

# Tratamiento radioterápico del cáncer mama: estándares y nuevas tendencias. Irradiación parcial acelerada de la mama

Gómez-Iturriaga A, Moreno Jiménez M, Martínez-Monge R

Departamento de Oncología Radioterápica

Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

## Correspondencia:

Alfonso Gómez-Iturriaga. Departamento de Oncología Radioterápica

Clínica Universitaria de Navarra

Avda. Pío XII s/n

31008 Pamplona, Navarra, Spain

(agomez@unav.es)

## Resumen

La radioterapia (RT) como parte del tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado mucho en las últimas décadas.

La radioterapia post-mastectomía (RTPM) aporta una reducción sustancial del riesgo de recurrencia local así como una moderada, pero definitiva, reducción en la mortalidad a largo plazo en mujeres con alto riesgo de recurrencia locoregional.

La irradiación de todo el volumen mamario, como parte del tratamiento conservador de la mama, consigue buenos resultados en cuanto a control de la enfermedad, cosmesis, y toxicidad. Los resultados de grandes ensayos clínicos sugieren que el riesgo de recurrencia local ipsilateral reside fundamentalmente en las inmediaciones del lecho tumoral. Esto, ha llevado a los investigadores a buscar un tipo de radiación más acelerada y más dirigida sobre el lecho tumoral. La irradiación parcial acelerada de la mama (APBI), puede llevarse a cabo mediante distintas técnicas que administran dosis de radiación más altas sobre la cavidad quirúrgica con un margen de seguridad, en un tiempo más reducido que la irradiación de toda la mama (de 6-6,5 semanas a 1 semana). Los resultados a corto plazo de esta aproximación terapéutica han demostrado excelente control local, mínimos efectos adversos agudos y una mayor comodidad para las pacientes.

Se están llevando a cabo ensayos fases III aleatorizados para confirmar la equivalencia de la APBI con la irradiación de toda la mama. La confirmación de estos resultados permitirá a un mayor número de pacientes optar por un tratamiento conservador de la mama.

**Palabras clave:** Cáncer de mama; Mastectomía; Tratamiento conservador de la mama; Radioterapia; APBI; Quimioterapia

## Introducción

La radioterapia (RT) forma parte del abordaje multidisciplinar del cáncer de mama. La integración de ésta junto con la cirugía, así como los tratamientos sistémicos está bien establecida.

En los años 50, se publicaron los primeros estudios que evaluaron la utilidad del tratamiento radioterápico en pacientes con cáncer de mama invasivo tratadas con mastectomía<sup>1</sup>. Posteriormente, al inicio de los años 60 y 70, se pusieron en marcha los ensayos de cirugía conservadora de la mama en

## Summary

Radiotherapy as a part of the breast cancer treatment has evolved in the last decades. Post-mastectomy radiotherapy produces a substantial reduction in the risk of local recurrence as well as a moderate, but definitive reduction in long-term breast cancer mortality in women at high risk of locoregional failure.

Whole-breast irradiation, as part of breast-conservation therapy, has well-established results with good cosmesis, and low toxicity. Results from the BCT trials suggest that the risk for ipsilateral breast cancer recurrence resides within close proximity to the original tumor site. This has led investigators to consider the role of an accelerated and more tumor bed-focused course of radiotherapy. Accelerated partial-breast irradiation (APBI) is a collection of radiotherapy techniques that deliver higher daily doses of radiation to the surgical cavity with margin over a shorter time than whole breast irradiation (from 6-6.5 weeks to 1 week). Early results of this approach have demonstrated excellent local control, minimal acute toxicity, and are more convenient for the patient. Phase III randomized clinical trials are currently underway to assess local control, acute and chronic toxicities. APBI extend the choice of breast conservation.

**Key words:** Breast cancer; Mastectomy; Breast conserving treatment; Radiotherapy; APBI; Chemotherapy

combinación con radiación comparados con mastectomía. Seis ensayos aleatorizados y un meta-análisis<sup>2-8</sup> pusieron de manifiesto la equivalencia, en cuanto a control local y supervivencia, entre la mastectomía y la cirugía parcial seguida de irradiación, alcanzando unos buenos resultados cosméticos y funcionales.

