porque tienen mayores niveles de estrógenos debido a su formación en la grasa periférica¹².

5.- **Estatura**: una mayor estatura está relacionada con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama tanto en pacientes pre como postmenopáusicas, de hecho, se encontró en un estudio que pacientes con más de 170 cm de altura tenían un 20% más de riesgo que pacientes que medían menos de 165 cm¹³ .

6.- **Niveles de estrógenos endógenos** elevados se han relacionado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas¹⁴ .

7.- **Patología benigna de mama:** lesiones con proliferación atípica se han relacionado especialmente con un riesgo aumentado de cáncer de mama.

8.- **Aumento en la densidad del tejido mamario:** mujeres que mamográficamente tienen un aumento de densidad del tejido mamario tienen un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama de hasta 4 o 5 veces¹⁵.

9.- **La terapia hormonal sustitutiva (THS)** se ha encontrado que aumenta el riesgo de padecer algún tipo histológico de cáncer de mama como tubular, mixto (tubular y lobulillar) y lobulillar. No así de otros tipos como el mucinoso¹⁶.

En mujeres menopáusicas es muy importante tanto la duración como el agente de THS. El uso de anticonceptivos orales no ha conseguido hasta el momento considerarse como factor de riesgo.

10.- **Otras hormonas endógenas:** Los andrógenos no está tan claro que aumente el riesgo de padecer cáncer, así como la exposición intrauterina a dietilestilbestrol.

Aunque la diabetes no es un factor de riesgo, el factor de crecimiento de insulina sí que demostró aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas¹⁷.

11.- Factores reproductivos: tanto la edad temprana de menarquia como la edad tardía de menopausia se han demostrado como factores de riesgo para padecer cáncer de mama¹⁸.

La nuliparidad ha demostrado aumentar el riesgo en las mujeres de padecer un cáncer de mama, además parece haber un sinergismo con la obesidad¹⁹.

La edad tardía en el primer embarazo constituye un factor de riesgo también²⁰.

12.- Historia personal de cáncer de mama: tanto el haber padecido un carcinoma ductal in situ (CDIS) como uno infiltrante aumenta el riesgo de padecer un cáncer de mama contralateral²¹.

13.- Historia familiar: el riesgo está aumentado según el número de mujeres afectas de primer grado, además de la edad de presentación de estos casos.

14.- **Factores genéricos heredados:** algunas mutaciones determinadas predisponen a las mujeres a padecer un cáncer de mama. Tan solos entre un 5 y un 10% de los cánceres de mama están relacionados con estas mutaciones (BRCA1, BRCA2, ATM, p53 y PTEN).

15.- **Exposición a radiaciones ionizantes:** tanto mujeres expuestas a radiaciones como supervivientes de accidentes nucleares o mujeres con antecedentes de linfoma de Hodgkin torácico u otras neoplasias tratadas con radioterapia²².

16.- **Estilo de vida:** el alcohol, el tabaco y los turnos de trabajo nocturno se han relacionado con un aumento en la probabilidad de las mujeres de padecer un cáncer de mama.

Otros factores como la ingesta de grasa, la dieta mediterránea, fitoestrógenos, ingesta de carne roja, fruta y vegetales han sido inconcluyentes por lo que no podemos decir que constituyan factores de riesgo.

Sí que se han establecido ciertos factores protectores de padecer un cáncer de mama a lo largo de la historia como son la lactancia materna y la actividad física^{23,24}.

ANATOMÍA

1.3.1. SITUACIÓN, FORMA Y DIMENSIONES

Las mamas se encuentran en el tórax, en su pared anterior. Sus límites son:

1. Medial: el esternón.
2. Lateral: una línea vertical tangente al límite antero-medial de la axila.
3. Superior: la tercera costilla.
4. Inferior: la séptima costilla.

Se hallan separadas inferiormente de la pared torácica por el surco submamario²⁵.

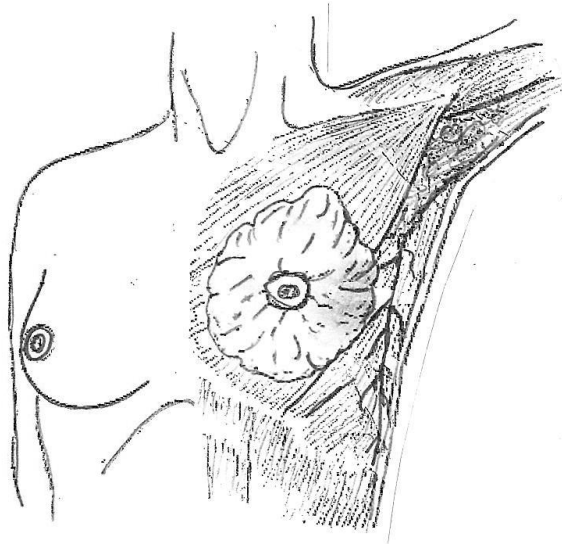


Ilustración 1: relaciones anatómicas de la mama.

La forma de la mama varía entre mujeres y con la edad. En general, son más redondeadas y prominentes en la parte inferior. En las mujeres jóvenes su forma es casi hemisférica siendo más colgantes en mujeres con edad avanzada²⁵.

1.3.2. ESTRUCTURA

- En la parte central de la superficie anterior se encuentra el **pezón** o **papila mamaria**, una prominencia que mide aproximadamente un centímetro de altura y anchura. Su superficie no es uniforme. Tiene una extremidad libre que está compuesta de surcos y sembrada de pequeñas aperturas o poros lactíferos (entre 10 y 20). En ocasiones el pezón puede encontrarse deprimido e incluso hundido.

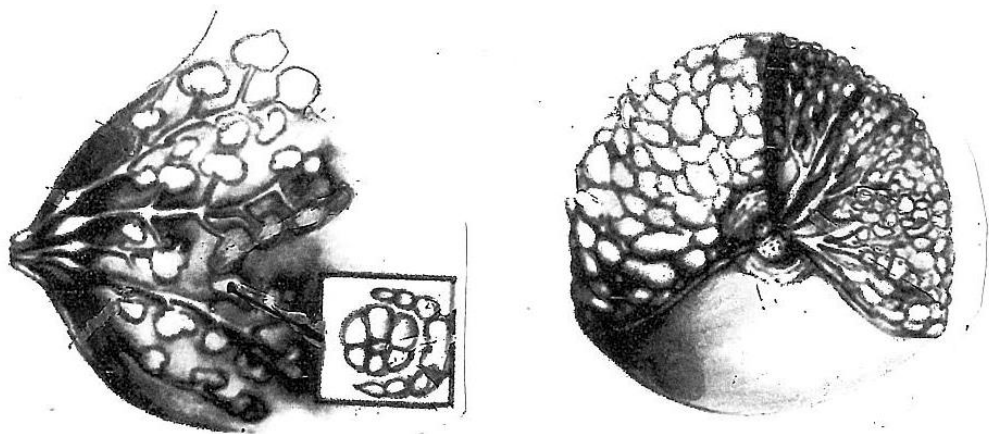


Ilustración 2: estructura de la mama.

- **La aréola** es una superficie pigmentada de unos cuatro centímetros que rodea la papila mamaria, rosada en la mujer joven y más oscura durante el embarazo. Presenta unas irregularidades compuestas por las glándulas de Morgagni y constituidas por voluminosas glándulas sebáceas.
- A la piel fina y móvil de la aréola y de la papila se encuentran anexas las fibras musculares lisas subdérmicas que forman el **músculo areolar**. Éste contiene fibras radiadas y circulares que se adhieren a la piel desde la aréola hasta la base de la papila mamaria, entrelazándose alrededor de los conductos excretores de la glándula. Las radiadas son perpendiculares a las anteriores, nacen de la dermis de la aréola y ascienden en la papila mamaria terminando en la dermis de ésta.
- La **glándula mamaria** es muy semejante en forma a la mama. Está rodeada por la cápsula fibrosa de la glándula, que forma una unidad con la glándula. La glándula es regular en la parte posterior, pero muy irregular en el resto de superficie y se prolonga hacia la zona axilar. Se encuentra incluida en el panículo adiposo casi por completo.
- La **capa adiposa anterior o preglandular** se halla ausente en la región de la aréola, donde la glándula mamaria está separada de la dermis por una fina capa de tejido conjuntivo. Sin embargo, en el

resto hay acúmulos adiposos contenidos en pequeños compartimentos, las fosas adiposas que tienen:

- Una cara anterior de la glándula muy irregular, erizada de salientes laminares.
- Una cápsula fibrosa que los cubre prolongándose hasta la cara profunda de la piel, formando las crestas fibrosas. Estas crestas están anastomosadas entre sí y limitan con la piel espacios llenos de tejido adiposo, llamados fosas adiposas (Duret).
- En esta capa existe un **plexo arterial** muy ramificado y una **red venosa** superficial muy desarrollada (sobre todo en la gestación y lactancia).
- La **capa adiposa posterior** o retroglándular es más delgada que la anterior; solo hay trabéculas fibrosas que se extienden desde la glándula a la fascia superficial. Esta capa también contiene una red arterial y numerosas venas.
- Entre la fascia superficial y la fascia de los músculos pectoral mayor y serrato anterior, existe un **tejido laminar laxo** en el cual algunos autores han encontrado una bolsa serosa mamaria inconstante.

La apariencia de la mama al realizar un corte que pase por el pezón, sagitalmente, presenta un aspecto diferente durante la lactancia y fuera de los periodos de lactación. La glándula, en reposo tiene un color blanquecino y homogéneo de consistencia dura. Está formada por un conjunto de 10 a 20 glándulas independientes unas de otras, cada una de ellas constituye un lóbulo y cada lóbulo representa una glándula arracimada que se divide en lobulillos y acinos.

Cada lóbulo posee un conducto lactífero o galactóforo (excretor) en el cual desembocan los conductos de los lobulillos. Estos conductos se dirigirán con los lóbulos hacia la papila mamaria. Presentan antes de desembocar en la papila mamaria una dilatación de 1 a 1,5 cm de longitud y 0,5 cm de ancho que se denomina ampolla galactófora o seno lactífero y finalmente se abren en la papila a través de los poros lactíferos o galactóforos²⁵.

1.3.3. IRRIGACIÓN

La parte medial de la mama está irrigada por las **ramas perforantes de la torácica interna** que atraviesan los seis primeros espacios intercostales. La rama perforante principal o rama mamaria medial principal, atraviesa el segundo espacio. Las partes laterales e inferior reciben sus arterias de la **torácica lateral**, de la subescapular, de la **toracoacromial** y de la **torácica superior**, ramas de la axilar. La más importante es la mamaria lateral principal (Salmon). También recibe **ramas de las intercostales**.

Existe una red venosa superficial que forma alrededor del pezón un anillo anastomótico (**círculo venoso de Haller**) que se vierte en las venas superficiales de las regiones vecinas.

Las venas profundas van a drenar a las **venas torácicas laterales** lateralmente, a la vena **torácica interna** medialmente y a las **intercostales** posteriormente²⁵.

1.3.4. DRENAJE LINFÁTICO:

Se distinguen tres categorías de colectores según sean tributarios de los ganglios linfáticos axilares, paraesternales o supraclaviculares.

1.- **Colectores tributarios de ganglios axilares:** esta constituye la vía principal. Los linfáticos de la mama drenan mayormente en una red subareolar de la cual parten dos troncos linfáticos principales que se dirigen hacia la axila y van recibiendo en este trayecto los vasos linfáticos procedentes las porciones superior e inferior de la glándula mamaria y terminan en los ganglios axilares pectorales después de haber contorneado el borde inferior del pectoral mayor.

Algunos linfáticos pueden desembocar en los ganglios linfáticos axilares del lado opuesto.

Los conductos linfáticos que parten de la cara profunda de la glándula mamaria pueden drenar a través del pectoral mayor y de la fascia clavipectoral, a los ganglios linfáticos axilares interpectoriales (vía transpectoral).

Otros linfáticos contornean el borde inferior del pectoral mayor y desembocan en los ganglios linfáticos apicales, pasando a los pectorales o entre el pectoral mayor y menor.

2.- Colectores tributarios de los ganglios linfáticos paraesternales o torácicos internos: los troncos linfáticos que proceden de la porción medial de la glándula atraviesan el pectoral mayor y los espacios intercostales, normalmente los espacios tercero y cuarto, o si no los espacios primero y segundo y terminan en los ganglios linfáticos paraesternales.

3.- Colectores tributarios de los ganglios linfáticos supraclaviculares: Monard y Guénin encontraron un tronco linfático que se dirige directamente desde la porción superior de la glándula a los ganglios supraclaviculares, pasando inferiormente a la clavícula. Esta vía de drenaje es poco frecuente²⁵.

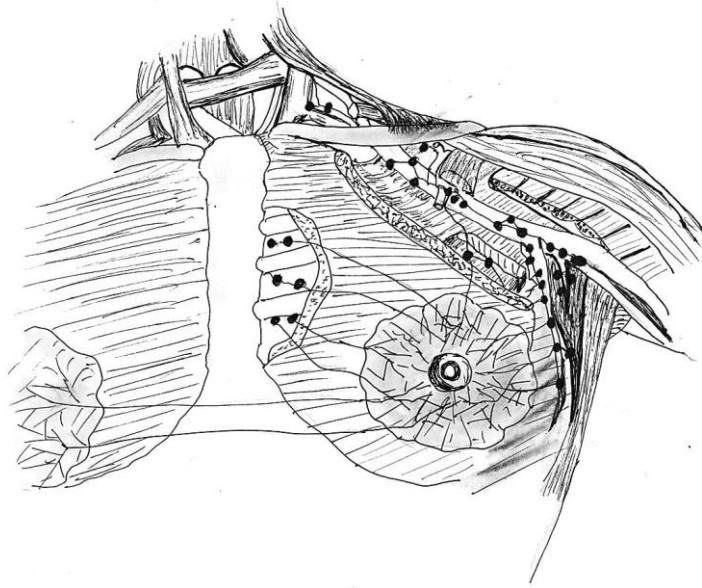


Ilustración 3: drenaje linfático de la mama.

1.3.5. INERVACIÓN:

Los ramos cutáneos proceden de los nervios supraclaviculares del plexo cervical, del ramo cutáneo anterior y del ramo cutáneo lateral de los nervios intercostales segundo, tercero, cuarto, quinto y sexto. Estos ramos cutáneos inervan también la glándula mamaria²⁵.

1.3. TIPOS HISTOLÓGICOS:

El cáncer de mama no es solo una enfermedad, sino que constituye una gran variedad de enfermedades según:

1. Extensión de la enfermedad (tamaño tumoral, afectación ganglionar y a distancia).
2. Alteraciones genéticas.
3. Fenotipo.
4. Características histológicas.
5. Las características de los propios pacientes.

Así pues, desde el punto de vista histológico podemos encontrar los diferentes tipos:

1.- **Carcinoma ductal infiltrante** (CDI): constituye alrededor del 76% de los tumores de mama. Típicamente son lesiones duras, blanquecinas, irregulares, estrelladas.

Microscópicamente forman nidos y cordones con características de malignidad muy diferente e inducen una respuesta fibrosa.

Según elementos arquitectónicos e histológicos los dividimos en:

1. Bien diferenciado (G1): núcleos uniformes con pocas mitosis. Las células infiltran el estroma a modo de nidos glandulares.
2. Moderadamente diferenciado (G2): las células que infiltran tienen moderada diferenciación glandular. Hay un poco de pleomorfismo nuclear y cierta actividad mitótica.
3. Pobrementemente diferenciado (G3): las células constituyen nidos sólidos sin diferenciación glandular, con marcada atipia nuclear y alta actividad mitótica.

En la mayoría de las veces se asocia a carcinoma ductal in situ (CDIS)²⁶.

2.- **Carcinoma lobulillar infiltrante** (CLI): aproximadamente entre el 5-10% de los tumores infiltrantes de mama. Pueden tener una apariencia macroscópica similar a los CDI, aunque en muchos casos la consistencia puede ser normal o ligeramente firme por lo que su extensión microscópica puede ser mucho mayor. Las células infiltran en el parénquima alrededor de los conductos mamarios en distribución lineal. En aproximadamente dos tercios de los casos se asocian a CDIS.

Con cierta frecuencia son multicéntricos y bilaterales. Suelen ser más grandes y mejor diferenciados que los CDI.

Suelen hacer metástasis más tardías y en sitios más infrecuentes como en meninges o en el tracto digestivo^{27,28}.

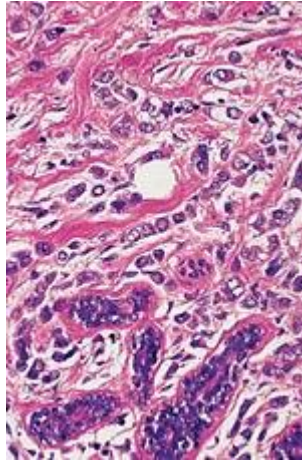


Ilustración 4: hematoxilina y eosina. CLI

3.- **Carcinoma tubular**: 10-20% de los carcinomas infiltrantes. Constituido por células tubulares-glandulares bien diferenciadas que infiltran en el estroma, asociado hasta en 3 de cada 4 casos a CDIS de bajo grado. Su pronóstico es bueno, raramente desarrollarán metástasis a distancia^{29,30}.

4.- **Carcinoma mucinoso**: constituye entre el 1 y el 2% de todos los tumores infiltrantes. Suelen darse en pacientes añosas y están bien circunscritos.

Las células suelen ser uniformes y de bajo grado con una baja capacidad para metastatizar a distancia.

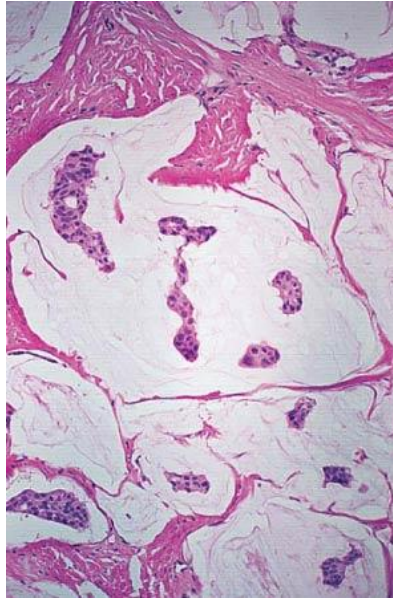


Ilustración 5: Hematoxilina y eosina. Carcinoma mucinoso.

5.- **Carcinoma medular**: su incidencia oscila alrededor del 10%. Están bien circunscritos y tienen áreas de necrosis y de hemorragia. Son más frecuentemente lesiones de alto grado, en mujeres de edad joven y se asocian a mutaciones en el BRCA-1. Tienen mejor pronóstico que los CDI^{31,32} .

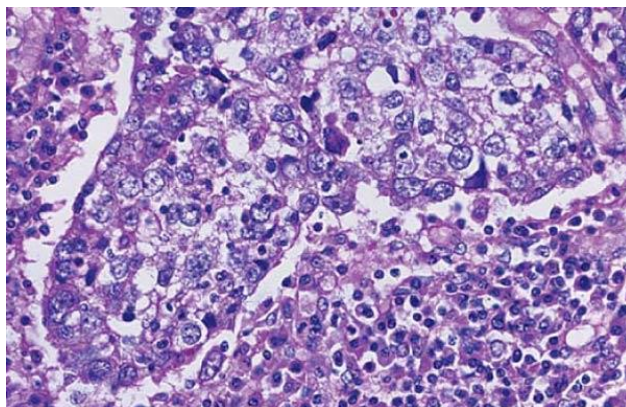


Ilustración 6: hematoxilina y eosina. Carcinoma medular.

6.- **Carcinoma túbulo-lobulillar**: es un tumor mixto con componente tubular y lobulillar, constituido por células glandulares bien formadas que infiltran el estroma linealmente. Suelen ser moderadamente diferenciados y tienden a la multicentricidad y multifocalidad. Su inmunohistoquímica nos recuerda más a un fenotipo de ductal infiltrante³³.

7.- **Carcinoma micropapilar**: es una forma agresiva de cáncer que tiene avidez por los ganglios linfáticos a pesar de ser diagnosticado con un tamaño pequeño³⁴.

8.- **Carcinoma metaplásico**: son tumores con peor pronóstico que otros carcinomas ductales. Están compuestos por partes pobremente diferenciadas de adenocarcinoma ductal, mesenquimal y otras estirpes epiteliales^{35,36}.

9.- **Carcinoma adenoide quístico**: suelen ser de buen pronóstico, con baja incidencia de afectación ganglionar a pesar del tamaño al diagnóstico (<5%)³⁷.

10.- **Carcinoma ductal in situ** (CDIS): constituye un conjunto muy heterogéneo de lesiones premalignas, sin invasión más allá de la membrana basal, pero con cierta capacidad de degeneración en carcinoma ductal. Encontramos 5 subtipos histológicos:

1. **Comedo:** se asocia a necrosis y calcificaciones, detectables mamográficamente.
2. **Cribiforme.**
3. **Micropapilar.**
4. **Papilar.**
5. **Sólido.**

En función del grado nuclear y la presencia o no de necrosis los vamos a diferenciar también en los siguientes subgrupos:

1. Alto grado (G3).
2. Grado medio (G2).
3. Bajo grado (G1).

1.4. SUBTIPOS MOLECULARES Y EXPRESIÓN GÉNICA EN EL CÁNCER DE MAMA:

Los tumores de mama tienen una gran complejidad biológica. En los últimos años se han caracterizado diferentes subtipos que van a conllevar diferencias en la incidencia, pronóstico e incluso en cuanto a la respuesta al tratamiento. De esta forma vamos a tener una mayor información del tumor, completando a los factores clínico-patológicos conocidos como son la edad, afectación ganglionar o tamaño tumoral. Esto va a conllevar el análisis de diferentes tipos de proteínas como son los receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2) o el índice de proliferación celular (Ki67)^{38,39,40,41,42}.

Los diferentes subtipos han demostrado una asociación directa con el riesgo de recidiva tanto a nivel local como a distancia, y de una forma independiente al tratamiento adyuvante recibido. Así pues, actualmente tenemos los siguientes:

1. Luminal A.
2. Luminal B (Her2 negativo/Her2 positivo).
3. Basal-like.
4. Her2-enriched.

Se ha demostrado que el tipo luminal A el que mejor pronóstico tiene independientemente del tamaño y de la afectación ganglionar. El subtipo basal-

like tiene un riesgo de recidiva muy alto en los primeros 3-5 años y su curva de supervivencia se va aplanando posteriormente, tras cinco años, lo que las pacientes que superen este intervalo podrían considerarse como curadas. En cambio, los subtipos Luminal A y B pueden tener recaídas tardías pasados esos cinco años, llegando incluso a superponerse la curva del Luminal B con la del basal-like^{43,44}.

No se ha comparado el beneficio de la quimioterapia (QT) frente a placebo en los diferentes subtipos, sin embargo, siguiendo los resultados de los estudios en neoadyuvancia podemos ver que las tasas de respuesta a las antraciclinas y taxanos varía (Luminal A: 5%; Luminal B: 15%; Her2-enriched (sin trastuzumab): 50%; basal-like: 35%) por lo que unos tumores no se benefician igual de la poliQT que otros⁴⁵. Tampoco se ha comparado hasta el momento el beneficio directamente de la radioterapia en los diferentes subtipos.

SUBTIPOS LUMINALES A y B: en las guías de St Gallen del año 2015 se definieron las siguientes características para cada uno de los subtipos:

-Luminal A: RE positivos (RP>20%), Her2 negativo, Ki67 < 14%.

-Luminal B: RE positivos (RP<20%), Her2 negativo, Ki67 >14%.

-SUBTIPO HER2+: son aquellos tumores en que existe expresión del receptor HER2 por IHQ o amplificación del gen por FISH.

Se ha propuesto más recientemente por otros autores el punto de corte para el Ki67 el 20%, valor que parece estar más aceptado.

No todos los tumores HER2 positivos pertenecen al subgrupo Her2 enriched. Existe un subgrupo luminal B Her2+ que presenta una elevada expresión de genes luminales, como el GATA3, BCL2 y el de RE⁴⁶.

SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO/BASAL LIKE: presentan negatividad para RE y RP y no sobreexpresan HER2 por inmunohistoquímica ni por FISH (hibridación fluorescente in situ). Se ha estimado que alrededor del 75% de los triple negativo son basal-like y el resto pertenecen a otros subtipos moleculares⁴⁷.

Los tumores basal-like tienen hasta en un 80% de las ocasiones mutaciones en TP53. Como característica también tienen pérdida de BRCA1 y retinoblastoma 1. Encontramos mutaciones en el PIK3CA en un 9% y la vía PI3K/mTOR activada en la mayoría de los casos al igual que la pérdida de PTEN y INPP4B y la amplificación de PIK3CA involucrados en la activación de PI3K. En estos tipos de tumores, además se encuentra se produce una hiperactivación de MYC y de la red HIFI- α /ARNT, responsable de la angiogénesis.

En cuanto a las mutaciones en BRCA1 y BRCA2, están presentes hasta en un 20% de los tumores basal like.

En el proyecto TCGA en el que se incluyó un análisis de 18.000 genes, se vio que se podía considerar a los tumores basal-like como otro tipo diferente de

tumor debido a las grandes diferencias existentes con el resto de los tumores de mama, siendo más similar a tumores escamosos de pulmón⁴⁸.

SUBTIPO CLAUDIN LOW: descrito en 2007 por Herschkowitz et al tras analizar 232 muestras de cáncer de mama en ratones diseñados genéticamente para presentar alteraciones en BRCA1 y/o TP53. Se caracteriza por una baja expresión de genes involucrados en la unión intercelular, incluyendo tres tipos de claudinas (3, 4 y 7). Este hallazgo ha sido detectado en líneas celulares *in vitro*. Posteriormente se vio que presentan baja expresión de HER2 y dos grupos de genes intrínsecos de forma única, como un grupo que incluye algunos genes que se expresan de forma única como las claudinas 3, 4, 7, cingulina, o la E-Cadherina y otro grupo compuesto por unos 40 genes, enriquecido con genes relacionados con la respuesta inmunológica⁴⁹.

Estos tumores podrían suponer el 5% de todos los tumores de mama, presentándose como triples negativos y de alto grado. Hasta un 20% pueden presentar expresión de receptores hormonales. En cuanto a su pronóstico no se encontraron diferencias significativas con los Luminal B, Her2-enriched y basal-like.

1.5. CLÍNICA:

En los países en los que está bien establecido el programa de screening, la mayoría de las pacientes son diagnosticadas a raíz de una alteración mamográfica, sin embargo, hay hasta un 30% de tumores “de intervalo” (entre vuelta y vuelta del programa) y un grupo de mujeres que se encuentran fuera de los programas de screening que van a ser diagnosticadas a raíz de una serie de manifestaciones clínicas⁵⁰.

Los signos clásicos que nos hacen sospechar de patología maligna mamaria son:

1. Masa de consistencia aumentada, móvil normalmente, aunque en etapas más avanzadas puede estar fija.
2. Cambio en el tamaño o forma de la mama.
3. Retracción de la piel o del pezón.
4. Secreción por el pezón.
5. Enrojecimiento, erosión de la piel (piel de naranja).
6. Masa axilar.

1.6. DIAGNÓSTICO:

1.6.1. MAMOGRAFÍA Y SCREENING:

El trabajo diagnóstico de la enfermedad neoplásica comprende un conjunto de estudios clínicos, de laboratorio y de imagen encaminados al diagnóstico de la enfermedad por un lado y al estudio de extensión de la enfermedad por otro, a fin de ofrecer un tratamiento ponderado a la paciente.

Algunos ensayos randomizados han demostrado que los programas de screening en el cáncer de mama en pacientes disminuyen la mortalidad por esta causa, sin embargo, tienen algunas limitaciones ya que van a llevarnos a falsos positivos con pruebas repetidas, diagnóstico de algunos tumores que no supondrían un problema de salud para las pacientes, sobretratamientos y toxicidades derivados de ellos con su consecuente afectación en la calidad de vida de las pacientes.

Se han publicado múltiples guías con varias recomendaciones en cuanto a cómo realizar el screening:

1.- US Preventive Services Task Force (2016)⁵¹:

- Frecuencia de la mamografía: cada 2 años.
- Edades incluidas: 50-74 años (individualizar entre los 40 y 49 años según riesgo y preferencias de los pacientes).

2.- American College of Physicians (2015)⁵²:

- Frecuencia de la mamografía: anual.
- Edades incluidas: 50-74 años (individualizar entre los 40 y 49 años según riesgo y preferencias de los pacientes).

3.- American Cancer Society⁵³:

- Frecuencia: entre los 45 y 54 años de manera anual, y posteriormente cada dos años si la esperanza de vida es de más de 10 años y la calidad de vida de la mujer es buena.

4.- National Comprehensive Cancer Network (2014) NCCN⁵⁴: anual por encima de los 40 años.

5.- Programa de detección precoz de Cantabria: entre 50 y 69 años con carácter bianual⁵⁵.

La mayor parte de los tumores de mama son diagnosticados a raíz de una mamografía con alguna alteración; aunque ni todas las alteraciones mamográficas son cáncer ni todos los tumores son visibles con esta técnica. En el *Breast Cancer Detection Demonstration Project* se detectaron un 90% de cánceres mamográficamente, frente al 10% con la exploración física⁵⁶.

Tras un hallazgo sospechoso, es necesario realizar proyecciones complementarias y ecografía.

Los cánceres diagnosticados fuera del programa de detección precoz (de intervalo) suelen ser tumores más agresivos, de mayor tamaño o en mujeres más jóvenes. La mamografía diagnóstica tiene mayor sensibilidad y menor especificidad que la de los programas de screening, y ambas disminuyen también con la densidad mamaria y edad temprana.

El colegio americano de radiología ha realizado unas categorías, según los hallazgos de anomalías mamográficas. Cada uno de dichos hallazgos van a tener una probabilidad de ser una alteración benigna, maligna o normalidad, BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)⁵⁷ .

Categoría 0:

Es necesario realizar estudios por imágenes adicionales o comparar con mamografías anteriores. Usado la mayoría de las veces en las mamografías de screening, cuando no suele haber disponible ecógrafo para completar el estudio.

Esto significa que es posible que haya una anomalía que no sea visible o no esté definida con claridad y se necesiten exámenes adicionales, como el uso de una compresión puntual (se aplica compresión a un área menor cuando se hace el estudio), ampliaciones, proyecciones especiales o ecografía.

Esto también puede que sugiera que se debe comparar la mamografía con exámenes anteriores para determinar si con el tiempo han ocurrido cambios en el área.

Categoría 1:

No hay ninguna anomalía importante que comentar, exploración normal.

Categoría 2: hallazgo benigno.

También se trata de un resultado negativo del estudio (no hay signos de cáncer), pero el médico que realiza el informe prefiere describir el hallazgo como benigno, tal como calcificaciones benignas, ganglios linfáticos en el seno o fibroadenomas calcificados. Esto asegura que otras personas que vean la mamografía no interpretarán equivocadamente este hallazgo benigno como sospechoso. Este hallazgo se incluye en el informe para ayudar en la comparación con futuras mamografías.

El seguimiento posterior para las categorías 1 y 2 serán los habituales dentro del programa de screening.

Categoría 3: hallazgo posiblemente benigno, se recomienda seguimiento a corto plazo.

Los hallazgos en esta categoría tienen una muy alta posibilidad (más de 98%) de ser benignos. No se espera que estos hallazgos cambien con el tiempo. Pero ya que no se ha probado que sea benigno, es útil ver si han ocurrido cambios a lo largo del tiempo en el área de interés.

Hay estudios prospectivos que han demostrado la seguridad y eficacia de su seguimiento mamográfico en lugar de biopsiar. Existen tres hallazgos específicos validados como probablemente benignos:

1. Masa sólida bien delimitada, no calcificada.
2. Asimetría focal.
3. Grupo solitario de calcificaciones puntiformes.

Por lo general, se hace seguimiento inicialmente a los 6 meses con imágenes y luego de forma periódica, hasta que se determine que el hallazgo es estable (usualmente un mínimo de 2 años). Este enfoque evita biopsias innecesarias, pero si el área cambia a lo largo del tiempo se debe realizar un diagnóstico histológico.

Categoría 4: anomalía sospechosa, se debe considerar una biopsia.

Los hallazgos no parecen indicar de manera definitiva que sean malignos, pero pudiera ser cáncer. El radiólogo está lo suficientemente preocupado como para recomendar una biopsia. Los hallazgos en esta categoría tienen un rango amplio de niveles de sospecha, entre un 2% y un 95% de probabilidad. Por este motivo, algunos médicos dividen esta categoría aún más:

4A: hallazgo con una sospecha baja de que sea cáncer

4B: hallazgo con una sospecha mediana de que sea cáncer

4C: hallazgo de preocupación moderada de que sea cáncer, pero no tan alta como la Categoría 5.

No todos los médicos usan estas subcategorías.

Categoría 5: anomalía que sugiere firmemente que se trata de un hallazgo maligno, se deben tomar las acciones adecuadas.

Los hallazgos tienen la apariencia de cáncer y hay una alta probabilidad (al menos del 95%) de que sea cáncer. Se recomienda firmemente la realización de una biopsia y si el resultado histopatológico fuera negativo, la recomendación es de repetir la biopsia.

Categoría 6: resultados de biopsia conocidos con malignidad demostrada, se deben tomar las acciones adecuadas.

Esta categoría se utiliza únicamente para hallazgos en una mamografía que ya han demostrado ser cáncer según una biopsia realizada con anterioridad, por ejemplo, en mamografías de reevaluación en el seno de una quimioterapia neoadyuvante.

HALLAZGOS MAMOGRÁFICOS RELACIONADOS CON CÁNCER:

Existen dos grandes grupos de alteraciones:

1.- Masa de tejido/ distorsión de la arquitectura: el hallazgo más específico, que en cerca de un 90% de los casos corresponde a cáncer.

2.- Microcalcificaciones agrupadas: grupos de partículas de calcio de entre 0,1 y 1 mm de diámetro, más de cuatro o cinco por un centímetro cúbico. Se encuentran en aproximadamente un 60% de los cánceres e histológicamente corresponden a zonas de calcificaciones intraductales en un área de tumor necrótico o en tumores secretores de mucina (tumores cribiformes, o carcinoma intraductal subtipo micropapilar). La combinación de una masa asociada a microcalcificaciones habitualmente indica la presencia de un extenso componente in situ.

1.6.2. OTRAS PRUEBAS DE ESTUDIO LOCO/REGIONAL:

ECOGRAFÍA: es una pieza fundamental dentro del diagnóstico inicial. Nos va a permitir caracterizar mejor una masa o un área de distorsión arquitectural en benigna o maligna. Tiene una sensibilidad del 98,4% y un valor predictivo negativo del 99,5%⁵⁸. Presenta además utilidad a la hora de identificar una masa quística, a la hora de caracterizar una lesión palpable no visible mamográficamente, a la hora de realizar una biopsia y de realizar un marcaje de la lesión previa administración de tratamiento neoadyuvante.

La ecografía axilar previa a la cirugía se deberá realizar a todas las mujeres con axila clínicamente positiva con una biopsia o punción con aguja fina para confirmar los hallazgos.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM): la sensibilidad para los carcinomas de la RM es de entre el 88 y el 100% y la especificidad de un 72%.

La RM es muy útil a la hora de diagnosticar más focos en la misma mama, lo que tiene su utilidad a la hora de planificar una cirugía. Como desventaja tiene la magnificación de la lesión⁵⁹.

La RM va a tener también interés a la hora de detectar tumores contralaterales. Sin embargo, su uso todavía mantiene algunas controversias

derivadas del retraso en el diagnóstico y tratamiento del tumor y de la necesidad de someter a las pacientes a más pruebas posteriores. Todavía no hay estudios prospectivos que demuestren la mejoría de resultados, por lo que su uso rutinario no está indicado. Sus indicaciones más aceptadas serían las siguientes:

- Existencia de una discordancia clínico-mamográfica en cuanto a la extensión del tumor.
- Tumores en continuidad con la pared torácica y no incluidos completamente en la mamografía.
- Metástasis axilares de un tumor primario oculto.
- Enfermedad de Paget con examen físico y mamografía negativa.
- Previo y tras quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes de muy alto riesgo de cáncer contralateral (por predisposición genética o historia previa de cáncer de mama).
- A la hora de planificar una cirugía reconstructiva⁶⁰.

BIOPSIA: es la técnica obligatoria de diagnóstico. La biopsia quirúrgica se realizará cuando no es posible realizarla guiada por imagen. La biopsia por aguja puede formar un hematoma en la zona que puede hacer que algún ganglio aumente de tamaño⁶¹.

1.6.3. ESTADIFICACIÓN:

Para completar es estudio inicial según el estadio de la enfermedad, los cuales detallaremos más adelante serán necesarios los siguientes estudios según la última guía de la NCCN (national comprehensive cancer network)⁶²:

1.- En estadios iniciales, I-IIB: hemograma, bioquímica con función hepática y fosfatasa alcalina. En función de las alteraciones analíticas y/o clínica de la paciente se considerarán pruebas dirigidas (gammagrafía ósea, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y/o pelvis).

2.- Estadio IIIA en adelante: hemograma, bioquímica con función hepática, fosfatasa alcalina gammagrafía ósea, TAC corporal y/o tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TAC).

ESTADIFICACIÓN⁶³: tan solo un 5% de las pacientes se encuentran en estadio IV en el momento del diagnóstico.

Clasificaremos la extensión de la enfermedad según la TNM de acuerdo con el tamaño tumoral, afectación ganglionar y a distancia.

En primer lugar, tendremos un estadio clínico inicial según hallazgos clínico-radiológicos (cTNM) y finalmente otra clasificación patológica tras los hallazgos anatomopatológicos (pTNM, ypTNM si ha habido tratamiento previo a la cirugía).

Vamos a dividir a los tumores en estadios iniciales (I, IIA, IIB) y estadios localmente avanzados (IIIA – IIIC).

- **c-p T:**

- Tx: no se puede evaluar el tumor primario.
- T0: no evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma in situ.
- T1: tumor menor o igual a 2 cm de diámetro.
 - T1mi: menor o igual a 1 mm.
 - T1a: mayor de 1 mm y menor o igual a 5 mm.
 - T1b: mayor de 5 mm y menor o igual a 1 cm.
 - T1c: mayor de 1 cm, menor o igual a 2 cm.
- T2: mayor de 2 cm, menor o igual a 5 cm.
- T3: mayor de 5 cm.
- T4: cualquier tamaño con afectación de la pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos).
 - T4a: extensión a la pared torácica.
 - T4b: ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema edema de la piel (incluyendo piel de naranja), sin criterios de carcinoma inflamatorio.
 - T4c: T4a y T4b.
 - T4d: carcinoma inflamatorio.

- **c N:**

- Nx: no pueden ser valorados los ganglios linfáticos.
- N0: no afectación ganglionar.
- N1: metástasis ganglionares, móviles a nivel de niveles I y II ipsilaterales.
- N2: metástasis ganglionares ipsilaterales a nivel I y II fijos clínicamente, en conglomerado, o afectación clínica de la mamaria interna sin afectación de la axila (niveles I, y II).
 - N2a: metástasis ganglionares ipsilaterales a nivel I y II fijos clínicamente, en conglomerado o unidos a otra estructura.
 - N2b: afectación clínica de la mamaria interna sin afectación de la axila (niveles I, y II).