Este éxito del tratamiento conservador de la mama ha sido el responsable de un incremento importante en la calidad de vida de las pacientes.

Los factores de riesgo de recurrencia local tras cirugía conservadora<sup>9</sup> o radical<sup>10</sup>, están bien descritos.

En ausencia de tratamiento sistémico, la RT reduce las recidivas locales después de mastectomía y después del tratamiento conservador de la mama en aproximadamente un 70%<sup>11-14</sup>.

### Radioterapia post-mastectomía (RTPM)

La RT reduce el riesgo de recurrencia loco-regional post-mastectomía en aproximadamente un 70%<sup>12-14</sup>. Sin embargo, antes de la utilización de tratamientos sistémicos efectivos, el potencial beneficio en supervivencia que podía aportar la radiación quedaba encubierto por la alta tasa de enfermedad metastásica a distancia<sup>15,16</sup>. Además, las antiguas técnicas de RTPM producían un aumento de las toxicidad cardíaca a largo plazo, encubriendo aún más cualquier posible beneficio del tratamiento radioterápico<sup>11,17</sup>.

De especial importancia son los resultados a largo plazo de dos ensayos daneses<sup>12,13</sup>. En ambos se demostró que la RTPM disminuía las tasas de recidiva locoregional y aumentaba la supervivencia en un grupo de pacientes con alto riesgo, tras el tratamiento quirúrgico radical y tratamiento sistémico adyuvante.

Recientemente, se ha publicado una actualización de los datos a 15 años de un metaanálisis realizado por el EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), en el que se incluyen 78 estudios aleatorizados que han investigado la influencia de los tratamientos locales tanto sobre la recurrencia local como sobre la supervivencia. En este metaanálisis, la radioterapia reduce en un 70% la recurrencia loco-regional en todas las pacientes, independientemente de la edad, características tumorales o de la administración de tratamiento sistémico<sup>9</sup>.

Basado en esto, la mayor parte de las guías o consensos de tratamiento recomiendan la RTPM como tratamiento estándar en pacientes con 4 ó más ganglios axilares afectos (pN2a), tumores en estadio T3 y T4 e invasión del músculo pectoral o de los bordes quirúrgicos. En este grupo de pacientes, el beneficio del 20% en el control local a los 5 años influye en una mejoría en la supervivencia global a 15 años del 5%.

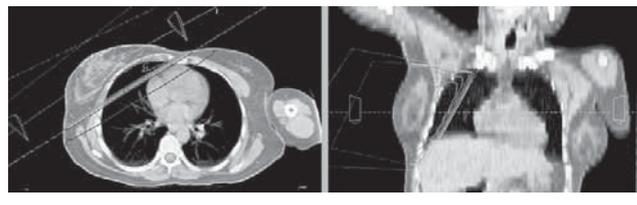
El papel de la RTPM y de la RT regional en pacientes con estadios más precoces de la enfermedad (T1-T2, NO-N1a M0), está peor esclarecido. Existen varios estudios retrospectivos de pacientes tratadas con mastectomía y quimioterapia adyuvante, sin RT<sup>18-20</sup>, que intentan establecer factores predictivos de recidiva local en pacientes con 0 a 3 ganglios axilares afectos, no existiendo en la actualidad consenso con respecto a este tema. Recientemente, Overgaard y col. han comunicado los resultados de un estudio realizado en un subgrupo de pacientes del DBCG82 (Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b) con afectación de menos de 4 ganglios linfáticos. Este estudio concluye que la RT postmastectomía mejora tanto el control loco-regional como la supervivencia en pacientes con 1-3 ganglios positivos, de forma similar a lo que ocurre en pacientes con más de 4 ganglios afectos<sup>21</sup>. Recomendando que deben reconsiderarse modificaciones en las guías de tratamiento.