- N3: metástasis en el nivel III axilar con o sin afectación de los niveles I y II o afectación clínica de la mamaria interna con afectación ganglionar en los niveles axilares I-II o metástasis a nivel supraclavicular.
 - N3a: metástasis en el nivel III axilar.
 - N3b: metástasis en la mamaria interna ipsilateral con afectación de los niveles I y II.
 - N3c: metástasis en el nivel supraclavicular ipsilateral.
- p N:
 - Nx: no pueden ser evaluados.
 - N0: no afectación ganglionar histológica.
 - N0 (i-): no afectación ganglionar histológicamente, negativo en inmunohistoquímica.
 - N0 (i+): células malignas detectadas por hematoxilina + eosina (H&E) menor de 0,2 mm, incluyendo células aisladas tumorales.
 - N0(mol-): no afectación ganglionar histológica, con hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
 - N0(mol+): afectación ganglionar detectada por RT-PCR, no por IHQ ni por histología.
- N1: micrometástasis o metástasis en de 1 a 3 ganglios, y/o metástasis en la mamaria interna detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente.
 - N1mi: micrometástasis (mayor que 0,2 mm y/o más de 200 células).
 - N1a: metástasis en de 1 a 3 ganglios linfáticos (al menos una mayor de 2 mm).
 - N1b: metástasis en la mamaria interna (micro o macro, detectadas por biopsia de ganglio centinela).
- N2: metástasis en de 4 a 9 ganglios linfáticos o afectación de la mamaria interna detectada clínicamente en ausencia de afectación de los niveles I y II.
 - N2a: metástasis en de 4 a 9 ganglios linfáticos (al menos con uno mayor de 2 mm).
 - N2b: metástasis en la mamaria interna detectada clínicamente en ausencia de afectación de los niveles I y II.
- N3: metástasis en 10 o más ganglios linfáticos, o en el nivel III, o en la mamaria interna (detectada clínicamente) en presencia de afectación de los niveles I y II, o en más de 3 ganglios de los niveles I y II y metástasis en la mamaria interna detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente o afectación ipsilateral supraclavicular.
 - N3a: metástasis en 10 o más ganglios linfáticos (al menos con uno mayor de 2 mm), o en el nivel III.
 - N3b: metástasis detectada clínicamente a nivel de la mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares, o en de uno a 3 ganglios axilares y afectación de la mamaria interna con micro o macrometásis detectada por biopsia de ganglio centinela pero no detectada clínicamente.
 - N3c: metástasis a nivel supraclavicular.
- **M:**
 - M0: no evidencia clínico-radiológica de metástasis.
 - c M0 (i+): no evidencia clínico-radiológica de metástasis pero depósitos de células tumorales circulantes en sangre detectadas molecularmente o microscópicamente, médula ósea u otras zonas no locoregional no mayor de 0,2 mm en paciente asintomática.
 - M1: metástasis detectables a distancia clínico-radiológicas y/o histológicamente comprobadas mayores de 0,2 mm.

GRUPOS PRONÓSTICOS:

0: Tis, N0, M0.

IA: T1, N0, M0.

IB T0N1miM0.; T1N1miM0.

IIA: T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0.

IIB: T2N1M0, T3N0M0.

IIIA: T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0.

IIIB: T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0.

IIIC: cualquier T, N3M0.

IV: cualquier T, cualquier N, M1.

1.7. TRATAMIENTO:

1.8.1. REPASO HISTÓRICO:

1.-Cirugía:

El tratamiento del cáncer de mama ha variado mucho a lo largo de la historia. Existen documentos egipcios de hace más de 4000 años en los que se muestra como lo trataban mediante cauterización.

En el siglo I, el médico griego Leonides realizó la primera intervención de cáncer de mama mediante varias incisiones en la mama (empezando por la parte sana) con cauterización para parar la hemorragia. Posteriormente, Galeno describió el cáncer de mama como una hinchazón con venas dilatadas que se asemejaban a las patas de un cangrejo y refirió haber curado algún caso con cirugía, estando el tumor en la superficie del cuerpo sin que sus raíces hubieran profundizado.

La cirugía fue avanzando a lo largo de la historia; en el siglo XVIII hubo una separación entre barberos y cirujanos en Inglaterra, apareciendo las primeras clases de anatomía y cirugía, lo que atrajo a muchos estudiantes de todo el continente e incluso desde América. El francés Henri le Dran concluyó que el cáncer de mama era una enfermedad local y su extensión linfática le confería peor pronóstico. Lorenz Heister (nacido en 1683 en Alemania), apoyó el

uso de una guillotina para el tratamiento de los tumores de mama, lo que permitía una extirpación rápida de la glándula, aunque también extirpaba la piel.

En la primera mitad del siglo XVIII se realizaron un gran número de mastectomías, aunque posteriormente su práctica disminuyó debido a los pobres resultados, de hecho, se estimó que tan solo en 6 mastectomías al año había una oportunidad razonable de cura en una ciudad de 200.000 habitantes como Ámsterdam.

No fue hasta el siglo XIX a partir de la introducción de la anestesia y de la antisepsia que mejoró drásticamente la cirugía del cáncer de mama. Sin embargo, en un estudio de 1192 pacientes, Jacques-Joseph Leroy d'Etiolles concluyó que la mastectomía era más dañina que beneficiosa.

En Alemania, en 1875, Volkman comenzó a extirpar la mama entera, independientemente del tamaño del tumor, la fascia pectoral, ocasionalmente una pequeña parte del músculo y los ganglios linfáticos axilares. Un discípulo suyo, Heidenhain recomendó extirpar el pectoral mayor, si el tumor estaba fijo. En 1893 se realizó la primera descripción microscópica de pérdida de diferenciación de las células tumorales.

En América, Halsted desarrolló una teoría por la cual se explicaba el crecimiento tumoral, según el cual habría una primera etapa en la cual el tumor

se desarrolla en el órgano en el que aparece, posteriormente, en una segunda etapa loco-regional el tumor se desarrolla en los ganglios linfáticos en los que drena y finalmente, en una tercera etapa el tumor se extiende por el torrente sanguíneo a órganos a distancia desarrollando metástasis. Su técnica empleada, la mastectomía radical, llevará el nombre de cirugía de Halsted, la cual incluía la extirpación completa de la glándula, de los músculos pectorales y de los ganglios axilares en un solo bloque. Este procedimiento se mantuvo durante 70 años hasta el desarrollo de cirugías más conservadoras.

En el siglo XX se comenzaron a explorar cirugías aún más radicales, incluyendo la extirpación de adenopatías supraclaviculares, costillas, ganglios de la mamaria interna e incluso del mediastino, las cuales fueron poco a poco abandonándose por la gran morbilidad que conllevaban.

En 1937, Keynes demostró que una cirugía menos radical administrando posteriormente radioterapia ofrecía también buenos resultados, aunque la mastectomía radical continuaría siendo el “gold” estándar. Pocos años más tarde Patey y Dyson introducirían el concepto de mastectomía radical modificada⁶⁴, en la cual se preservan los músculos pectorales o se extirpa únicamente el pectoral menor. En Edimburgo se introdujo la técnica de mastectomía simple en la cual se extirpaba únicamente la glándula mamaria y la administración adyuvante de radioterapia⁶⁵. A partir de los años 80 se empieza a desarrollar la cirugía conservadora de mama, la cual consistía en la cirugía del tumor y de los niveles axilares I y II con la administración posterior de radioterapia.

A finales del siglo XX se desarrolla la técnica de la biopsia del ganglio centinela como alternativa a la linfadenectomía permitiendo disminuir la disección ganglionar indiscriminada, evitando la morbilidad asociada a muchos pacientes. De esta forma solo se realizaría linfadenectomía en caso de estar afecto el ganglio centinela⁶⁶.

Actualmente, a raíz de un ensayo muy criticado (ACOSOG Z0011)⁶⁷ en muchos centros se ha dejado de realizar linfadenectomía en caso de ganglio centinela con metástasis en pacientes con determinadas características y que fueran a recibir un tratamiento con radioterapia posteriormente.

Las técnicas quirúrgicas actualmente han evolucionado mucho y uno de sus objetivos es además de los resultados oncológicos, los resultados cosméticos, realizándose cirugías oncoplásticas complejas.

2.- Radioterapia:

Dos meses tras el descubrimiento de los rayos x en 1885, Grubbe, estudiante de medicina en Chicago, irradió a una paciente con cáncer de mama. En 1898 se descubren los primeros elementos radioactivos, el polonio y el radio, por Marie Curie y su marido que se demostró posteriormente que eran capaces de destruir células humanas.

En 1902 se desarrolló la dosimetría clínica en Viena. En 1902 Goldberg usó con éxito el radio para tratar cáncer. El primer departamento de radioterapia se inauguró en Londres en 1903. En este año, se describieron los efectos curativos de los rayos x debido a la inhibición de la división celular⁶⁸.

Pronto se comenzó a utilizar la radioterapia postoperatoria, antes de la primera guerra mundial. En 1929, Harrington, en la clínica Mayo publicó su experiencia de 1859 pacientes con cáncer de mama irradiadas entre 1910 y 1923 expresando dudas sobre su valor terapéutico⁶⁹. Posteriormente, Pfahler recomendó la irradiación postoperatoria en todos los casos de cáncer de mama, tras dos semanas de la cirugía; en su estudio de 1022 casos no encontró diferencias en supervivencia en caso de estadios I, aunque sí que comprobó mejoría de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadio II ⁷⁰.

La irradiación como única arma terapéutica para casos inoperables se comenzó a utilizar desde principios del siglo XX, aunque a partir de 1922 se exploró la opción de emplearla en tumores operables como tratamiento único. En Nueva York, William Stone concluyó en que la radioterapia era superior a la mastectomía radical en los casos de cáncer de mama operables basándose en su experiencia con más de 10000 casos. Keynes consiguió unos resultados de supervivencia a los 5 años utilizando radioterapia como tratamiento exclusivo de un 77% en caso de no afectación ganglionar clínica y de 36% en caso de afectación ganglionar.

En París, Baclesse fue defensor de la escisión local seguido de radioterapia concluyendo que los resultados en estadios I y II eran equivalentes a la mastectomía radical. En los años 60 se desarrollaron los primeros equipamientos de megavoltaje con cobalto, posteriormente, en los años 70 se desarrollan los primeros aceleradores lineales administrando dosis de irradiación a la mama entre 40 y 50 Gy con una sobreimpresión al lecho tumoral de entre 10 y 20 Gy más.

Hacia finales del siglo XX, la tumorectomía y linfadenectomía seguido de la adyuvancia con radioterapia adquiere peso demostrándose en ensayos clínicos serios su utilidad y mejoría de resultados frente a tumorectomía sin adyuvancia.

Desde los años 70, a raíz de una serie de publicaciones que surgieron de la observación de que un gran número de pacientes morían de metástasis a distancia y muchas de ellas sin presentar metástasis ganglionares, hizo pensar que en el momento del diagnóstico ya existían en muchos casos micrometástasis, responsables de mortalidad. De esta forma queda entredicho la teoría de Halsted y se propone un tratamiento más sistémico de la enfermedad.

3.- Hormonoterapia:

El tratamiento hormonal para el cáncer de mama se comienza a desarrollar a comienzos del siglo XX. A finales del siglo XIX a partir de la observación de que el cáncer de mama era más agresivo en las pacientes premenopáusicas, Schinzinger propuso realizar ooforectomía antes de la mastectomía. En 1896 y en 1901 se publicaron tres casos de enfermedad avanzada que habían evolucionado favorablemente tras la ooforectomía⁷¹.

En 1953 Huggins defendió la ooforectomía y adrenelectomía para disminuir la mayor parte de estrógenos del cuerpo consiguiendo excelentes resultados en algunas pacientes, aunque en otras no se observaba respuesta⁷². En los años 50 incluso se recomendó realizar hipofisectomía para pacientes con cáncer de mama avanzado, aunque los resultados eran similares que en las pacientes adrenalectomizadas.

En 1939 se administró testosterona en dos casos con efectos beneficiosos⁷³. En 1944 se comprobó el efecto beneficioso de los estrógenos sintético en el cáncer de mama avanzado y en 1938 se sintetizó estilbestrol, demostrándose en 1946 su efecto beneficioso⁷⁴. Desde entonces el uso de estrógenos y andrógenos se hizo común, aunque no fue hasta 1975 cuando se identificaron los receptores dependientes de hormonas⁷⁵. A partir de 1980 el tamoxifeno y otros moduladores selectivos de los receptores de estrógenos han sido utilizados tanto en el tratamiento como en la prevención del cáncer de mama.

4.-Quimioterapia:

El uso de componentes químicos, como el arsénico en el cáncer de mama data de hace mucho tiempo. Ehrlich es considerado el padre de la quimioterapia, en 1898 aisló el primer agente alquilante, en 1910 descubrió el salvarsán que trató con éxito la sífilis en ratones⁷⁶, aunque hasta el final de la segunda guerra mundial no se empleó contra el cáncer ningún compuesto. El primero fue la mostaza nitrogenada, un agente alquilante. Un barco en Nápoles que contenía este agente explotó y los marineros desarrollaron hipoplasia linfóide y de médula. Phillips y Gilma demostraron que la mostaza nitrogenada podía causar regresión de ciertos linfomas y leucemias.

Pronto se desarrollaron drogas antagonistas de purinas y pirimidinas. En 1957 se demostró la acción del 5-fluoracilo contra el cáncer de mama⁷⁷. En 1963 se realizó el primer ensayo con multidrogas (utilizando el antimetabolito metotrexato y un agente alquilante)⁷⁸.

A finales de 1970 se publicaron los primeros resultados del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama localmente avanzado. De Lena, Zucali y Viganotti trataron 110 pacientes con cáncer inoperable con doxorubicina y vincristina y encontraron que en el 90% había respuesta (un 16% de respuesta completa) y una supervivencia global a los 3 años del 53% frente al 41% del grupo control⁷⁹. En 1983 se publicó una serie de 52 pacientes tratadas con tres ciclos de quimioterapia adyuvante con antraciclinas con una supervivencia libre de enfermedad a los dos años del 94%. Swain trató un grupo de 76 pacientes con cáncer de mama avanzado con quimioterapia neoadyuvante hasta lograr la máxima respuesta y seis meses de adyuvancia y consiguió una respuesta del 93% (completa en un 43% de los casos)⁸⁰.

Más adelante, en Inglaterra se realizó un ensayo con 1523 pacientes (NSABP B-18) de pacientes con cáncer operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Los resultados en supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis y supervivencia global a los 5 años fue la misma que en pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante. Estos hallazgos fueron confirmados en otros estudios posteriormente.

En la actualidad, se han desarrollado fármacos dirigidos contra dianas moleculares, como es el caso del trastuzumab que ha demostrado su beneficio clínico en pacientes con mutaciones en Her2, potenciando la acción de la clásica quimioterapia.

1.8.2. TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA:

El tratamiento conservador del cáncer de mama se basa en la extirpación del tumor con márgenes libres y la administración de forma adyuvante radioterapia (RT) al remanente mamario. La radiación permite realizar un tratamiento preservador de órgano y de esta forma, realizar cirugías menos agresivas, por lo tanto, con menos morbilidad y con beneficios psicológicos para las pacientes.

Desde hace tiempo comenzó a desarrollarse este tipo de tratamiento, de hecho, en 1924 se emplearon semillas de radium tras cirugía. A partir de entonces fue popularizándose, sobre todo en los años 50 - 60 y en los 70 se publicaron ensayos serios en los que se demostraba la equivalencia terapéutica entre la mastectomía frente a la tumorectomía con radioterapia adyuvante que actualmente tras más de veinte años de seguimiento siguen demostrando los mismos resultados sin encontrar diferencias en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia libre de metástasis^{81,82,83,84}.

Posteriormente se publicó un metaanálisis de 17 ensayos randomizados que incluía a más de 10.000 pacientes de RT versus no RT⁸⁵. En dicho trabajo, se encontró que, en 7.287 pacientes sin afectación ganglionar, la radioterapia redujo el riesgo de recidiva a 10 años del 31% al 16% y la muerte causa específica del 21% al 17% a los 15 años. Los autores demostraron que en 15 años por cada cuatro recaídas evitadas se previene una muerte por cáncer de mama confirmando el efecto beneficioso de la radioterapia tras la cirugía conservadora.

En 2001, la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publicó un estudio prospectivo con 5318 pacientes con cáncer de mama estadios I o II y márgenes negativos, que recibieron tratamiento con radiación sobre toda la mama (dosis de 50 Gy a 2 Gy/fracción) siendo posteriormente aleatorizadas a recibir una sobreimpresión en el lecho tumoral (boost) o no⁸⁶. En un primer lugar se comprobó el beneficio en las pacientes más jóvenes de dicha adición de radiación, aunque en una actualización en 2007, se confirmó el beneficio de control local con una mediana de seguimiento de 10,8 años a todas las pacientes con una reducción del riesgo relativo del 41%⁸⁷.

Asentada ya la radioterapia como parte fundamental del tratamiento conservador del cáncer de mama, se comenzó a explorar una variante menos agresiva basándose en la teoría de que la mayor parte de las recidivas (>85%) ocurren en la zona más próxima al lecho tumoral^{88,89}. De tal forma que realizar

un tratamiento radioterápico exclusivamente en el área circundante dónde asentaba el tumor, podría ser suficiente para algunas pacientes (irradiación parcial acelerada de mama, APBI). Esto va a conllevar una disminución de la radiación al resto del parénquima mamario, pulmón, pared costal y piel lo cual lleva a una menor toxicidad y por otro una potencial mejor cosmesis⁹⁰.

Se han puesto en marcha múltiples estudios que tratan de evaluar la eficacia APBI en términos de control local, supervivencia global y toxicidad con diferentes técnicas:

- Radioterapia externa.
- Radioterapia intraoperatoria con diferentes dispositivos.
- Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR).

También se han explorado diferentes esquemas terapéuticos. Varios estudios avalan las diferentes técnicas enumeradas^{91,92,93,94,95,96,97}.

La técnica APBI de braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) con multicatéter cuenta con el mayor soporte bibliográfico de eficacia con diferentes esquemas terapéuticos de fraccionamiento^{98,99,100}.

En el trabajo que hemos llevado a cabo de Irradiación Parcial Acelerada de la mama con braquiterapia multicatéter en una sola fracción pretendemos poner de manifiesto:

- La eficacia en cuanto a resultados.
- Las ventajas frente a otras técnicas.
- Excelentes resultados cosméticos.
- La reproductibilidad de la misma.

2. HIPÓTESIS

El tratamiento de irradiación parcial acelerada de mama (APBI) con braquiterapia de alta tasa de dosis multicatéter con fuente de Iridio 192 en una sola fracción de 18 Gy en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales y sin factores de mal pronóstico, así como con carcinoma intraductal, es una técnica factible, sin efectos secundarios agudos importantes y sin comprometer los resultados cosméticos logrados tras la cirugía. Además, mantiene los resultados oncológicos de control local, regional, a distancia y supervivencia global y con escasa toxicidad crónica.

La APBI con braquiterapia HDR es una técnica que puede realizarse de forma ambulatoria.

3. OBJETIVOS:

El objetivo del estudio es determinar la toxicidad aguda, cosmesis, toxicidad crónica y el control local durante el seguimiento en las pacientes que reciben el tratamiento de irradiación parcial acelerada de mama con braquiterapia de alta tasa de dosis con iridio 192 en una sola fracción de 18 Gy de forma ambulatoria.

Los objetivos específicos van encaminados a:

1. Analizar los efectos secundarios agudos del tratamiento tales como infección, hematoma mamario, toxicidad cutánea, fibrosis y toxicidad en la pared torácica.
2. Determinar el control local, supervivencia libre de enfermedad (local, regional y a distancia) y la supervivencia global hasta el momento de la evaluación.
3. Determinar la toxicidad crónica (epidermitis, necrosis grasa, fracturas/fisuras costales o fibrosis) durante el tiempo de evaluación.
4. Analizar el resultado cosmético conseguido tras el tratamiento y detectar diferencias con el conseguido tras la cirugía.
5. La posibilidad de realizar el tratamiento de manera ambulatoria, sin precisar ingreso en el hospital.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

4.1. SUJETOS DEL ESTUDIO

Se incluirán en el estudio un total de 20 casos de cáncer de mama. Todas las pacientes firmarán el consentimiento informado específico y se les ofrecerán las diferentes opciones terapéuticas posibles con los diferentes riesgos y beneficios de cada técnica/abstención terapéutica.

Todas ellas serán tratadas con una sola fracción de 18 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis de (¹⁹²Ir).

Las enfermas tendrán que estar diagnosticadas de carcinoma de mama (tanto infiltrante como in situ).

Ninguna de las pacientes habrá recibido tratamiento previo de radioterapia torácica ni tendrá antecedentes personales de neoplasia (excepto tumor cutáneo no melanoma).

En la siguiente tabla se muestran las características de las pacientes a estudio.

CARACTERÍSTICAS	N
Edad (años)	Mediana 63,5 (rango 51-79) 50-60: 7 (35%) 61-70: 11 (55%) >70: 2 (10%)
Estatus menopáusico	Postmenopáusicas: 20 (100%)
Índice de Karnofsky	90: 20 (100%)
Tamaño tumoral (mm)	≤ 5 mm: 6 (30%) 5 – 10 mm: 7 (35%) 11 – 20 mm: 6 (30%) 20 – 30 mm: 1 (5%)
Grado	1: 13 (65%) 2: 2 (10%) 3: 3 (15%) Desconocido: 2 (10%)
Subtipo histológico	Ductal: 15 (75%) Lobular: 1 (5%) Tubular: 3 (15%) Ductal in situ: 1 (5%)
Tratamiento sistémico.	Antihormonal: 20 (100%) Trastuzumab: 1 (5%)

Tabla 1. Características de las pacientes.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico descriptivo, prospectivo que analizará:

-La factibilidad de realización de la técnica de APBI con braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) en una sola fracción de 18 Gy.

-La toxicidad aguda sobre las estructuras críticas.

-El resultado oncológico tanto en control local, locorregional, a distancia y supervivencia global durante el tiempo de seguimiento y de medida de toxicidad sobre estructuras críticas (relacionando dichos efectos con las dosis alcanzadas en los diferentes puntos (piel, pared)).

-Resultado cosmético conseguido y diferencias respecto a la cosmesis lograda tras la cirugía.

4.3. SELECCIÓN DE LAS PACIENTES:

Las características necesarias para la inclusión de las pacientes en este trabajo han sido las siguientes:

- Edad: ≥ 50 años.
- Tamaño tumoral: ≤ 3 cm.
- Estadio T: pT1-pT2, pTis.
- Márgenes: negativos.
- Grado histológico: cualquiera.
- Invasión espacio linfoscular/perineural: no se permite.
- Receptores de estrógenos o progesterona: +/-.
- Multicentricidad: unicéntrico.
- Multifocalidad: unifocal.
- Histología: cualquiera, incluido CDIS.
- Estadio N: pN0.
- Cirugía ganglionar: biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía.
- M0.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se determinará como criterio de exclusión cualquiera que no se ajuste a lo previamente descrito. Además de:

- Contraindicación para recibir un tratamiento radiológico.
- Antecedentes de radioterapia torácica.
- Radioterapia previa sobre la mama.
- Contraindicaciones médicas que puedan dificultar el tratamiento o el seguimiento.
- Quimioterapia simultánea.
- Presencia de metástasis a distancia.
- Índice de karnofsky <70.
- Tratamiento neoadyuvante: no se permite.

4.5. FLUJO DE LAS PACIENTES/TRATAMIENTO:

Las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama localizado/CDIS, recibirán tratamiento con una aplicación de braquiterapia de alta tasa de dosis con fuente de Iridio 192. La dosis administrada será de 18 Gy en una sola fracción. La técnica será igual para todas las pacientes.

DIAGNÓSTICO:

El proceso de diagnóstico de las pacientes se realizará igual que para el resto de las enfermas de cáncer de mama. Las pacientes diagnosticadas a través del programa de detección de cáncer de mama de Cantabria accederán al circuito hospitalario a través de los distintos servicios de Radiodiagnóstico (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Hospital de Laredo, Hospital de Sierrallana) donde se realizará mamografía, ecografía y en función del patrón de densidad mamario una resonancia magnética (RM).

En dichos servicios se realizará la obtención de muestra histológica según el método más conveniente (normalmente se realizará biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía/resonancia magnética).

Si en el rastreo axilar hubiera alguna adenopatía sospechosa se llevará a cabo una punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

Las pacientes sintomáticas serán remitidas al S. Radiodiagnóstico para estudio bien desde el médico de atención primaria o bien desde los servicios hospitalarios de ginecología/unidad de mama/urgencias.

DECISIÓN TERAPÉUTICA:

Una vez completado el estudio locorregional (y a distancia si fuera pertinente), y con el informe de anatomía patológica de la muestra, las pacientes serán presentadas en el comité multidisciplinar del hospital de procedencia donde se realizará la indicación del primer tratamiento (cirugía, hormonoterapia o quimioterapia) en función del tipo tumoral, del estadio del tumor y de las características de las pacientes.

Como he expuesto previamente, las pacientes que vayan a recibir un tratamiento primario sistémico (bien con hormonoterapia o bien con quimioterapia) no van a ser susceptibles de entrar en el estudio.

CIRUGÍA / MARCAJE DEL ÁREA DEL VOLUMEN BLANCO:

Será imprescindible que durante el acto quirúrgico se marquen mediante clips las paredes de la tumorectomía, en el sitio en el que asentaba el tumor para una correcta localización y delimitación de nuestro volumen blanco posterior. Será necesario la colocación de al menos 6 clips.

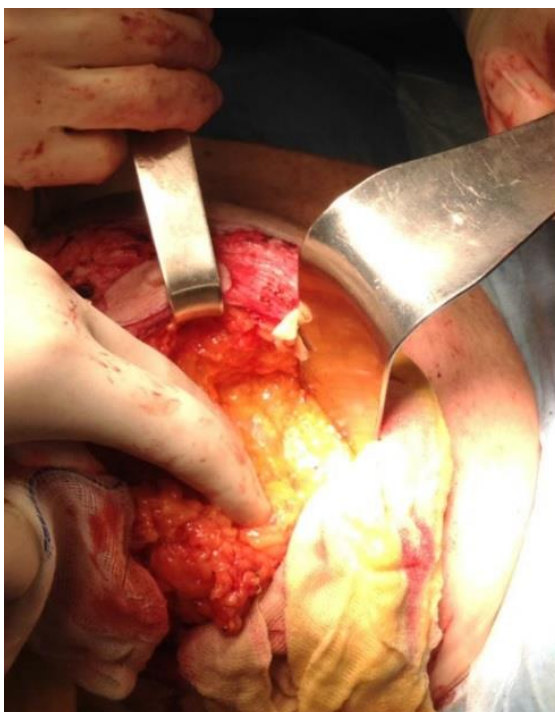


Ilustración 7. Cavitya quirúrgica tras la tumorectomía.

Además, se realizará el estadiaje axilar mediante biopsia de ganglio centinela (BGC) o linfadenectomía (si no hubiera sido posible realizar la BGC) en los casos de carcinoma infiltrante de forma imperativa. En el caso del carcinoma intraductal dicha premisa no será necesaria debido a que este tipo de lesiones no tienen capacidad invasiva, valorándose desde el comité su

realización en algunas situaciones en función de la extensión y del grado de la lesión premaligna.

DECISIÓN DE NECESIDAD DE TRATAMIENTO ADYUVANTE:

Tras la cirugía, y una vez que esté realizado el informe definitivo de anatomía patológica, las pacientes serán presentadas de nuevo en sesión multidisciplinar donde se decidirá de forma conjunta la necesidad o no y qué tipo de tratamiento complementario va a precisar.

Dicho tratamiento puede ser radiológico y/o sistémico (antihormonal, quimioterápico o bloqueo del Her2). Si los márgenes conseguidos no son suficientes tras la cirugía (considerando como margen afecto la presencia de tinta en el borde de resección), se considerará una nueva segunda cirugía para la ampliación.

El tratamiento debe realizarse una vez conocidas todas las características anatomopatológicas, primando que se realice dentro de los primeros dos meses tras la cirugía. Si la paciente precisara tratamiento sistémico, la aplicación puede realizarse antes de éste, incluso después, esperando hasta 4 semanas a la administración del último ciclo.

Se permite el tratamiento antihormonal y la terapia antiher2 concomitante.

VALORACIÓN DE CANDIDATAS A APBI:

Tras la decisión de la necesidad de recibir radiación, la paciente será valorada en nuestras consultas y se le expondrá los riesgos y beneficios de cada tipo de opción terapéutica y fraccionamientos posibles y de acuerdo con esto firmarán el consentimiento informado específico.

TAC PREPLANIFICACIÓN:

A las pacientes candidatas se les realizará un TAC de preplanificación en el cual visualizaremos los clips que han colocado los cirujanos, y apoyándonos en el resto de las pruebas diagnósticas (mamografía / resonancia) comprobaremos la factibilidad de la realización del implante en función de la localización del lecho tumoral y su accesibilidad.

El equipo tomográfico que disponemos es de la marca *General Electric®*, el modelo de *LightSpeed*. La adquisición de imágenes se realizará con cortes cada 1,25 mm.

Debido a que las dosis administradas van a ser altas, no consideraremos candidatas para realizar dicha técnica a pacientes que:

- El volumen estimado de tratamiento (PTV) sea superior a 40 cc.
- Clips/lecho de la tumorectomía a menos de 5 mm de la piel.
- Clips/lecho de la tumorectomía a menos de 5 mm de la pared costal.

VALORACIÓN ANESTÉSICA:

La paciente será remitida a la consulta del anestesista para valoración donde se decidirá la técnica anestésica más adecuada para cada paciente primando siempre el abordaje loco-regional.

INGRESO EN EL HOSPITAL DE DÍA QUIRÚRGICO:

La paciente acudirá el mismo día de la intervención al hospital de día quirúrgico desde donde será llevada a nuestro servicio preparada adecuadamente para la intervención.

REALIZACIÓN DEL IMPLANTE:

El acto se realizará en nuestro quirófano con anestesia loco-regional. La técnica anestésica se realizará según crea conveniente el anestesista responsable, considerándose siempre el bloqueo doble regional tipo BRILMA y paraesternal como técnica de elección.



Ilustración 8. Realización del bloqueo BRILMA.

Se realizará el implante de tantos catéteres se estimen necesarios en función de lo estimado en el TAC previo.

El equipo de enfermería y auxiliares se encargarán de posicionar a la paciente en la situación más cómoda tanto para ella como para el médico para lo cual emplearemos el inmovilizador para mama de Civco® (ilustración 9).



Ilustración 9. Colocación del campo quirúrgico.

Posteriormente se crearán las condiciones de asepsia necesarias y se administrará profilaxis antibiótica (amoxicilina 2 gr).



Ilustración 10. Preparación del material necesario.

Una vez preparado el radioquirófano adecuadamente y tras el correcto lavado quirúrgico de los oncólogos radioterápicos, del personal de enfermería y con todo el material estéril se comenzará el procedimiento (ilustración 10).

En primer lugar, realizaremos una exploración correcta de la mama para tratar de identificar el lecho tumoral. Dicha exploración consistirá en:

- Exploración física/palpación.
- Ecografía mamaria.

Colocaremos el primer catéter guiado ecográficamente en el plano más profundo intentando que quede inferior al lecho.



Ilustración 11. Fluoroscopia.



Ilustración 12. Localización del lecho tumoral, ecografía.

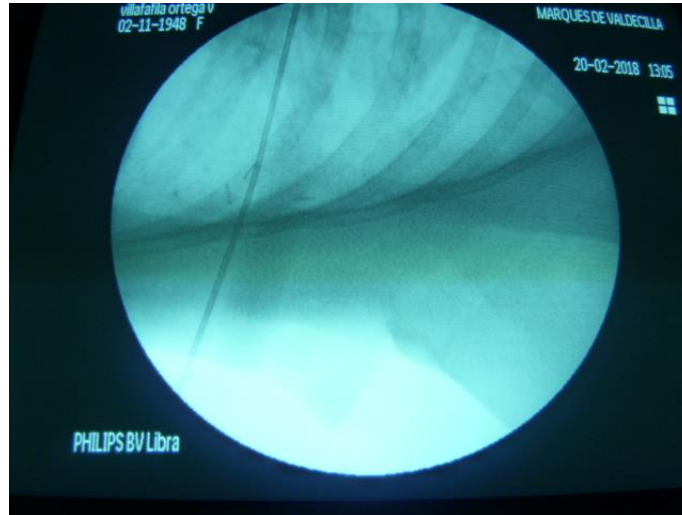


Ilustración 13. Fluoroscopia.

Tras la colocación del primer catéter, realizaremos una fluoroscopia en la que comprobaremos la situación del mismo respecto a los clips quirúrgicos (ilustración 11, 12 y 13). Posteriormente estimaremos la extensión del implante teniendo en cuenta dicha relación y proseguiremos realizando el implante.

La sistemática de colocación de catéteres será del plano más profundo al más superficial y de dirección craneal a caudal.

Finalmente, realizaremos de nuevo una fluoroscopia para comprobar que toda la zona de clips queda incluida entre los catéteres.

REALIZACIÓN DE TAC DE DOSIMETRÍA:

Se llevará a la paciente a nuestro TAC donde se realizarán la adquisición de imágenes para la correcta delimitación de volúmenes para la planificación del tratamiento.

Los cortes se realizarán cada 1,25 mm.



Ilustración 14. Realización de TAC de dosimetría.

DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES DE TRATAMIENTO Y ÓRGANOS DE RIESGO:

Tras enviar la secuencia de imágenes al *oncentra brachy*®, las importaremos y crearemos a la paciente para poder realización la delimitación de volúmenes, que serán los siguientes:

-Lecho tumoral: es el lugar donde se situaba el tumor. Para la correcta delimitación de nuestro volumen va a ser básico emplear la ayuda de:

- TAC de preplanificación.
- Las pruebas de diagnóstico (mamografía y/o RM).
- Los clips quirúrgicos.
- La cicatriz interna (zona de fibrosis) de la glándula mamaria.
- La presencia de seroma/hematoma.

Incluiremos siempre la zona de fibrosis/seroma/hematoma cuando esté presente además de los clips.

-CTV (clinical target volume): es el volumen que queremos tratar finalmente, para cubrir de forma correcta la zona de teniendo en cuenta la posible enfermedad subclínica residual. Las recomendaciones internacionales son de aplicar un margen de 1-1,5 cm, teniendo en cuenta los márgenes obtenidos tras la intervención quirúrgica.

-PTV (planification target volumen): según las recomendaciones de la GEC-ESTRO (The Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) and the European

Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)) y teniendo en cuenta que administramos dosis altas y que hacemos todo el procedimiento en dos horas aproximadamente (con la subsecuente disminución de variaciones secundarias a la inflamación mamaria o variaciones del seroma producidos durante tratamientos de 5 días no vamos a aplicar más márgenes), nuestro PTV = CTV.

PIEL: delimitaremos la piel de la mama desde el contorno externo profundizando cinco milímetros hacia parénquima mamario de tal forma que quedará incluida la totalidad de la epidermis y el plexo vascular subepidérmico.

-PARED COSTAL: contornearemos como volumen único la pared costal subyacente a la glándula mamaria, incluyendo en su totalidad las costillas y los músculos intercostales.



Ilustración 15. TAC con volúmenes contorneados.

PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:

La planificación del tratamiento se realizará en el programa *Oncentra Brachy versión 4.5.2*. El físico encargado planificará el tratamiento según la dosis prescrita y dosis limitantes teniendo en cuenta unos constrains y unos parámetros objetivos.

Se permitirá la activación de fuentes a una distancia máxima de 5 mm fuera del PTV.

Los catéteres que estén situados a menos de 5 mm de los OAR (órganos de riesgo) no serán activados (pared costal y/o piel).

-DOSIS ADMINISTRADA: 18 Gy.

-HISTOGRAMA DOSIS VOLUMEN (HDV):

- V90% (% del volumen del PTV que recibe al menos el 90% de la dosis prescrita): > 90%.
- V100% (% del volumen del PTV que recibe al menos el 100% de la dosis prescrita): se registrará.

- V100cc (cc del volumen del PTV que recibe al menos el 100% de la dosis prescrita): se registrará.
- V150% (% del volumen del PTV que recibe al menos el 150% de la dosis prescrita): <30%.
- V150cc (cc del volumen del PTV que recibe al menos el 150% de la dosis prescrita): se registrará.
- V200% (% del volumen del PTV que recibe al menos el 200% de la dosis prescrita): <15%.
- V200cc (cc del volumen del PTV que recibe al menos el 200% de la dosis prescrita): se registrará.
- Índice de homogeneidad (DHI: $1 - V150/V100$): > 0,75.
- Índice de conformidad (IC): > 0,90.

-CONSTRAINTS DE LOS ÓRGANOS DE RIESGO:

- Piel: D0,1cc menor de 12,5 Gy.
- Pared costal: D0,1cc menor de 12,5 Gy.

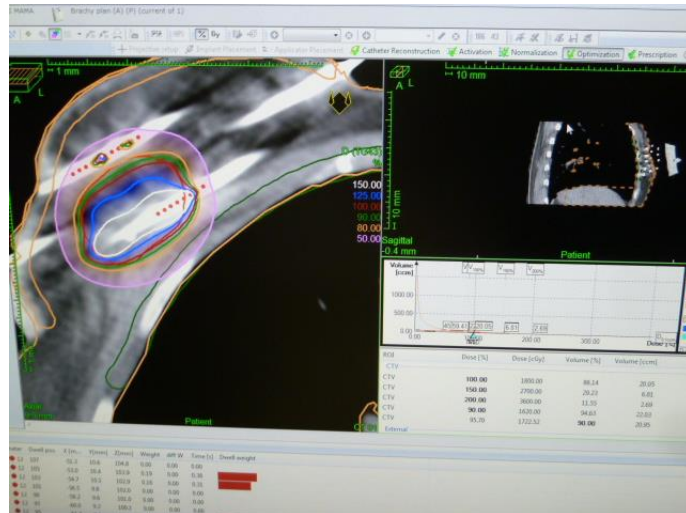


Ilustración 16. Dosimetría.

ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Una vez realizado todos los cálculos pertinentes por el físico responsable, revisada y aprobada la dosimetría por el médico, se procederá a la administración del tratamiento.

La administración de la dosis se llevará a cabo en nuestro bunker de braquiterapia.

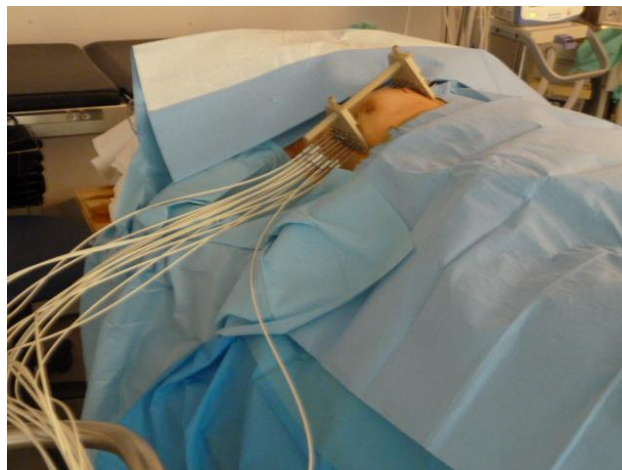


Ilustración 17. Vectores unidos a los catéteres.