Hay suficiente nivel de evidencia (nivel 1A) como para recomendar RT post-mastectomía independientemente del número de ganglios afectos, como puede observarse en la actualización del metaanálisis del EBCTCG publicado en 2005<sup>9</sup>. No hay nin-

**Figura 1.** Campo directo de electrones de 9 MeV sobre pared torácica en una paciente tratada con una mastectomía.



**Figura 2.** Irradiación complementaria de la mama tras una cirugía conservadora.



gún estudio dirigido a aclarar esta cuestión que haya publicado ya resultados. Actualmente, existen dos ensayos aleatorizados en marcha, el SUPREM (Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy) y el del National Cancer Institute de Canada Clinical Trials (MA25).

Es posible que con la mejora en la eficacia de los distintos tratamientos sistémicos, se consiga disminuir en gran medida las tasas de recurrencia locoregional. No obstante, estas tasas siguen siendo lo suficientemente altas como para recomendar un tratamiento de RTPM en pacientes seleccionadas (4 ó más ganglios axilares afectos, tumores mayores de 5 cm y/o localmente avanzados). Otros factores como el estatus del p53, el grado tumoral, la afectación linfo-vascular, etc. continúan siendo discutidos<sup>22,23</sup>.

En cuanto a los volúmenes de tratamiento, hay consenso acerca de incluir siempre la pared torácica en todas aquellas pacientes que deben ser irradiadas por afectación ganglionar, indicación que debe ser independiente del tipo de cirugía y de la administración de tratamientos sistémicos adyuvantes (nivel de evidencia 1A). En pacientes sin afectación ganglionar, se recomienda irradiar la pared torácica si el tumor es mayor de 5cm y los márgenes positivos<sup>24</sup>.

La radioterapia sobre la región axilar se debe realizar cuando exista afectación del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar posterior, linfadenectomía axilar incompleta y/o no realizada tras tratamientos sistémicos neoadyuvantes en el caso de tumores localmente avanzados.

**Tabla 1.** Estudios aleatorizados comparando cirugía conservadora más radioterapia vs. mastectomía en estadios I y II de cáncer de mama

Estudio	Periodo	Nº pacientes	Seguimiento (años)	Recurrencias locales (%)		Supervivencia. Global 85	
				Mastectomía	Cirugía conservadora + RT	Mastectomía	Cirugía conservadora + RT
Milan I (3)	1973	701	18	4%	7%	41%	42%
Gustave-Roussy (6)	1972-80	179	15	14%	9%		
NSABP-BO6 (33)	1976-84	1.219	15	8%	12%	47%	46%
NCI (7)	1979-89	279	18,4	6%	16%	58%	54%
EORTC (4)	1980-86	903	13,4	12%	20%	66%	65%
Danish Group (5)	1983-89	859	6	6%	5%	79%	82%

La región supraclavicular debe ser irradiada en pacientes con 1-3 ganglios axilares afectos tras linfadenectomía de los niveles I y II, y en todas las pacientes con afectación de 4 ó más ganglios axilares, ya que el riesgo de invasión microscópica de esta región puede alcanzar el 15-20%<sup>25</sup>.

La irradiación de la cadena mamaria es controvertido y su afectación varía entre el 30% y el 65% dependiendo del tamaño tumoral y de la localización<sup>26,27</sup>, siendo su incidencia clínica baja en torno al 3%. Los dos estudios clínicos aleatorizados que han demostrado mejoría de la supervivencia en pacientes tratadas con quimioterapia y RT tras mastectomía, incluían la irradiación electiva de la cadena mamaria<sup>12,14</sup>. Es posible que los resultados de un estudio aleatorizado de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), que incluirá 5.000 pacientes aclare este debate<sup>28</sup>.

Actualmente la utilización de planificación trimidimensional

es de especial importancia en los tumores de mama izquierda para asegurar que la dosis que recibe el corazón sea tolerable y excluir, en la medida de lo posible, la mayor parte de parénquima cardíaco.

### Radioterapia tras cirugía conservadora de la mama

El tratamiento local de los estadios precoces del cáncer de mama, ha sido un tema de interés a lo largo de las últimas décadas. Las opciones terapéuticas incluyen la mastectomía radical, con o sin reconstrucción, o el tratamiento conservador de la mama<sup>29</sup>. Se han publicado seis ensayos aleatorizados prospectivos que comparan mastectomía versus tratamiento conservador de la mama en estadios I y II (Tabla 1). Todos ellos demuestran la equivalencia de ambas aproximaciones terapéuticas tanto en el control local como en la supervivencia<sup>3-7,30</sup>. Un meta-análisis de estos estudios confirmó estos mismos resultados objetivándose una disminución de la recurrencia local de la enfermedad a 5 años desde el 26% al 7%<sup>8</sup>.

Muchos grupos han llevado a cabo estudios aleatorizados que comparan la cirugía conservadora de la mama con o sin RT<sup>31-42</sup> (Tabla 2). Demostrando un claro beneficio en cuanto a control local en las pacientes tratadas con RT. Dos de los ensayos clínicos presentados en la Tabla 2 comparan la cirugía conservadora de la mama con o sin RT(32;39), en ausencia de tratamientos sistémicos. Estos ensayos han demostrado una importante reducción en las tasas de recurrencia local en los pacientes irradiados de aproximadamente un 70%.

Algunos ensayos más recientes han barajado la hipótesis de que las terapias sistémicas podrían llegar a eliminar el uso de la RT postoperatoria<sup>32,34;39;43;44</sup>. Hasta el momento, no se ha demostrado un subgrupo de pacientes que no se beneficien del tratamiento radioterápico.

En el ensayo NSABP B-21<sup>34</sup>, 1009 pacientes con tumores menores o iguales a 1cm, se aleatorizaron después de una cirugía conservadora de la mama, a recibir tratamiento con tamoxifeno, con RTE, o a la combinación de ambos. Las tasas de recidiva

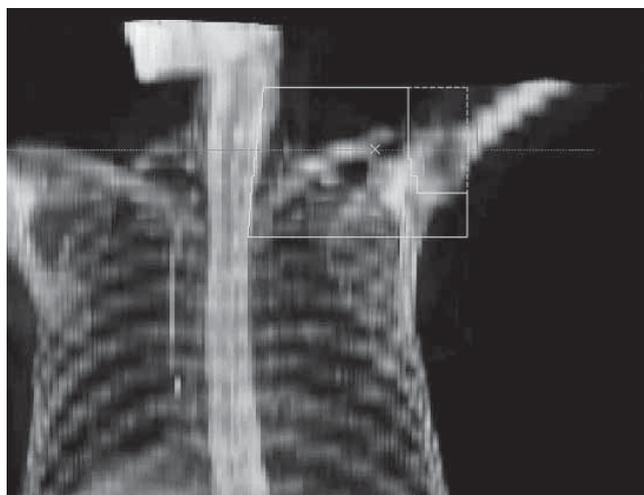
**Figura 3.** Campo de irradiación sobre las áreas de drenaje ganglionar axilo-supraclaviculares.

Tabla 2. Estudios aleatorizados comparando cirugía conservadora con o sin RT en estadios I y II de cáncer de mama