En primer lugar, la enfermera operadora conectará cada uno de los catéteres con cada una de las salidas de la fuente del *flexitron (elekta)* a través de los vectores con una doble comprobación para evitar errores sistemáticos y así asegurarnos de que cada catéter esté adecuadamente conectado en el canal correcto y señalado por el físico. La paciente permanecerá monitorizada y vigilada por cámaras de seguridad en todo momento.

RETIRADA DEL IMPLANTE:

Tras la administración de la dosis y una vez que la fuente se encuentre alojada dentro del *flexitron®* se procederá a la retirada del implante.

La enfermera desconectará los tubos de transferencia y posteriormente el médico encargado del procedimiento retirará cada uno de los catéteres.

Tras ello, se procederá al lavado y desinfección de la zona de entrada y salida con povidona yodada. A continuación, se realizará un vendaje compresivo con frío local en la zona de inserción/salida de los catéteres y la paciente será acompañada por el anestesista, enfermera y celador al hospital de día quirúrgico.

Si no ha habido complicaciones ni incidencias, el médico generalista encargado del hospital de día quirúrgico realizará el alta de la paciente

generalmente entre las 13:00 y las 15:00 horas en función de la hora de la realización del implante.

Además de la medicación habitual, se prescribirá un analgésico de primer escalón para tomar a demanda si presenta dolor.

4.6. SEGUIMIENTO:

El posterior seguimiento se realizará de la siguiente manera:

-Control en consultas externas el día siguiente a la realización del tratamiento donde se retirará el vendaje compresivo y se hará una primera valoración de toxicidad aguda y necesidad de administración de algún otro tipo de cuidado o tratamiento.

Además, será valorada también por enfermería quien realizará la primera cura e indicaciones de los cuidados posteriores.

-La paciente será posteriormente valorada en nuestras consultas en la primera semana y al mes para control de toxicidad aguda y cosmesis.

-Si aparece algún tipo de toxicidad al mes, la paciente será vista de nuevo en consulta al tercer mes del tratamiento o según lo estimado, sino será remitida para valoración y seguimiento conjunto con el servicio de procedencia.

-Las pacientes serán valoradas con exploración física posteriormente cada 6 meses durante los 5 primeros años con una mamografía anual.

-Tras los cinco primeros años se realizará una consulta anual.

Los ítems evaluados en cada una de las consultas serán además de una exploración física completa los siguientes:

- Toxicidad aguda (antes de los tres primeros meses tras el procedimiento)
centrándonos en:

1. Epidermitis.
2. Hematoma.
3. Infección.
4. Edema mamario.
5. Seroma.
6. Fisura/dolor costal.

-Toxicidad crónica (tras los tres primeros meses).

1. Epidermitis.
2. Telangiectasias.
3. Cambios de coloración.
4. Fibrosis.
5. Necrosis grasa.
6. Fisuras costales.

-Cosmesis.

4.7. VARIABLES DEL ESTUDIO

- Estadio T.
- Edad al diagnóstico.
- Tipo histológico.
- Presencia de CDIS.
- Receptores hormonales.
- Ki67 (índice proliferativo).
- Volumen (cc) tratados.
- Datos dosimétricos (V100, V150, V200...).
- Grado histológico tanto del componente infiltrante como del in situ.
- Toxicidad cutánea del tratamiento aguda/crónica (RTOG/CTCAE v4).
- Cosmesis (se compararán cambios entre el resultado tras el tratamiento quirúrgico y el radioterápico y además la escala de Harvard).
- Tratamiento sistémico.

TOXICIDAD AGUDA:

PARÁMETROS	GRADO
Piel (RTOG)	<p>Grado 1: eritema leve/ depilación/ descamación/ disminución de la sudoración.</p> <p>Grado 2: eritema moderado a intenso, brillante, descamación húmeda confinada principalmente a los pliegues, edema moderado.</p> <p>Grado 3: descamación húmeda confluyente, en áreas fuera de los pliegues o > 1,5 cm de diámetro, sangrado inducido por trauma o abrasión menor, edema importante.</p> <p>Grado 4: necrosis de la piel o ulceración del espesor total de la dermis, sangrado espontáneo de las áreas afectas.</p> <p>Grado 5: muerte.</p>
Infección (CTCAE V4)	<p>Grado 1: intervención localizada, tratamiento local indicada.</p> <p>Grado 2: intervención oral indicada (antibióticos, antifúngicos, antivirales).</p> <p>Grado 3: antibiótico/ antifúngico/ antiviral intravenoso, intervención radiológica u operatoria indicada.</p> <p>Grado 4: consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada.</p> <p>Grado 5: muerte.</p>
Dolor mamario (CTCAE V4)	<p>Grado 1: dolor ligero.</p> <p>Grado 2: dolor moderado, con limitación para realización de actividades instrumentales.</p> <p>Grado 3: dolor severo, con limitación del autocuidado.</p>
Hematoma secundario a la intervención (CTCAE V4)	<p>Grado 1: asintomático o leve; no indicadas intervenciones, solo observación.</p> <p>Grado 2: moderado, indicada evacuación por aspiración o mínimamente invasiva.</p> <p>Grado 3: indicada intervención quirúrgica electiva, radiológica, endoscópica o transfusión.</p> <p>Grado 4: consecuencias amenazantes para la vida, necesaria intervención urgente.</p> <p>Grado 5: muerte.</p>

Tabla 2. Toxicidad aguda.

TOXICIDAD CRÓNICA:

PARÁMETROS	GRADO
Piel (RTOG)	<p>Grado 1: atrofia leve, cambio en la pigmentación pérdida de cabello leve.</p> <p>Grado 2: atrofia parcheada, moderadas teleangiectasias, pérdida total del cabello.</p> <p>Grado 3: atrofia marcada, teleangiectasias groseras.</p> <p>Grado 4: ulceración.</p> <p>Grado 5: muerte.</p>
Dolor costal/mamario (CTCAE V4)	<p>Grado 1: dolor ligero.</p> <p>Grado 2: dolor moderado, con limitación para realización de actividades instrumentales.</p> <p>Grado 3: dolor severo, con limitación del autocuidado.</p>
Pulmón (CTCAE V4)	<p>Grado 1: síntomas leves (tos seca), cambios radiográficos leves.</p> <p>Grado 2: fibrosis moderada sintomática o neumonitis (tos severa), febrícula, alteraciones radiográficas parcheadas.</p> <p>Grado 3: fibrosis o neumonitis severa sintomática, cambios radiográficos extensos.</p> <p>Grado 4: insuficiencia respiratoria, O₂ continuo, ventilación asistida.</p> <p>Grado 5: muerte.</p>
Tejido subcutáneo (CTCAE V4)	<p>Grado 1: induración leve.</p> <p>Grado 2: fibrosis moderada, pero asintomática, contractura leve en campo de tratamiento con < 10% de reducción lineal.</p> <p>Grado 3: induración grave y pérdida de tejido subcutáneo, contractura lineal en campo de tratamiento > 10%.</p> <p>Grado 4: necrosis.</p> <p>Grado 5: muerte.</p>

Tabla 3. Toxicidad crónica.

RESULTADO COSMÉTICO (Escala de Harvard):

Consiste en una escala cuantitativa que divide el resultado en 4 escalones, a cada uno de los cuales se les otorga una puntuación.

1. Excelente (0): mama tratada prácticamente igual a la no tratada.
2. Bueno (1): mama tratada ligeramente diferente a la no tratada.
3. Razonable (2): mama tratada claramente diferente de la no tratada pero no seriamente distorsionada.
4. Malo (3): mama tratada seriamente distorsionada.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará un análisis de los siguientes ítems:

-Recidiva clínica: evidencia de progresión clínica o radiológica, reaparición del tumor a la exploración.

-Recidiva histológica: evidencia de carcinoma en las muestras de biopsia realizadas por los motivos de sospecha anteriores.

-Supervivencia libre de enfermedad (SLE): se define como el tiempo transcurrido desde la realización de la APBI hasta la recaída.

-Supervivencia global (OS): lo definimos como el tiempo desde la realización del tratamiento hasta que la paciente fallece.

-Control local (CL): se define como la ausencia de aparición de enfermedad en el sitio del tumor primario.

-Control regional (CR): consiste en la ausencia de aparición de enfermedad a nivel regional, a nivel ganglionar.

-Control a distancia (CD): lo definimos como la ausencia de aparición de enfermedad a distancia.

-Evaluación de la toxicidad aguda: se define como la aparición de efectos adversos en los primeros 3 meses tras la realización del tratamiento.

-Evaluación de la toxicidad crónica: es la aparición de efectos adversos tras los 3 primeros meses.

-Cosmesis: será valorada en la primera consulta, de tal forma que quedará registrada la cosmesis conseguida tras la cirugía, y posteriormente en cada una de las consultas del seguimiento.

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA: la probabilidad de sucesos fue calculada mediante el método de Kaplan Meier desde la finalización del tratamiento. La significación estadística se calculó con el test long rang y para el análisis multivariante se utilizó el modelo proporcional de cox.

5. RESULTADOS:

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Entre septiembre de 2014 y mayo de 2016 tratamos un total de 20 pacientes diagnosticadas e intervenidas quirúrgicamente de carcinoma infiltrante o in situ de mama.

La mediana de edad fue de 63,5 años con un rango de 51 a 79 años. Por tramos de edad, tratamos a siete (35%) pacientes entre 50-60 años, once pacientes (55%) entre 61-70 años y dos pacientes (10%) mayores de 70 años.

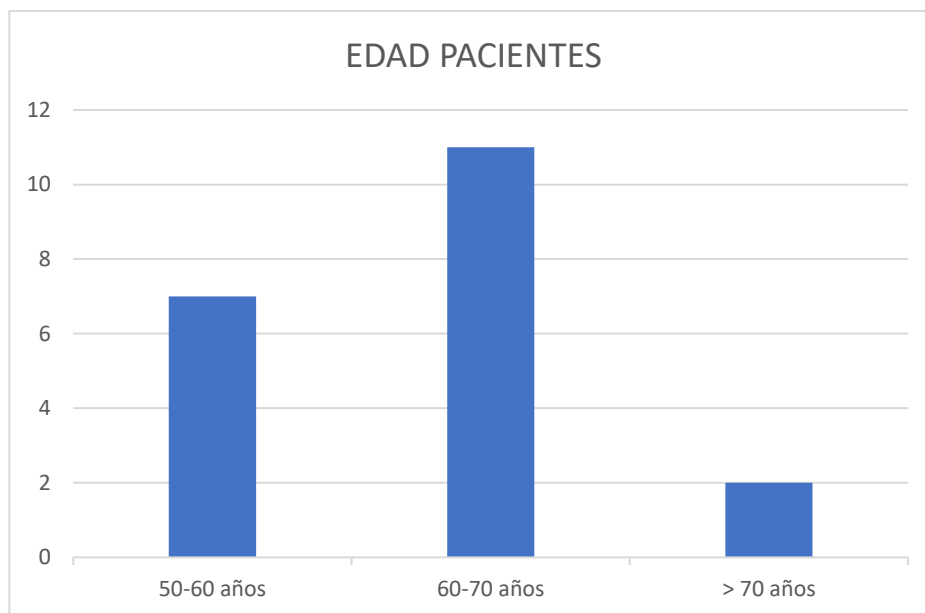


Gráfico 1. Edad pacientes.

Debido a la edad de la selección de las pacientes (> 50 años), el 100% de las pacientes se encontraban en estatus de menopausia, por lo que todas ellas recibieron tratamiento adyuvante además con inhibidores de la aromatasa.

En cuanto al tamaño del tumor en la pieza quirúrgica tras la tumorectomía todas las pacientes tenían lesiones menores a 22 milímetros, según estadio T encontramos lo siguiente:

- T1a (≤ 5 mm): 6 pacientes.
- T1b (6 -10 mm): 7 pacientes.
- T1c (11 – 20 mm): 6 pacientes.
- T2 (≥ 21 mm): 1 paciente.

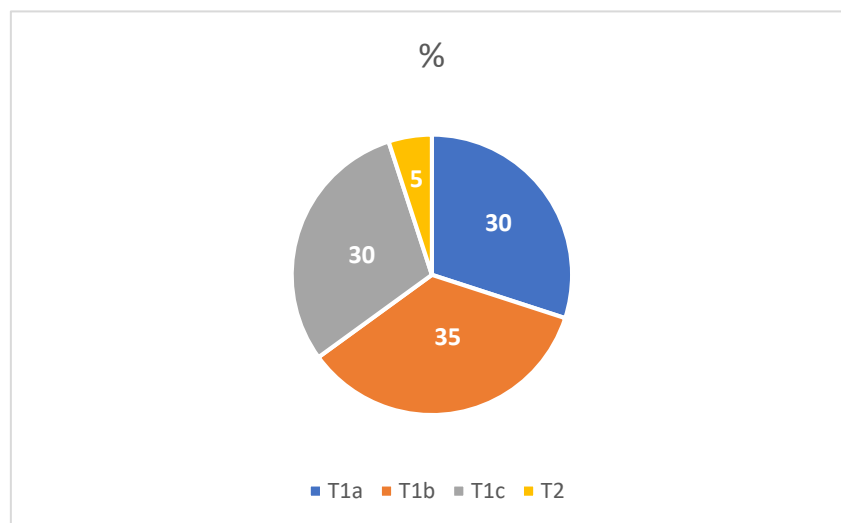


Gráfico 2. Tamaño (T)

Diecinueve de las veinte pacientes estaban asintomáticas en el momento del diagnóstico, siendo derivadas del programa de detección precoz de cáncer de Cantabria. Una paciente se palpó el tumor y consultó con su médico de atención primaria desde donde se comenzó el estudio. Por último, una de las

pacientes fue diagnosticada por un hallazgo casual tras acudir a un centro de imagen para realizarse un chequeo completo.

Del total de las pacientes, a 13 (65%) se les completó el estudio locorregional y de la mama contralateral con resonancia magnética. Al resto no fue necesario debido al patrón graso que presentaban en la mamografía.

En cuanto a la lateralidad de la mama, doce pacientes (60%) tenían afectada la mama derecha, mientras que ocho (40%) la izquierda. El cuadrante en el que se localizó la mayoría de las lesiones fue el supero externo (60%) mientras que en intercuadrantes superiores se localizaron un 15% de las lesiones, en el cuadrante infero externo un 10% y un 5% en los cuadrantes infero interno e intercuadrantes internos.

Todas las pacientes incluídas en el trabajo tenían un índice de Karnofsky de 90.

Los margenes estaban libres en la pieza quirúrgica definitiva en el 100% de las pacientes (no tinta en el borde) y en todas se colocaron clips en la cavidad de la tumorectomía (seis o más).

La procedencia de las pacientes por servicios quirúrgicos y hospitales de referencia ha sido la siguiente:

- Servicio de cirugía general (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla): 75%.
- Servicio de ginecología (Hospital Comarcal de Laredo): 25%.

En cuanto al tipo histológico, el más frecuente ha sido el carcinoma ductal infiltrante, presente en 15 pacientes, seguido de carcinoma tubular infiltrante (3 pacientes), lobulillar infiltrante (1 paciente) y carcinoma intraductal (1 paciente).

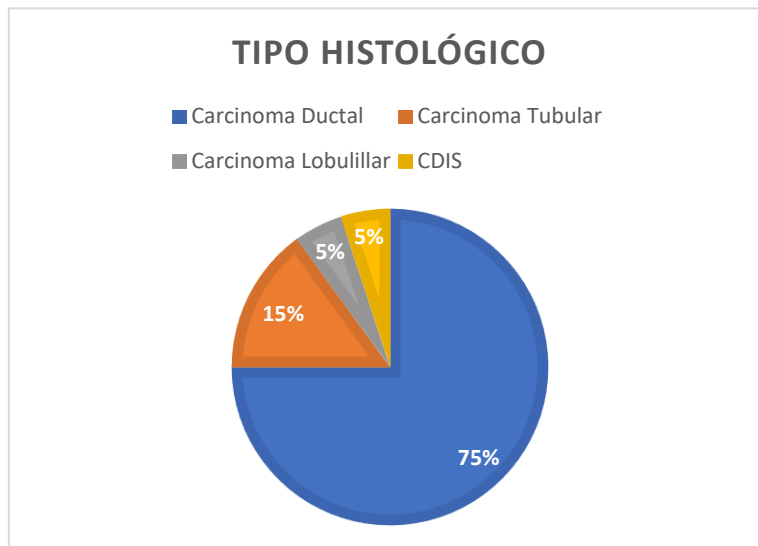


Gráfico 3. Tipo histológico.

Siete pacientes (35%) presentaron en la pieza quirúrgica componente de carcinoma ductal in situ (un 5% de bajo grado, un 25% de grado intermedio y un 10% de alto grado) o de alto grado (10%).

En cuanto al grado, más de la mitad de las pacientes presentaban tumores de bajo grado (65%), tres pacientes (15%) tenían tumores de alto grado, dos pacientes (10%) tumores de grado intermedio y dos pacientes (10%) con grado desconocido.

Todas las pacientes tenían un perfil fenotípico Luminal con receptores hormonales positivos.

- Luminal A: 17 pacientes.
- Luminal B: 2 pacientes.
- Luminal B Her2: 1 paciente.

En el análisis del índice proliferativo (Ki67) dos pacientes presentaron un índice superior al 20% (10%) y el resto menor al 20% (cinco pacientes entre el 10 y el 20% y trece pacientes un índice proliferativo menor al 10%).

La mediana de tiempo que transcurrió entre la cirugía y el tratamiento radiológico fue de 9 semanas, con un rango de 7 a 14 semanas.

Ninguna paciente presentó afectación ganglionar. A todas se les realizó la técnica de ganglio centinela. En trece casos se obtuvo un ganglio centinela (60%), y en un 20% de los casos se obtuvieron dos y tres.

En cuanto al tratamiento sistémico recibido, como ya he comentado todas las pacientes recibieron tratamiento sistémico con inhibidores de la aromatasas. Una paciente, de 78 años tenía indicación de recibir tratamiento con quimioterapia y terapia antiher2 debido a que tenía un tumor de más de un centímetro con sobreexpresión del Her2 pero fue desestimado por su edad y comorbilidades recibiendo letrozol junto con trastuzumab.

5.2. EVALUACIÓN DOSIMÉTRICA.

Tras la planificación por el radiofísico en el programa *oncentra brachy*®, se realizó la evaluación dosimétrica en conjunto con el oncólogo radioterápico.

El 100% de las pacientes recibieron los 18 Gy previstos. La mediana de volumen de PTV fue de 15,5 centímetros cúbicos (cc), con un rango de 7,05 cc hasta 28 cc.

La piel recibió una mediana de 7,755 Gy con un rango de 4,6 Gy- 10,9 Gy y la pared costal una mediana de 5,85 Gy con un rango de 2,5 Gy-10,5 Gy.

El resto de datos dosimétricos se muestran en la siguiente tabla:

	mediana	mínimo	máximo
V90%	97,45%	91,3%	99,9%
V100%	90,15%	69,5%	98,6%
V100 cc	13,39 cc	6,04 cc	25,5 cc
V150%	31,8%	5,41%	78,17%
V150 cc	4,71 cc	1,61 cc	18,15 cc
V200%	13,69%	6,6%	60,6%
V200 cc	2,19 cc	0,76 cc	11,24 cc
Externo V100cc	27,1 cc	6,1 cc	54 cc
Externo V150cc	9,95 cc	4,6 cc	29,45 cc
Externo V200cc	4 cc	0,95 cc	18,72 cc
V100 normal tissue	13,38 cc	4,8 cc	34,5 cc
DHI	0,645	0,32	0,82
DNR	0,355	0,18	0,68
CI	0,9	0,7	0,99

Tabla 4. Parámetros dosimétricos.