Estudio	Periodo	Nº pacientes	Seguimiento	Mediana	Tamaño	Margen de	Dissección	Ganglios	Tratamiento	Nº RT	Recurrencia local (%) RT
NSABP B-06 (33)	1976-1984	1137	20,7	53	≤4	Negativos	I y II	37	Ganglios +	39,2	14,3
Uppsala-Orebro (39)	1981-1988	381	8,8	60	≤2	2 cm de tejido normal	I y II	Nº	Nº	24	8,5
St. George's (41)	1981-1990	418	6,1	≤5	≤5	Márgenes + en 6%	I	38	Todas	35	13
Ontario (32)	1984-1989	837	7,6	56	≤4	0,5-1 cm tejido normal	I y II	Nº	Nº	33,5	10,6
Scottish (35)	1985-1991	585	5,3	57	≤4	1 cm de tejido normal	I-III	23	Todas	24,5	5,8
CRC-UK (37)	1986-1995	518	9,7	9,7	≤4	Márgenes afectados en 23,4 %			95 %	21,2	6,6
Milán III (42)	1987-1989	579	9,1	52	≤2,5	Negativos	I-III	31	Ganglios +	23,5r	5,8
NSABP B-21 (34)	1989-1998	673	7,2	59	≤1	Negativos	I y II	Nº	Tamoxifeno	13,5	2,7
Swe BCG (40)	1991-1997	1187	7	60	≤5	Negativos	I y II		9 %	13,3	4,4
Toronto (36)	1992-2000	769	3,4	68	≤5		No en > 65 años		Tamoxifeno	5,7	0,5
Baso II (31)	1992-2000	1172	2,9	68	≤2	Gradol: Negativos		No	Aleatorizado Tamoxifeno	3,6	1,3
CALGB (38)	1994-1999	647	2,3	68	≤2	Recept. estrógeno +	No requerido		Tamoxifeno	1,3	0

loco-regional en el grupo de tamoxifeno fue de 16,5%, de 9,3% en el grupo de RTE y de 2,8% en el grupo de ambos en combinación. Se demostró, por tanto, que el tamoxifeno no podía sustituir el tratamiento radioterápico. En cuanto a la supervivencia global, no se encontraron diferencias entre los tres grupos.

Una situación que requiere consideración aparte, es el caso de las pacientes de edad avanzada. En el ensayo CALGB<sup>38</sup> las pacientes que se incluyeron fueron de 70 años o mayores, con estadios I y receptores estrogénicos positivos. Todas las pacientes recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno durante 5 años, y se aleatorizaron a recibir irradiación sobre todo el volumen mamario tras lumpectomía (45Gy a toda la mama y posterior sobreimpresión de 14 Gy con un campo directo de electrones sobre el lecho quirúrgico) o no más tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 5 años, el 4% de las mujeres que recibieron tratamiento hormonal sufrieron una recidiva local o regional, mientras que en el grupo que recibió RTE la tasa de recidiva local fue del 1% ( $p < 0.001$ ). No se evidenciaron diferencias en cuanto a la supervivencia global entre los dos grupos, 107 pacientes fallecieron durante el seguimiento, pero únicamente seis de ellas por cáncer de mama.

También en el estudio de Clark y col.<sup>32</sup>, 769 pacientes con tumores T1 y T2, con edades por encima de 50 años se aleatorizaron tras una cirugía mamaria conservadora a recibir tamoxifeno y RTE o sólo tamoxifeno. En los criterios de inclusión era requerido que las mujeres mayores de 65 años tuvieran una axila clínicamente negativa para enfermedad, mientras que las de edad menor, requerían una disección axilar. Las tasas de recaída local a 5 años fueron de 7,7% en el grupo de tamoxifeno comparado con el 0,6% en el grupo que recibió hormonoterapia y RTE ( $p < 0,001$ ). El beneficio de la RTE fue menor cuando se analizaron las pacientes de menor riesgo (tumores menores de 1cm y con receptores estrogénicos positivos).

En resumen es necesario un mayor seguimiento de estos estudios para obtener conclusiones que establezcan que el uso de terapia hormonal exclusiva en las pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas es una opción razonable. Esta opción es menos deseable para las pacientes con buen estado general y larga esperanza de vida.

### 2.1. Aspectos técnicos de la RT tras cirugía conservadora

Cuando se administra la RTE tras una

cirugía conservadora, el tratamiento estándar de radiación en el cáncer de mama invasivo consiste generalmente en una dosis entre 45 y 50 Gy en 25-28 fracciones incluyendo todo el parénquima mamario remanente, y a las áreas de drenaje ganglionar, cuando esté indicado.

Se utilizan energía del rango del megavoltaje (fotones), que pueden variar entre 4 y 18 MeV. La técnica estándar de radiación consiste en dos campos oblicuos tangenciales isocéntricos incluyendo la pared torácica. Clásicamente los límites medial y lateral de los campos son la línea media esternal y la línea media axilar respectivamente, aunque pueden sufrir modificaciones en función de la cantidad de parénquima pulmonar que se irradie. El borde superior consiste en una línea virtual horizontal situada debajo de la unión esterno-clavicular. Este límite también puede ser modificado en situaciones en las que el lecho tumoral se encuentre en los cuadrantes superiores de la mama, para conseguir márgenes de cobertura adecuados. El límite inferior, sigue una línea virtual horizontal que pasa dos centímetros por debajo del pliegue submamario. El punto de prescripción de la dosis (el punto o línea de isodosis a la que se prescribe la dosis de radiación) varía ampliamente según la institución. La homogeneidad de la dosis puede lograrse con la utilización de cuñas y la variación de los pesos y energías de los distintos campos de tratamiento.

Las dosis utilizadas para sobreimpresionar el lecho tumoral una vez finalizado el tratamiento radioterápico del volumen mamario, varían entre los 10 y 20 Gy, y generalmente se administran mediante un campo directo de electrones o con braquiterapia.

Actualmente se realiza una planificación tridimensional de la irradiación, basada en imágenes de TAC. Este tipo de planificación virtual tridimensional permite minimizar la dosis sobre parénquima pulmonar y sobre el corazón en caso de irradiación de la mama izquierda. Recientemente, con el avance tecnológico de la irradiación con intensidad modulada (IMRT), se ha estudiado esta técnica como un método para administrar una dosis más uniforme y conformada, tras una cirugía conservadora<sup>45,46</sup>.

## 2.2 Sobreimpresión del lecho quirúrgico tumoral vs no sobreimpresión

El uso o no de la sobreimpresión del lecho quirúrgico ha sido un tema de controversia permanente, en parte debido a los resultados obtenidos en el ensayo NSABP B-06<sup>47</sup>, que con la utilización de boost obtuvo resultados similares a los de ensayos que incorporaban la sobreimpresión en su esquema de tratamiento.

El impacto potencial sobre el control local y las complicaciones de la administración de una dosis más elevada de radiación mediante la sobreimpresión, han sido investigados en dos estudios aleatorizados prospectivos<sup>32,39,44</sup>.

En 1997 se publicó un ensayo en Lyon, Francia, que aleatorizó 1024 pacientes con tumores menores de 3 cm de diámetro, a recibir una dosis de 50 Gy de irradiación sobre toda la mama, seguido de 10 Gy de sobreimpresión o no más tratamiento. Los resultados demostraron un descenso estadísticamente significativo en la recidiva local a los 5 años en el grupo en el que se realizó la técnica de sobreimpresión, en comparación con el grupo que no recibió tratamiento adicional 3,6% y 4,5% respectivamente (p: 0,044)<sup>48</sup>.

Un estudio de la European Organisation for Research and

Treatment of Cancer (EORTC)(49) aleatorizó 5.318 pacientes con cáncer de mama en estadios I y II y márgenes negativos en la cirugía, a recibir 50 Gy de radiación sobre el volumen mamario seguido de 16 Gy de sobreimpresión o no más tratamiento. El análisis reciente de los resultados a 10 años<sup>50</sup>, ha demostrado que la tasa de recidiva local fue de 10,2% en el grupo que no recibió más tratamiento y de 6,2% en aquellas pacientes que recibieron la sobreimpresión (p < 0,001). El análisis por subgrupos reveló que las pacientes menores de 40 años fueron las más beneficiadas con la sobreimpresión. En éstas, la tasa de recurrencia local fue del 13,5%, comparado con el 23,9% en aquellas del grupo tratado con 50Gy de forma exclusiva (p < 0,0014).