5.3. TOXICIDAD AGUDA:

Ninguna de las pacientes presentó toxicidad aguda mayor o igual a g3.

Siete de las pacientes (35%) tuvieron molestias locales a nivel de la mama tipo pinchazos los días siguientes a la realización del implante aunque ninguna de ellas precisó tomar analgesia.

Ninguna paciente presentó epidermitis aguda durante los primeros tres meses tras el implante.

En cuatro (20%) de las veinte pacientes tratadas apareció hematoma limitado y superficial en relación con la zona de entrada/salida de los catéteres o a la inyección de la anestesia local.

Una de la paciente presentó una dermatitis de contacto a las 24-48 horas del impante relacionada con el template que se trató con corticoides tópicos con buena evolución.

En ninguna paciente se dio infección de la zona de entrada/salida de los catéteres o mastitis.

5.4. TOXICIDAD CRÓNICA:

Tras los 90 primeros días de la realización del implante recogimos la toxicidad crónica hasta el momento del análisis de los resultados de la serie.

Con una mediana de seguimiento de 25 meses (con un rango de 22 – 42 meses), ninguna paciente ha presentado toxicidad crónica mayor o igual a 3.

Una paciente ha presentado en el lecho de la tumorectomía una induración en relación a una probable necrosis grasa seis meses tras el procedimiento de braquiterapia, precisando tomar ocasionalmente ibuprofeno 400 mg aunque no se ha demostrado en las pruebas de imagen. Otra paciente, asintomática ha sido diagnosticada de necrosis grasa por radiología y biopsia.

Una paciente ha presentado fibrosis g2 (5%).

Ninguna de las pacientes ha presentado edema cutáneo, ni cambios en la pigmentación de la piel ni dolor costal u otro tipo de toxicidad.

En el análisis multivariante no se relacionó ningún parámetro con ninguna toxicidad.

5.5. RESULTADO COSMÉTICO:

Como objetivo importante dentro del tratamiento conservador del cáncer de mama se encuentra el resultado cosmético. Realizamos una evaluación inicial de todas las pacientes (pre tratamiento) y durante todas las consultas de seguimiento con fotografías.

El resultado cosmético en el momento del análisis fue de bueno y excelente en el 80% de las pacientes y de regular o malo en cuatro pacientes (20%).

Además no se encontraron diferencias en relación al resultado obtenido tras la intervención quirúrgica.



Ilustración 18. Resultado cosmético.



Ilustración 19. Resultado cosmético.

5.6. RESULTADOS ONCOLÓGICOS:

Analizamos el control local, control locorregional, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

Con una mediana de seguimiento de 25 meses (rango de 22 – 42 meses), no se objetivó ninguna recaída local ni regional, por lo que el control local y regional fueron del 100%.

Una paciente fue diagnosticada mediante gammagrafía ósea y TAC de metástasis óseas a los 9 meses de recibir el tratamiento radiológico. La supervivencia libre de enfermedad fue del 95%.

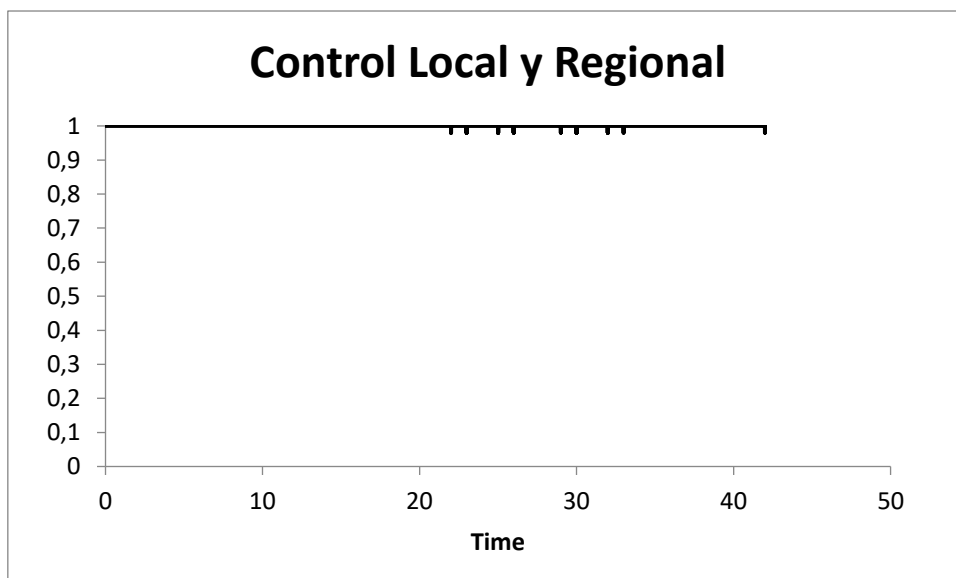


Gráfico 4. Control local y regional.

Hasta el momento no ha habido ninguna paciente que haya fallecido debido al cáncer de mama u otras causas por lo que la supervivencia global en nuestra serie es del 100%.

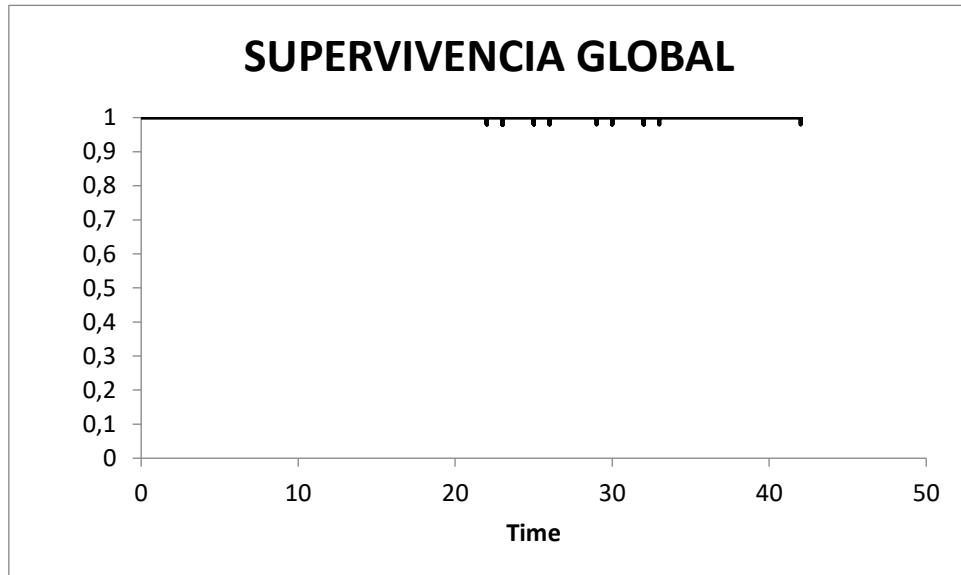


Gráfico 5. Supervivencia Global.

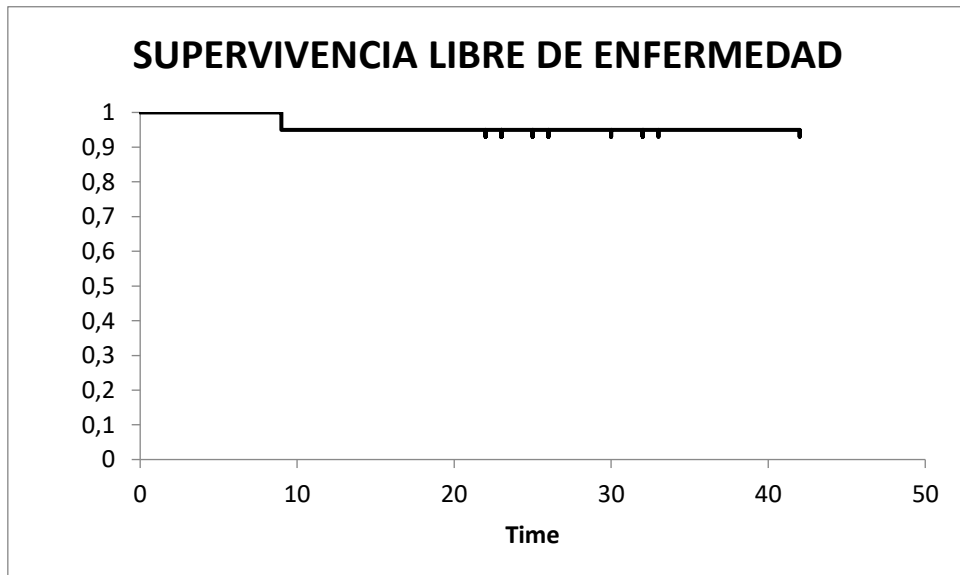


Gráfico 6. Supervivencia libre de enfermedad

6. DISCUSIÓN

La selección de pacientes ha sido un punto crítico a la hora de escoger a las candidatas a un tratamiento de irradiación parcial acelerada de mama con cualquiera de las técnicas disponibles y se ha ido modificando a lo largo del tiempo desde que se testó por primera vez en los años 80 en Inglaterra.

Diferentes sociedades internacionales como la American Brachytherapy Society (ABS), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) y la European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) han hecho recomendaciones sobre qué pacientes son candidatas a recibir este tipo de tratamiento fuera de ensayo clínico^{101,102, 103}

Vemos como en la última actualización realizada este año 2018 por la ESTRO, han sido menos estrictos en cuanto a la edad de inclusión de las pacientes, bajando la edad permitida desde los 50 a los 45 años. Además, en este documento confirman como técnicas de elección para la realización de la APBI la braquiterapia y la radioterapia externa con técnica de planificación IMRT¹⁰¹.

La American Society for Radiation Oncology (ASTRO) lanzó unas recomendaciones anteriores a las de la ABS y que han sido actualizadas recientemente, en la siguiente tabla vemos las recomendaciones iniciales¹⁰⁴.

FACTOR	GRUPO ADECUADO
EDAD	≥ 60 años
MARGENES	Negativos (> 2 mm)
T (tamaño)	1 (< 2 cm)
Invasión linfovascular	Ausente
Receptores estrógenos	Positivos
Focos	Unicéntrico
Histología	Ductal infiltrante o histología favorable
CDIS extenso o puro	No permitido
CLIS asociado	Permitido
Tratamiento sistémico neoadyuvante	No permitido

Tabla 5. Grupo recomendado ASTRO

En 2017 publicaron una actualización en la cual las recomendaciones eran más laxas, permitiendo realizar el tratamiento a pacientes con 50 años o más, CDIS puros (si son diagnosticados por programas de screening, menores de 2,5 cm, G1-2 y con márgenes de al menos 3 mm)¹⁰³.

Por último, tenemos las recomendaciones de la European Society for Radiotherapy and Oncology, que fueron publicadas en 2010¹⁰² entre las cuales estaban las siguientes:

- Edad: ≥ 50 años.
- Tumores unicéntricos, unifocales.
- pT1-2 (< 3 cm).

- pN0.
- No histología lobulillar infiltrante.
- Sin invasión linfovascular ni componente de CDIS extenso.
- Márgenes negativos (al menos 2 mm).

Curiosamente, este grupo realizó un ensayo fase III entre los años 2004 y 2009 que incluyó a más de 1000 pacientes que comparaba la irradiación glandular total frente a la APBI con braquiterapia y se incluyeron a pacientes con 40 años o más, con CDIS puro e incluso histología lobulillar infiltrante¹⁰⁵.

Las pacientes que hemos tratado están incluidas dentro de las recomendaciones de todos los grupos anteriormente nombrados como candidatas a recibir tratamiento con APBI fuera de ensayo clínico.

Se han explorado varios fraccionamientos con diferentes técnicas, desde 10 fracciones en 5 días con braquiterapia HDR o radioterapia externa hasta en una fracción con braquiterapia o con técnicas de irradiación intraoperatoria.

Las ventajas de administrar este tipo de tratamientos en una sola fracción no son solo de carácter socioeconómico. Es un hecho conocido que la supervivencia celular observada para una misma dosis total es mayor cuando dicha dosis se administra de forma fraccionada. Este efecto del fraccionamiento sobre la supervivencia dependerá del tipo de tejido, siendo más acusado para los tejidos cuyas curvas de supervivencia son más pronunciadas (tejidos de

respuesta lenta) respecto a los tejidos cuyas curvas son menos pronunciadas (tejidos de respuesta rápida). En general los tejidos de respuesta rápida son mucosas sanas y tejidos neoplásicos (a los que se suele asociar valores de α/β altos, del orden de 10 Gy), en tanto los tejidos de respuesta lenta suelen ser tejidos sanos que presentarán valores de α/β bajos, del orden o menores de 3 Gy. Estas diferencias de respuesta de los tejidos a la radiación dan lugar a la llamada ventaja terapéutica que ha permitido durante la historia de la radioterapia administrar dosis más altas a los volúmenes definidos como volumen blanco disminuyendo las toxicidades de los órganos sanos adyacentes. Sin embargo, algunos tumores no se categorizan como tejidos de respuesta rápida a la radiación, este es el caso de los tumores de próstata y el cáncer de mama, a los que se les asocian valores de α/β del orden de 4. Por tanto, este tipo de tumores no se ven tan beneficiados de la ventaja terapéutica que ofrece el fraccionamiento de la dosis por lo que, si se dispone de técnicas de irradiación que permitan altas conformaciones de dosis o administrar la dosis de forma intervencionista sin necesidad de que la radiación atraviese órgano sano, como es el caso de la braquiterapia de alta tasa de dosis, la administración de la dosis en una sola irradiación permitirá aumentar el efecto de la radiación sobre el tumor disminuyendo la dosis total administrada.

La duda radica en cuál es la dosis en una fracción equivalente a la dosis administrada por los tratamientos convencionales. La equivalencia entre fraccionamientos viene dada por la dosis biológica equivalente definida por el modelo lineal cuadrático (LQ). Sin embargo, a altas dosis de irradiación el modelo LQ deja de ajustarse bien a los datos experimentales. Tradicionalmente

se ha asumido que el modelo LQ es aplicable hasta 7 Gy por fracción¹⁰⁶. Experimentos in vitro e in vivo de tejidos animales han estudiado las curvas de supervivencia para dosis mayores y los resultados muestran que el modelo LQ sería aplicable hasta 10 Gy. Por encima de 10 Gy se espera que el modelo sea progresivamente menos preciso, pero aceptable para el uso de ensayos clínicos basados en dosis por fracción entre 15 y 18 Gy¹⁰⁷. No hay que olvidar que estos resultados provienen de los datos experimentales en laboratorios. Lo cierto es que a pesar de que el modelo LQ parece sobrevalorar la efectividad de las altas dosis absorbidas en cuanto a la supervivencia celular in vitro, en la observación clínica las altas dosis de radiación parecen ser más efectivas que lo que el modelo LQ predice (aunque los datos disponibles en este sentido no pueden considerarse definitivos).

Por otro lado, se suma otra fuente de incertidumbre relacionada con la heterogeneidad de las distribuciones de dosis característica de los implantes de braquiterapia de alta tasa de dosis. Esto supone la irradiación de pequeños volúmenes a altas dosis, siendo la dosis media en el volumen blanco más alta que la dosis prescrita, lo que también afectará al efecto radiobiológico de la dosis¹⁰⁸.

El hecho de que existan fuentes de incertidumbres en la aplicación de los modelos no debe ser un argumento para rechazar su empleo, puesto que la alternativa es usar valoraciones subjetivas en la práctica clínica. Por lo que, en nuestro caso, la dosis de prescripción en una fracción se estimó buscando la equivalencia radiobiológica sobre las células tumorales de un fraccionamiento

estándar (50 Gy administrados en 2 Gy por fracción y una sobreimpresión de 16 Gy a 2 Gy/fracción, BED=99Gy, $\alpha/\beta=4$), utilizando el modelo LQ. Tal y como se ha justificado previamente, en dicho cálculo no se ha tenido en cuenta la incertidumbre asociada a la aplicación directa del modelo LQ a altas dosis por fracción, que en todo caso sobreestimaría el efecto de la dosis y tampoco la presencia de pequeños volúmenes de altas dosis en la zona a irradiar que actuaría en sentido contrario, subestimando el efecto radiobiológico.

Existe experiencia actualmente en la literatura acerca de la administración de dosis altas de radiación en el tratamiento parcial la glándula mamaria, cuyos resultados oncológicos han sido buenos y con un buen perfil de toxicidad.

Hornon et al¹⁰⁹ llevaron a cabo un ensayo fase I de escalada de dosis en el cual realizaron APBI de manera preoperatoria en dosis única, pero con radioterapia externa a diferencia de nuestro trabajo. Se realizaron tres grupos y a cada uno de ellos se les administró una dosis diferente:

- 8 pacientes: 15 Gy.
- 8 pacientes: 18 Gy.
- 16 pacientes: 21 Gy.

Con una mediana de seguimiento de 23 meses no se objetivó ninguna toxicidad grado 3, al igual que en nuestro trabajo. La dosis mediana a piel fue del

77,5% (con un rango 51,7%-97,6%) y en nuestra serie fue del 43% de la dosis prescrita (rango de 25,55% - 60,5%) por lo que puede ser el motivo de que hayan obtenido más toxicidad aguda cutánea que la obtenida por nosotros.

La cosmesis fue de buena/excelente en todas las pacientes y además no se objetivó ninguna recidiva. Las pacientes tenían características muy similares a las seleccionadas por nosotros (≥ 55 años, tumores menores de 2 cm, sin evidencia de invasión del espacio linfovascular y con receptores hormonales positivos y her2 -). La técnica empleada de planificación fue IMRT (radioterapia de intensidad modulada) con entre 4 y 7 campos coplanares o no coplanares.

A los 10 días del tratamiento se les realizó el tratamiento quirúrgico, consistente en tumorectomía +/- biopsia de ganglio centinela. Tras tener el conocimiento de todos los hallazgos anatomopatológicos fue necesaria la irradiación del remanente mamario en 3 de las pacientes por presentar algún factor de riesgo que no se conocía previamente. En estas tres pacientes, 2 tuvieron toxicidad g3 en el tejido conectivo y todas ellas presentaron mala cosmesis. Debido a que realizamos el tratamiento una vez conocidos todas las características y el estatus de los márgenes y de la afectación ganglionar, tan solo se van a beneficiar las pacientes que son verdaderamente candidatas, evitando realizar tratamientos inadecuados sin la necesidad de administrar posteriormente más radioterapia, sin añadir toxicidad innecesaria.

Al realizar el tratamiento de manera preoperatoria ajustándose al tumor, el volumen de tratamiento debería ser mucho menor ya que no se trata de un lecho. Al emplear radioterapia externa como técnica de tratamiento, además de realizar una ampliación para abarcar la enfermedad subclínica (CTV) tuvieron que ampliar los márgenes incluyendo las probables incertidumbres inter, intrafracción y otros errores propios de la RTE. La mediana de volumen de tratamiento fue de 40 cc; tras la delimitación del tumor (GTV) se aplicó un margen de 1,5 cm de expansión para crear un CTV y otro de 0,3 cm hasta generar el PTV. Si en vez de haberse realizado el tratamiento con radioterapia externa se hubiera realizado con braquiterapia se podría haber disminuido el volumen 0,3 cm (ya que el CTV=PTV en braquiterapia) y la mediana de volumen de tratamiento hubiese sido de 25 cc. En la siguiente tabla veremos la toxicidad tanto aguda como crónica y como ha sido mayor que en nuestra serie.