También se ha estudiado la técnica más adecuada para la administración de la sobreimpresión, con un campo directo de electrones, con fotones o con braquiterapia intersticial. Un estudio del Hospital William Beaumont revisó los resultados de 552 pacientes con estadios I y II de cáncer de mama tratadas con irradiación externa del volumen mamario remanente y posterior sobreimpresión con electrones, con fotones y con braquiterapia. Los autores no encontraron diferencias significativas en tasas de control local ni en los resultados cosméticos obtenidos con las diferentes técnicas<sup>51</sup>.

## 2.3 Hipofraccionamiento

Diferentes grupos han estudiado la posibilidad de acortar el tiempo de tratamiento. En un ensayo clínico Canadiense<sup>52</sup>, 1.234 pacientes fueron aleatorizados a recibir radioterapia externa hasta un total de 42,5 Gy en 16 fracciones durante 22 días o 50 Gy en 25 fracciones durante 35 días. Con una mediana de seguimiento de 69 meses, las tasas de recidiva local fueron muy similares en ambos grupos: 2,8% en el grupo de corta duración frente a 3,2% en el grupo de pacientes tratadas con fraccionamiento convencional. Las toxicidades a largo plazo en ambos grupos fueron prácticamente iguales, en torno al 77%. El hipofraccionamiento en RT externa no ha sido ampliamente aceptado, debido al riesgo de toxicidades tardías, entre las que se incluyen peores resultados cosméticos.

Sin embargo, el aumento de la dosis por fracción puede ser una opción de tratamiento válida si se trata un volumen mamario más reducido.

Este interés en administrar las mismas dosis de irradiación en un tiempo más reducido, ha suscitado interés por otras técnicas que consisten en aumentar la dosis por fracción, y administrar el tratamiento sobre un volumen más reducido, lo que ha derivado en la aparición de un nuevo concepto denominado Irradiación Parcial Acelerada de la Mama (APBI), sobre la cual se hablará más adelante.

## Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

La incidencia del CDIS de mama se ha incrementado de forma considerable desde que se introdujo la mamografía como método de detección precoz del cáncer de mama.

Se considera que todos los carcinomas invasores son precedidos por formas *in situ*, pero no se conoce qué porcentaje de estos últimos desarrollarán un carcinoma invasor<sup>53</sup>. Está descrito que más de un 70% de pacientes con CDIS no tratados tras biopsia evolucionaron hacia una recurrencia local o desarrollaron

un carcinoma invasor tras largo tiempo de seguimiento<sup>54</sup>. El objetivo del tratamiento local del CDIS es evitar tanto la recurrencia local como la progresión hacia un tumor invasivo. Este tipo de patología posee un tratamiento específico.

El papel de la RT tras cirugía conservadora en el CDIS ha sido analizado en 4 grandes estudios aleatorizados. (Tabla 3)<sup>55-57</sup>.

El protocolo NSABP B-17(58) estudió 818 pacientes con CDIS de las cuales 399 recibieron RTE (50 Gy en 25 fracciones) y 419 cirugía exclusiva. En la última lectura de los resultados se evaluaron 623 pacientes<sup>58</sup> y se detectaron un 31 % de recaídas en la mama en el brazo de tumorectomía y un 13 % en el brazo de tumorectomía y RTE. La reducción del riesgo de recaída fue del 61% ( $p < 0,001$ ). El tamaño del tumor no fue un factor predictivo de recaída y el estado de los márgenes sólo tuvo una influencia marginal.

Diez instituciones de Europa y Estados Unidos<sup>59</sup>, proporcionaron datos de 268 mujeres con CDIS tratadas con cirugía conservadora y RT, entre 1967 y 1985. La frecuencia de recaída local a los 15 años de seguimiento fue del 19% (7% a los 5 años y 16% a los 10 años).