CTCAE toxicity term	Total		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Acute toxicity								
Breast pain	7	23	5	16	2	6		
Dermatitis	12	39	9	29	3	10		
Fatigue	2	6	2	6	0	0		
Fibrosis	7	23	7	23	0	0		
Infection	1	3	0	0	1	3		
Seroma	10	32	10	32	0	0		
Skin ulceration	1	3	1	3	0	0		
Chronic toxicity								
Breast atrophy	5	16	2	13	2	6	1	3
Breast pain	6	19	4	16	2	6	0	0
Dermatitis	6	19	5	3	1	3	0	0
Fatigue	1	3	1	58	0	0	0	0
Fibrosis	22	71	18	0	3	10	1	3
Infection	1	3	0	0	1	3	0	0
Lymphedema	1	3	0	3	1	3	0	0
Pruritus	1	3	1	6	0	0	0	0
Seroma	3	10	2	19	1	3	0	0
Skin hyperpigmentation	7	23	6	0	1	3	0	0
Skin infection	1	3	0	6	1	3	0	0
Telangiectasia	2	6	2	0	0	0	0	0

Abbreviation: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tabla 6. Toxicidad. Hornon et al.

Actualmente hay varios estudios que exploran el tratamiento preoperatorio con radioterapia estereotáxica extracraneal en una fracción, aunque todavía no disponemos de resultados preliminares¹¹⁰.

La mayor experiencia en la actualidad de APBI en fracción única a dosis altas es con radioterapia intraoperatoria. Existen dos grandes trabajos randomizados fase 3 de no inferioridad que comparan el tratamiento estándar con irradiación glandular total frente a irradiación parcial de forma intraoperatoria con dos métodos diferentes que incluyen a miles de pacientes^{100, 99}.

La radioterapia intraoperatoria presenta una serie de ventajas e inconvenientes frente a otras técnicas. A grandes rasgos, podríamos destacar que la mayor ventaja es que en un solo acto intervencionista, la paciente completa todo el tratamiento locorregional, sin necesidad de someterla a varios procedimientos invasivos. El principal inconveniente frente a nuestro tratamiento es que las pacientes son tratadas sin el informe definitivo de anatomía patológica por lo que un número no desdeñable de pacientes van a recibir un tratamiento inadecuado (15%).

En el ensayo TARGIT-A, se comparó el tratamiento con un dispositivo de irradiación intraoperatoria dedicado (Intrabeam), con rayos x de 50 Kv frente a un tratamiento estándar. En esta fase III, multicéntrico, internacional, se incluyó a pacientes mayores de 45 años diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante, unifocal, $\leq 3,5$ cm, N0-1. El aplicador era esférico y se colocaba en el lecho tumoral. La dosis administrada a la superficie del lecho fue de 20 Gy. Debido a

las características de este tipo de energía, a un centímetro de profundidad se atenúa la dosis hasta entre 5 y 7 Gy.

Se randomizaron a las pacientes a recibir el tratamiento experimental con radioterapia intraoperatoria (RIO) frente a radioterapia externa (45-50,4 Gy a 1,8-2 Gy/fracción) y una sobreimpresión del lecho quirúrgico (10-16 Gy a 2 Gy/fracción). 1721 pacientes recibieron RIO frente a 1730 que recibieron el tratamiento estándar.

Hubo dos grupos, en el primero (dos tercios del total), las pacientes fueron randomizadas antes de la cirugía (grupo prequirúrgico), y el resto tras conocer los resultados anatomopatológicos (grupo postquirúrgico). Un 15,2% de las pacientes “prequirúrgico” tuvieron que recibir radioterapia externa adicional debido a que se encontraron factores de riesgo en el análisis definitivo de anatomía patológica frente a un 3,6% del otro grupo. En el grupo postquirúrgico, fue necesario volver a abrir la cavidad para realizar el tratamiento en un segundo tiempo.

En el protocolo se especificaban los siguientes factores para recomendar irradiación externa: margen menor a 1 mm, componente in situ extenso, carcinoma lobulillar infiltrante; sin embargo, los centros podían tener en cuenta otros factores como la presencia de varios ganglios afectados o la invasión linfovascular.

Ambos brazos estaban bien balanceados. Las tasas de complicaciones postquirúrgicas fueron similares exceptuando para la formación de seroma que precisó más de tres aspiraciones, mayor en el grupo TARGIT. La toxicidad g3 (RTOG) fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento estándar. En nuestro trabajo no hemos objetivado hasta el momento ninguna toxicidad mayor a g2.

La mediana de seguimiento del grupo fue de 2 años y 5 meses, aunque la mediana de los primeros 2020 pacientes fue de 4 años y de los primeros 1222 fue de 5, pudiendo considerar ya resultados maduros en este subgrupo.

En cuanto a los resultados oncológicos, el número de recaídas axilares fue similar: 8 en el grupo experimental frente a 6 en el grupo control (p: 0,609). Sin embargo, aunque el control local fue alto en ambos grupos, fue menor en el grupo experimental, constatándose 23 recaídas locales en el grupo TARGIT frente a 11 en el grupo control (p: 0,042).

Cabe destacar que el número de pacientes fallecidas fue similar en ambos grupos: 37 en el grupo experimental y 51 en el grupo control (p: 0,099). Al analizar las muertes por otras causas diferentes al cáncer de mama, se vio que en el grupo control hubo significativamente más muertes (35 frente a 17, p: 0,0086), aunque los autores refieren que se necesita más seguimiento para corroborar y esclarecer las posibles causas de este hecho parece que se debió sobre todo por eventos cardíacos y segundos tumores.

Analizando el grupo “prequirúrgico” el riesgo estimado de recidivas locales a 5 años fue de tan solo un 2,1% frente a un 1,1% en el grupo control (p:0,31) frente a un 5,4% de recaídas locales en el grupo “postquirúrgico” TARGIT frente a un 1,7% en el grupo control (p: 0,069). El límite de la no inferioridad entre ambos tratamientos se estableció en un 2,5%. Los autores justifican este hecho a la colocación del aplicador directamente en el lecho “en fresco” sin perder la geometría, a la mayor vascularización que hay en el momento inmediato tras la tumorectomía o al microambiente que hay en ese momento¹¹¹ .

Se hizo un análisis posterior del resultado cosmético y de la calidad de vida de ambos grupos, resultado una mejor cosmesis (excelente/buena en un 90% en el grupo TARGIT frente un 68,4% en el grupo control, p: 0,042) y una mayor calidad de vida (p: 0,042) a favor del grupo experimental. Estas diferencias significativas se mantuvieron al realizar el análisis de los grupos “prequirúrgico” y “postquirúrgico”¹¹².

En cuanto a la toxicidad objetivada en este trabajo es complicado comparar sus resultados con los nuestros debido a que no han reportado la toxicidad g1 y g2. Sin embargo, nosotros no hemos tenido ningún caso de toxicidad importante (g3, g4) y ellos han tenido 37 casos de toxicidad g3 en el grupo experimental.

En este trabajo se demuestra que la técnica es factible con una tasa baja de recaídas locales especialmente en el grupo “prequirúrgico”, aunque las pacientes que se incluyeron no estarían dentro del grupo elegible hoy en día

según las directrices internacionales ya que se incluyeron pacientes a partir de 45 años, con tumores de hasta 3,5 cm de diámetro, con invasión linfocelular y con afectación ganglionar.

Será necesario otro estudio específico dirigido a las pacientes de bajo riesgo para establecer la eficacia en este subgrupo. Este puede ser el motivo por el cual han más recaídas locales en el grupo experimental que en el de tratamiento estándar.

Con este tipo de dispositivos la dosis se reparte de forma simétrica sin tener en cuenta la cercanía del tumor a cada uno de los márgenes ni la distancia a la pared costal ni a la piel. La prescripción es para todas las pacientes igual: a la superficie del aplicador (o de la pared de la cavidad); nosotros, sin embargo, tenemos mucha más versatilidad y podemos realizar tratamientos personalizados en función de la proximidad de los márgenes quirúrgicos además de optimizar las dosimetrías para evitar altas dosis excesivas a órganos de riesgo. Este sea el motivo probable de que no hayamos tenido toxicidad g3 y que hayamos tenido pocos casos con toxicidad g1-2.

En este trabajo tampoco se especifica el tamaño de los aplicadores empleados, por lo que la estimación del volumen irradiado sería muy difícil de realizar, además teniendo en cuenta la gran caída de dosis que se produce con rayos x de 50 kV (de 20 Gy a 5-7 Gy en apenas un centímetro).

El otro gran trabajo que incluyó a más de 1000 pacientes es el ELIOT, llevado a cabo desde el Instituto Europeo de Milán. En este ensayo se randomizaron a las pacientes a recibir tratamiento estándar con radioterapia externa (50 Gy a 2 Gy/fracción con dos tangenciales y un boost de 10 Gy a 2 Gy/fracción con un campo directo de electrones al lecho tumoral) o a recibir un tratamiento con radioterapia intraoperatoria con un acelerador lineal portátil dedicado (se administró una dosis de 21 Gy a la isodosis del 90% con electrones de 6-9 MeV con aplicadores de entre 4 y 8 cm de diámetro).

Tras la extirpación del tumor, se movilizaba el tejido mamario y se colocaba el aplicador que se estimaba podría cubrir mejor la zona de riesgo. Como método de protección de la pared costal y del pulmón se empleó un disco de material atenuante. Las pacientes que tras el análisis anatomopatológico presentaron 4 o más ganglios afectados recibieron irradiación axilar posteriormente.

Se incluyeron un total de 651 pacientes en el grupo experimental y 654 en el grupo control. Las pacientes incluidas debían tener entre 48 y 75 años, tumores menores de 2,5 cm y no más de 3 ganglios linfáticos con metástasis. Un 21% de las pacientes presentaron afectación de entre 1-3 ganglios linfáticos, a tener en cuenta debido a que estas pacientes quedarían fuera de las recomendaciones internacionales para recibir un tratamiento de irradiación parcial de mama actualmente.

Se asumió como no inferioridad una tasa de recaídas ipsilaterales inferiores al 7,5% en 5 años. Se diferenció entre las recaídas locales (en el mismo lecho tumoral) y segundos tumores (en diferentes sitios de la misma mama). Definieron como recaídas ipsilaterales como la suma de las recaídas locales y de los segundos tumores ipsilaterales.

Con una mediana de seguimiento de 5,8 años, hubo un 4,4% de recaídas ipsilaterales en grupo experimental frente a un 0,4% en el grupo control, y aunque fue menor del 7,5% estimado, la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p: 0,0001$). En cuanto a las recaídas locales (en el mismo sitio), en el grupo de la RIO hubo un 2,5% frente a un 0,4% en el de radioterapia externa ($p: 0,03$). A nivel regional el resultado de recaídas fue significativamente mayor de igual forma en el grupo experimental (1% frente a un 0,3%, $p: 0,03$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tumores contralaterales, segundos tumores primarios fuera de la mama, metástasis a distancia ni en casos de muerte (34 casos en el grupo de la RIO frente a 31 en el grupo de la RTE). La supervivencia fue superponible (96,8% en el grupo de la RIO y un 96,9 en el de la RTE, p NS).

En el análisis multivariante se encontró que las pacientes tenían el doble de riesgo de recaída ipsilateral si presentaban alguna de las siguientes características: tumores mayores de dos centímetros, presencia de 4 o más ganglios linfáticos afectados, tumores de alto grado, receptores estrogénicos negativos o tumores triple negativos. De hecho, la tasa de recidiva local en estas

pacientes fue superior al 10% (el 30,9% de las pacientes presentaron alguno de estos factores de riesgo, y tuvieron un 11,3% de recaídas locales frente a un 1,5% en el resto de las pacientes, $p < 0,0001$). Por lo que como en el trabajo anterior, podríamos decir que la selección de las pacientes no fue la adecuada y que esto podría explicar la mayor tasa de recaídas frente al grupo control. Aunque el seguimiento en este trabajo es mucho mayor que en el nuestro, los resultados que hemos obtenido hasta el momento son mejores en términos de control locorregional. Cabe destacar así mismo que el cálculo de dosis administrada fue teórica, con las mismas desventajas que hemos comentado en el TARGIT.

En cuanto a la toxicidad, no fue bien recogida y ni siquiera se especifica bien en el trabajo los grados de toxicidad que objetivaron. A grandes rasgos:

1.- Toxicidad cutánea: fue estadísticamente menor en el grupo de RIO ($p: 0,0002$), en cuanto a eritema, hiperpigmentación, prurito y sequedad.

2.- No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a fibrosis, retracción, dolor y sensación urente.

3.- La necrosis grasa sí que fue estadísticamente mayor en el grupo de la RIO ($p 0,04$).

Hubo un grupo de pacientes voluntarias de cada brazo a las cuales se hizo un seguimiento con TAC espiral para valorar la fibrosis pulmonar, que resultó menor en el grupo experimental:

-95 pacientes del brazo de la RIO: 4 pacientes presentaron fibrosis pulmonar g1 y 3 presentaron fibrosis g2.

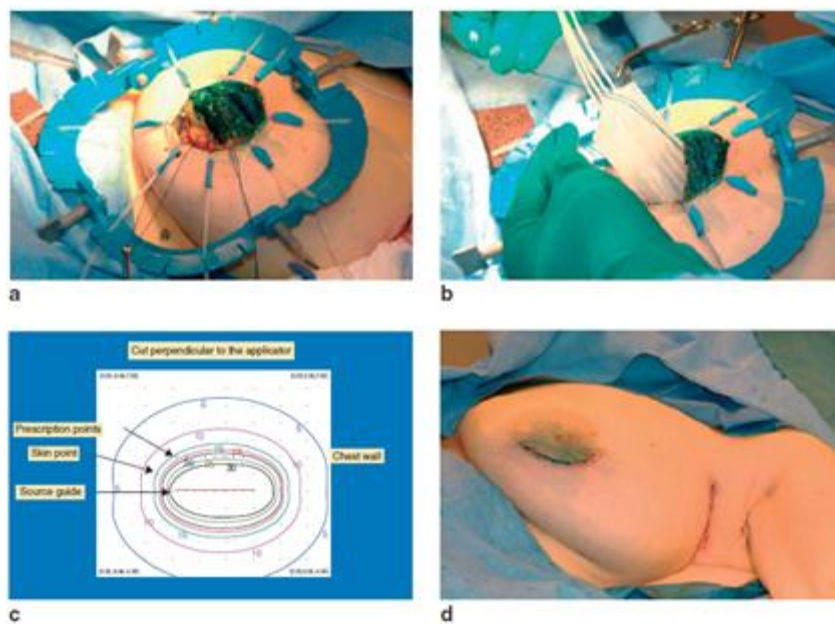
-83 pacientes del brazo control: 25 pacientes presentaron fibrosis g1, 12 pacientes g2 y 1 paciente g3.

Podríamos concluir de este trabajo que la técnica de irradiación intraoperatoria con electrones es factible, con una tasa baja de recaídas y con muy buen perfil de seguridad, sin embargo, tiene el inconveniente de que se realizan los tratamientos sin conocer todas las características del tumor, por lo que un número de pacientes no desdeñable van a recibir un tratamiento no apropiado. Además, con esta técnica no se consigue una dosimetría tan depurada como la nuestra (ya que el cálculo es teórico), y en consecuencia no se tiene un control de la dosis administrada y puede haber zonas infratratadas o dosis altas a órganos de riesgo que conlleven una toxicidad severa.

Sacchini et al publicaron en 2008 un trabajo en el cual trataron con un dispositivo específico de forma intraoperatoria a 52 pacientes con braquiterapia con una fuente de iridio 192. Administraron una dosis de 20 Gy a las primeras 18 pacientes y posteriormente se desescaló la dosis a 18 Gy debido a la tasa de toxicidad aguda presentada.

Las características de las pacientes/tumores fueron superponible a las nuestras: pacientes mayores de 60 años, con carcinoma ductal infiltrante unicéntrico, menor de 2 centímetros y con la axila negativa. A diferencia de nosotros, no permitieron el tratamiento a pacientes con carcinomas lobulillares ni carcinomas intraductales debido a que esas eran las recomendaciones internacionales en el momento en el que se planteó el trabajo.

El aplicador se introducía en la cavidad de la tumorectomía tras la intervención quirúrgica. La planificación del tratamiento se realizó de forma teórica administrando la dosis a medio centímetro al margen profundo y a un centímetro de los demás calculándose con un programa informático. Para evitar toxicidad cutánea se empleó un retractor que trataba de alejar la piel del volumen de tratamiento (entorno a un centímetro).



La mediana de seguimiento fue de 31,4 meses durante los cuales no se objetivaron recaídas locales ni a distancia, aunque en una de las pacientes se detectó un segundo primario pulmonar a los 14 meses del tratamiento que falleció debido a este segundo tumor. Tres pacientes tuvieron que ser reintervenidas por problemas con el cierre de la cicatriz o por complicaciones infecciosas.

El resultado cosmético fue mejor con dosis de 18 Gy que con dosis de 20 Gy. La toxicidad se midió en una escala del 1 (mínimo) a 10 (máximo). Los ítems evaluados fueron los siguientes:

- Simetría.
- Edema.
- Engrosamiento cutáneo.
- Fibrosis.
- Retracción.
- Teleangiectasias.
- “Hoyuelos”.

A los 12 meses la toxicidad registrada en el grupo de pacientes que recibió 20 Gy fue peor para todos los ítems. La mayor toxicidad que se registró para ambos grupos fue la de retracción (mediana de 5,4 en el grupo de 20 Gy y mediana de 3,5 puntos en el grupo de 18 Gy).

Para todos los puntos evaluados la toxicidad a los 3, 6 y 12 meses fue mayor que en nuestro grupo de pacientes. Esto probablemente sea debido a que nuestra dosimetría ha sido en 3D, prestando especial cuidado a la dosis que en piel y con un mayor control dosimétrico que el conseguido con uno teórico¹¹³.

En 2017, el grupo de Niza publicó sus primeros resultados de un tratamiento muy similar al nuestro¹¹⁴: irradiación parcial acelerada de mama con braquiterapia HDR con fuente de iridio en una fracción de 16 Gy.

En este trabajo se trataron a 26 pacientes mayores de 70 años que cumplían con los criterios para realización de este tipo de tratamiento según los ítems de la GEC-ESTRO. Determinaron como en nuestro caso la presencia de clips en la cavidad de la tumorectomía como criterio de inclusión.

La primera diferencia con nuestro trabajo fue que colocaron los catéteres durante el mismo acto quirúrgico, lo cual tenía de ventaja que las pacientes solo se sometieron a un único procedimiento invasivo. Sin embargo, tenían que tener los catéteres atravesando la mama hasta la obtención definitiva del informe de anatomía patológica con las molestias que ello acarrea. 11 pacientes de las incluidas (total de 37) presentaron características de mal pronóstico y no pudieron recibir este tratamiento.

La delimitación del volumen de tratamiento en este caso siguió las recomendaciones de la GEC-ESTRO para el lecho tumoral y se administró posteriormente una expansión de 2 cm en todas las direcciones modificando el

volumen sin permitir que se acercara a 5 mm de la superficie de la piel/la línea inferior de la pared costal. A diferencia de nosotros, no hubo ninguna clase de limitación para en cuanto al tamaño del PTV. La mediana en centímetros cúbicos de las pacientes que trataron fue de 41cc (rango 22-95).

En cuanto a la dosis prescrita-administrada, ellos prescribieron una dosis de 16 Gy, algo más baja a la nuestra (18 Gy). Sin embargo, la diferencia no resulta tan grande debido a que su D90 tenía que ser superior al 105%, por lo cual la dosis recibida por el 90% del volumen debía de ser de 16,8 Gy. Nuestra dosis prescrita es de 18 Gy y como requerimiento pedimos que el V90 > 90%, por lo tanto, al 90% del volumen le debe llegar al menos 16,2 Gy. La mediana de D90 que tuvieron fue de 109% (99-119%) lo que supuso una dosis de 17,44 Gy (15,84Gy-19,4 Gy). Nuestra mediana de V90 fue 97,45% (91,3-99,9%) lo que supuso una dosis al V90 de 17,45 Gy (16,4 Gy-17,98 Gy).

En cuanto a la toxicidad, la registrada por el grupo francés fue superior a la nuestra, probablemente por varios factores: no pusieron límites al volumen de tratamiento para realizar la técnica en una fracción y por otra parte no limitaron la dosis a los OAR tanto como nosotros. A piel, la mediana de dosis que le llegó a 0,1cc fue de 11 Gy (rango 7-19 Gy) mientras que en ninguna de nuestras pacientes la dosis pasó de 10,9 Gy (mediana de 7,755 Gy, rango 4,6 – 10,9 Gy). En cuanto a la pared costal, la mediana de dosis del grupo francés a 0,1cc fue de 10 Gy (rango 3-30 Gy) y en nuestra serie, la mediana fue de 5,85 Gy (rango 2,5 – 10,5 Gy). Esto, clínicamente se correspondió a un 72,7% de toxicidad

crónica g1, un 22,8% g2 y un 4,5% g3 en el grupo francés frente a un 10% de toxicidad crónica g2 exclusivamente en nuestro grupo.

La cosmesis fue evaluada mediante 3 fotografías por paciente (una de frente, otra hacia cuadrantes internos y otra hacia externos) por dos oncólogos radioterápicos independientes. En nuestro trabajo se realizó el seguimiento exclusivamente con una foto de frente y se evaluó por un oncólogo radioterápico, por lo que el resultado puede ser más subjetivo. En ambos grupos la cosmesis fue de excelente en al menos el 80% de las pacientes, lo que es concordante con la mayoría de los trabajos publicados hasta el momento al igual que lo sucedido en nuestra serie.

7. CONCLUSIONES

1.- Una fracción de 18 Gy con braquiterapia HDR es una técnica factible y se puede realizar en todos los casos de manera ambulatoria.

2.- No hubo ningún caso de toxicidad aguda importante que interfiera con la realización de una vida laboral y social normal. Un 35% de las pacientes presentaron molestias locales leves que no precisaron de medidas especiales de tratamiento. Ninguna paciente presentó epidermitis aguda. No hubo ninguna infección.

3.- La toxicidad crónica se limitó a dos casos. Una paciente presentó una necrosis grasa documentada radiológica e histológicamente y otra una fibrosis en la zona tratada grado 2.

4.- El control local, regional y supervivencia global fue del 100% y la supervivencia libre de enfermedad del 95%.

5.- La cosmesis fue considerada como excelente/buena en el 80% de los casos, sin empeorar el resultado conseguido tras la cirugía en ninguna de las pacientes.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Nuestro Grupo oncológico, da un paso más en la línea de investigación abierta en el tratamiento conservador del cáncer de mama, encaminado a obtener los mejores resultados terapéuticos con la mínima toxicidad, máxima eficacia, seguridad, mayor comodidad y calidad de vida así como a identificar los factores reales que determinan la agresividad tumoral para poder proporcionar de forma individualizada el tratamiento óptimo a cada paciente.

La evidencia científica de la dosis dependencia del cáncer de forma general nos ha llevado a aumentar de forma inimaginable años atrás las dosis y los hipofraccionamientos a nivel local, respetando las estructuras sanas de alrededor, hecho posible gracias al avance tecnológico de la última década. Las dosis administradas en la actualidad a este tipo de tumores probablemente sean las máximas eficaces posibles de administrar.

Nuestro esfuerzo terapéutico futuro se encaminará a la identificación de las zonas tumorales de forma selectiva y precisa, de cara a realizar tratamientos focales que redunden en un alto porcentaje de curaciones y la anulación de la toxicidad derivada del proceso terapéutico efectuado, así como a la realización de dosimetría “in vivo” en tiempo real que nos permita un control completo de las dosis administradas tanto al tumor como a los tejidos sanos. Este trabajo representa un eslabón más en este campo de acción y abren futuras líneas de investigación, que enumeramos a continuación:

1. Disminución de toxicidad a nivel de piel, costilla y pulmón.

2. Tratamientos ultrafocales a nivel de la glándula mamaria.
3. Tratamientos profilácticos de recidivas tumorales o de segundos tumores dependientes de una estirpe genética diferente.
4. Sistematización individualizada de tratamientos oncológicos.

9. ABREVIATURAS

ABS: American Brachytherapy Society.

APBI: irradiación parcial acelerada de mama.

ASTRO: American Society for Radiation Oncology.

BGC: biopsia de ganglio centinela.

CD: control a distancia.

CDIS: carcinoma ductal in situ.

CDI: carcinoma ductal infiltrante.

CL: control local.

CLI: carcinoma lobulillar infiltrante.

CR: control regional.

CTV: clinical target volume.

ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology.

FISH: hibridación fluorescente in situ.

GEC-ESTRO: the groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy & Oncology.

GTV: gross tumor volume.

HDR: alta tasa de dosis.

HER2: factor de crecimiento epidérmico tipo 2.

IMC: índice de masa corporal.

IMRT: radioterapia de intensidad modulada.

Ki67: índice de proliferación celular.

LQ: líneal cuadrático.

NCCN: national comprehensive cancer network.

OAR: órganos de riesgo.

OS: supervivencia global.

PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

PET-TAC: tomografía por emisión de positrones – tomografía axial computarizada.

PTV: planification target volume.

QT: quimioterapia.

RIO: radioterapia intraoperatoria.

RT: Radioterapia.

RE: receptores de estrógenos.

RM: resonancia magnética.

RP: receptores de progesterona.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

TAC: tomografía axial computarizada.

THS: terapia hormonal sustitutiva.

10. ILUSTRACIONES

Ilustración 1: relaciones anatómicas de la mama.

Ilustración 2: estructura de la mama.

Ilustración 3: drenaje linfático de la mama.

Ilustración 4: hematoxilina y eosina CLI.

<http://womenshealthsection.com/content/gynpcsp/ggynpc004.pbp3>

Ilustración 5: hematoxilina y eosina. Carcinoma mucinoso.

<http://womenshealthsection.com/content/gynpcsp/ggynpc004.pbp3>

Ilustración 6: hematoxilina y eosina. Carcinoma medular.

<http://womenshealthsection.com/content/gynpcsp/ggynpc004.pbp3>

Ilustración 7: cavidad quirúrgica tras la tumorectomía.

Ilustración 8: Realización del bloqueo BRILMA.

Ilustración 9: Colocación del campo quirúrgico.

Ilustración 10: Preparación del material necesario.

Ilustración 11: Localización del lecho tumoral, ecografía.

Ilustración 12 y 13: Fluoroscopia.

Ilustración 14: Realización de TAC de dosimetría.

Ilustración 15: TAC con volúmenes contorneados.

Ilustración 16: dosimetría.

Ilustración 17: vectores unidos a los catéteres.

Ilustración 18: resultado cosmético.

Ilustración 19: a: exposición de la cavidad. b: introducción del aplicador. c: tratamiento administrado. d: cierre de la cavidad.

11. TABLAS Y GRÁFICOS

TABLAS:

Tabla 1: Características de las pacientes.

Tabla 2: Toxicidad aguda.

Tabla 3: Toxicidad crónica.

Tabla 4: parámetros dosimétricos.

Tabla 5: grupo recomendado ASTRO.

Tabla 6: toxicidad: Hornon et al.

GRÁFICOS:

Gráfico 1: edad de las pacientes.

Gráfico 2: Tamaño (T).

Gráfico 3: tipo histológico.

Gráfico 4: Control local y regional.

Gráfico 5: Supervivencia Global.

Gráfico 6: Supervivencia libre de enfermedad.

12. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. [Internet]. 2012. Citado el 22 de enero de 2018. Disponible desde: http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0.
- ² World Health Organization (WHO). Breast cancer: prevention and control. [Internet]. 2013. Citado el 22 de enero de 2018. Disponible desde: www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html.
- ³ Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *J.Cancer*. 2008 Oct;113(8 Suppl):2221-43.
- ⁴ Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
- ⁵ Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55(2):74-108.
- ⁶ Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11-30.
- ⁷ Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):714-36.
- ⁸ Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer. [Internet]. 2014. Citado el 22 de enero de 2018. Disponible desde: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.
- ⁹ Vilorio Raymundo LJ, De la Calle Valverde A, Diéguez Poncela M.P. Cáncer en Cantabria 15 años de resultados. Registro de tumores de Cantabria (R.T.C.)1997-2011. 2ª ed. Cantabria: Gráficas Calima; 2014.
- ¹⁰ Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784-92.
- ¹¹ Cronin K, Richardson L, Henley J, et al. Vital signs: racial disparities in breast cancer severity--United States, 2005-2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(45):922-26.
- ¹² Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(16):1218-26.
- ¹³ Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152(6):514-27.
- ¹⁴ Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606-16.
- ¹⁵ McCormack VA, dos Santos Silva I, Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69.
- ¹⁶ Nyante SJ, Dallal CM, Gierach GL, Park Y, Hollenbeck AR, Brinton LA. Risk factors for specific Histopathological types of postmenopausal breast cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 2013;178(3):359-71.

-
- ¹⁷ Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):530-42.
- ¹⁸ Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer.* 2013;132(11):2619-29.
- ¹⁹ Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ.* 1988;297(6656):1096-8.
- ²⁰ Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950-64.
- ²¹ Nichols HB, Berrington de González A, Lacey JV Jr. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1564-9.
- ²² Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):444-55.
- ²³ Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009;169(15):1364-71.
- ²⁴ Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, Rosner B, Colditz GA. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(10):728-37.
- ²⁵ Libro rouviere
- ²⁶ Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 2002 Sep;41(3A):154-61.
- ²⁷ Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008;113(7):1511-20.
- ²⁸ Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):336-41.
- ²⁹ Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046-52.
- ³⁰ Liu GF, Yang Q, Haffty BG, Moran MS. Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1304-7.
- ³¹ Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2843-51.
- ³² Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology.* 2002;34(4):309-14.
- ³³ Esposito NN, Chivukula M, Dabbs DJ. The ductal phenotypic expression of the E-cadherin/catenin complex in tubulolobular carcinoma of the breast: an immunohistochemical and clinicopathologic study. *Mod Pathol.* 2007;20(1):130-8.

-
- ³⁴ Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol.* 2001;32(6):583-9.
- ³⁵ Tavassoli FA. Classification of metaplastic carcinomas of the breast. *Pathol Annu.* 1992;27 Pt 2:89.; Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):166.
- ³⁶ Behranwala KA, Nasiri N, Abdullah N, Trott PA, Gui GP. Squamous cell carcinoma of the breast: clinico-pathologic implications and outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):386-9.
- ³⁷ Vranic S, Bender R, Palazzo J, Gatalica Z. A review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics. *Hum Pathol.* 2013 Mar;44(3):301-9.
- ³⁸ Milliakan R, Newman B, Tse C-K, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; May;109(1):123-39.
- ³⁹ Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:10869-74.
- ⁴⁰ Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, Her2 Status, and Prognosis of Patients with Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:736-50.
- ⁴¹ Prat A, Parker J, Karginova O, et al. Phenotypic and Molecular Characterization of the Claudin-low Intrinsic Subtype of Breast Cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R68.
- ⁴² Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006; 295:2492-502.
- ⁴³ Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J. Clin Oncol.* 2009; 27:1160-67.
- ⁴⁴ Hugh J, JHanson J, Cheang MCU, et al. Breast Cancer Subtypes and Response to docetaxel in Node-Positive Breast Cancer: Use of an Immunohistochemical Definition in the BCIRG 001 Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:1160-67.
- ⁴⁵ Esserman L, Berry D, Cheang MU, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN6657). *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 132:1049-62.
- ⁴⁶ Carey L, Berry D, Ollila, et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and Trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2013; 31 (suppl) (abstract 500).
- ⁴⁷ Prat A, Adamo B, Cheang MCU, et al. Molecular Characterization of Basal-Like and Non-Basal like Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist.* 2013; 18: 123-33.
- ⁴⁸ Prat A, Adamo B, Fan C, et al. Genomic Analyses across six Cancer Types Identify Basal-like breast Cancer as a Unique Molecular Entity. *Sci Rep.* 2013; 18:3544.
- ⁴⁹ Herschkowitz J, Simin K, Weigman V, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol.* 2007; 8:R76; Prat A, Parker J, Karginova O, et al. Phenotypic and Molecular Characterization of the Claudin-low Intrinsic Subtype of Breast Cancer. *Breast Cancer Res.* 2006; 12: R68.
- ⁵⁰ Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Dec; 130(3):725-34.

-
- ⁵¹ Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016; 164:279-96.
- ⁵² Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for Cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015; 162:718-25.
- ⁵³ Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015; 314:1599-614.
- ⁵⁴ National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Screening and diagnosis (Version 1.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf . Fecha de acceso: 29 de enero de 2018.
- ⁵⁵ Consejería de Sanidad Cantabria [Internet]. Santander. Disponible en: <http://www.saludcantabria.es/index.php?page=PCancerDeMama>. Fecha de acceso: 29 de enero de 2018.
- ⁵⁶ Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project Cancer. 1993; 72:1449-56.
- ⁵⁷ Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) atlas, 4th ed, American College of Radiology Reston, VA 2003.
- ⁵⁸ Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123-34.
- ⁵⁹ Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. *J Am Coll Surg* 2009; 209:108-7.
- ⁶⁰ Zakhireh J, Gomez R, Esserman L. Converting evidence to practice: a guide for the clinical application of MRI for the screening and management of breast cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44:2742-52.
- ⁶¹ Stomper PC, Winston JS, Proulx GM, et al. Mammographic detection and staging of ductal carcinoma in situ: Mammographic-pathologic correlation. *Semin Breast Dis* 2000; 3:1.
- ⁶² National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. (Version 3.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf . Fecha de acceso: 29 de enero de 2018.
- ⁶³ AJCC Cancer Staging Atlas. A companion of the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook Second Edition. 2079-8. Springer 2012.
- ⁶⁴ Patey DH, Dyson WH: The prognosis fo carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948; 2: 7-13.
- ⁶⁵ McWhirter R: The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol*. 1948; 21: 599-610.
- ⁶⁶ Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DK: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breas cancer. 1994; 220: 391-398.
- ⁶⁷ Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569-75.

-
- ⁶⁸ Perthes GC: Ueber den einfluss der roentgenstrahlen auf epitheliale gewebe, insbesondere auf das carcinom. *Langenbecks Arch Klin Chir*; 1903; 7: 955.
- ⁶⁹ Harrington SW: Carcinoma of the breast: Surgical treatment and results. *JAMA*: 1929; 92:280.
- ⁷⁰ Pfahler GE: results of radiation therapy in 1.022 private cases of carcinoma of the breast from 1902 to 1928. *AJR Am J Roentgenol*. 1932; 27:497.
- ⁷¹ Beatson GT: The treatment of cancer of the breast by oophorectomy and thyroid extract. 1901. 2: 1145-1148.
- ⁷² Huggins C, Doa TLY: Adrenelectomy and oophorectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast. *JAMA*. 1953; 151: 1388-1394.
- ⁷³ Ulrich P. Testosterone et son role possible dans le traitement de certains cancers du sein. *Int Union Against Cancer*. 1939; 4:377.
- ⁷⁴ Nathanson IT. The effect of stilboestrol in advanced cancer of the breast. *Cancer Res*. 1946; 6:484.
- ⁷⁵ Horowitz KB. Progesterone receptors and hormone dependent breast cancer, doctoral dissertation. Dallas, University of Texas South-wetern Medical School. 1975.
- ⁷⁶ Ehrlich P, Closing notes on experimental chemotherapy of spirillosco. Berlin, J Springer, 1910.
- ⁷⁷ Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957. 179: 663-666.
- ⁷⁸ Greenspan EM et al: Response of advanced breast carcinoma to the combination of the antimetabolite, methotrexate, and the alkylating agent, thio-TEPA. *Mt Sinai J Med*. 1963; 33:1.
- ⁷⁹ De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Vagalussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy radiotherapy approach in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*.1978; 1:53-59.
- ⁸⁰ Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al: Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res*. 1987; 47: 3889-3894.
- ⁸¹ Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233- 1241.
- ⁸²Veronesi 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; 247: 1227-1232.
- ⁸³ 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.
- ⁸⁴ Blichert-Toft M, Nielsen M, During M, et al: Long-term results of breast conserving Surgery vs mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82 protocol. *Acta Oncol* 2008, 47: 672-81.
- ⁸⁵ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-16.

-
- ⁸⁶ Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(19):1378-87.
- ⁸⁷ Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3259-65.
- ⁸⁸ Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(7):997-1003.
- ⁸⁹ Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2326-33.
- ⁹⁰ Mukesh M, Harris E, Jena R, et al. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(1):1-10.
- ⁹¹ Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(4):451-63.
- ⁹² Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10015):229-38.
- ⁹³ Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4038-45.
- ⁹⁴ Wolmark N, Curran WJ. NSABP Protocol B-39/ RTOG Protocol 0413: A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer. Available at: www.rtog.org/members/protocols/0413/0413pdf. 2007.
- ⁹⁵ Rodriguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to 85 deliver accelerated partial breast irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(5):1051-7.
- ⁹⁶ Polgar C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kasler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;108(2):197-202.
- ⁹⁷ Julian TB, Costantino JP, Vicini FA, White JR, Winter KA, Arthur DW, et al. Early toxicity results with 3D conformal external beam therapy (CEBT) from the NSABP B-39/RTOG 0413 accelerated partial breast irradiation (APBI) trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15_suppl):1011.
- ⁹⁸ Wilkinson, Chen PY, Wallace MF, et al. Six-Year Results From a Phase I/II Trial for Hypofractionated Accelerated Partial Breast Irradiation Using a 2-Day Dose Schedule. *Am J Clin Oncol*. 2017 Aug 4.

-
- ⁹⁹ Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1269-77.
- ¹⁰⁰ Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):91-102.
- ¹⁰¹ Shah C, Vicini F, Wazer DE, Arthur D, Patel RR. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy*. 2013 Jul-Aug;12(4):267-77.
- ¹⁰² Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009) *Radiother Oncol*. 2010 Mar;94(3):264-73.
- ¹⁰³ Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Mar - Apr;7(2):73-79.
- ¹⁰⁴ Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15;74(4):987-1001):
- ¹⁰⁵ Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Feb;18(2):259-268.
- ¹⁰⁶ Vilches Pacheco M. En: Brosed Serreta A, Guirado Llorente D. editores. *Radiobiología y principios de Oncología*. 1st ed. España: ADI; 2016.
- ¹⁰⁷ Brenner D J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction.2008. *Semin Radiat Oncol*. 2008; 18:234-239.
- ¹⁰⁸ Jean-Michel Hannoun-Levi. Dose gradient impact on equivalent dose at 2 Gy for high dose rate interstitial brachytherapy. *J Contemp Brachyther* 2012; 4, 1: 14-20.
- ¹⁰⁹ Horton JK, Blitzblau RC, Yoo S, et al. Preoperative Single-Fraction Partial Breast Radiation Therapy: A Novel Phase 1, Dose-Escalation Protocol With Radiation Response Biomarkers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jul 15;92(4):846-55.
- ¹¹⁰ Charaghvandi RK, van Asselen B, Philippens ME et al. Redefining radiotherapy for early-stage breast cancer with single dose ablative treatment: a study protocol. *BMC Cancer*. 2017 Mar 9;17(1):181; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02482376>. Preoperative single-fraction radiotherapy in early stage breast cancer.; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02212860>. Stereotactic image-guided neoadjuvant ablative radiation then lumpectomy.
- ¹¹¹ Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):603-13.
- ¹¹² Corica T, Nowak AK, Saunders CM, et al. Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Sep 1;96(1):55-64.

¹¹³ Sacchini V, Beal K, Goldberg J, Montgomery L, Port E, McCormick B. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Br J Surg*. 2008 Sep;95(9):1105-10.

¹¹⁴ Hannoun-Lévi JM, Cham Kee DL, Gal J, Schiappa R. Accelerated partial breast irradiation for suitable elderly women using a single fraction of multicatheter interstitial high-dose-rate brachytherapy: Early results of the Single-Fraction Elderly Breast Irradiation (SiFEBI) Phase I/II trial. *Brachytherapy*. 2018 Mar - Apr;17(2):407-414.