Entre los años 1979 y 1995, se llevó a cabo un estudio<sup>60</sup> en el Breast Center de Van Nuys, con la participación del Western Tumor Medical Group, sobre un grupo de 185 pacientes diagnosticadas de CDIS que fueron tratadas con biopsia excisional exclusiva hasta el año 1985 y a partir de esta fecha con biopsia y ampliación de márgenes cuando éstos fueron positivos. Todas las pacientes recibieron tratamiento de RT con fotones de 4-6 MV. Hasta 1990 la sobreimpresión del lecho quirúrgico se realizó mediante implantes de<sup>192</sup>I administrando una dosis de 10-20 Gy después de esta fecha se utilizó acelerador de electrones. Con un seguimiento de 90 meses, se detectaron un 16% de recaídas locales. Al realizar el análisis estadístico del estudio, el tamaño tumoral, el subtipo histológico, el grado nuclear y el estado de los márgenes quirúrgicos fueron factores implicados en el riesgo de recidiva.

Con estos datos el Grupo de Van Nuys elaboró una clasificación pronóstica del CDIS. Posteriormente Silverstein y col.<sup>61</sup> en la conferencia de Consenso de Saint Gallen, introdujo la edad como un factor pronóstico adicional. La edad joven, el estado de los márgenes quirúrgicos, el grado de necrosis tumoral y el tamaño del tumor son factores que se han relacionado con peor pronóstico de recurrencia local. Esta clasificación pronóstica propone grupos de pacientes candidatas a excisión, excisión más RT o mastectomía. Es necesario señalar que esta propuesta se basa en estudios retrospectivos y no ha sido validada por otros grupos de trabajo, por lo que su aplicación en la toma de decisiones terapéutica es aún controvertida.

### Subgrupos en los que no es necesario el tratamiento radioterápico

Los investigadores han intentado identificar un subgrupo de pacientes con enfermedad invasiva que no necesitan tratamiento de irradiación. En el ensayo NSABP B-06, las tasas de recurrencias en la mama disminuyeron con la adición de la radiación en todos los grupos de diferentes tamaños tumorales. En el grupo de tumores menores o iguales a 1 cm, las recaídas en la mama disminuyeron de un 21 % a un 11 % ( $p = 0,06$ )<sup>47</sup>.

Tabla 3. Resultados de los tres ensayos randomizados comparando cirugía conservadora frente cirugía conservadora ± RT

Autores	Pacientes (n)	Seguimiento	Tratamiento	Recurrencias invasivas (%)	Recurrencias no invasivas (%)	Recurrencias ipsilaterales (%)	Cáncer mama contralateral (%)
NSABP-B24 (57)	818	10,7	Cirugía Cirugía + RT	16,8 7,7	14,6 8,0	31,7 15,7	5,8 8,4
UKCCCR- DCIS (55)	1552	4,33	Cirugía Cirugía + RT	6 3	7 3	14 6	3 4
EORTC- 10853 (56)	1010	10,5	Cirugía Cirugía + RT	13 8	14 7	26 15	4 8
				( $p < 0,00001$ )	( $p < 0,001$ )	( $p < 0,000005$ )	( $p < 0,044-0,65$ )
				( $p < 0,01$ )	( $p < 0,0004$ )	( $p < 0,0001$ )	( $p < 0,016$ )
				( $p < 0,065$ )	( $p < 0,011$ )	( $p < 0,0001$ )	

El Joint Center for Radiation Therapy de Boston, realizó el intento de identificar un subgrupo de pacientes para los cuales el tratamiento basado en cirugía conservadora exclusiva fuera apropiado. Realizaron un ensayo clínico prospectivo en el que los criterios de inclusión fueron el tamaño menor de 2 cm, afectación axilar negativa, invasión linfo-vascular negativa, sin componente intraductal extenso, y márgenes quirúrgicos al menos de 1 cm. Con un seguimiento de 66 meses, la tasa de recurrencia local fue del 20%<sup>62</sup>. Por tanto actualmente, y a pesar de los distintos intentos comentados, la RT continúa siendo el tratamiento estándar tras cirugía conservadora de cáncer de mama en todos los subgrupos de pacientes con tumor invasivo.

### Irradiación parcial acelerada de la mama (APBI)

Los resultados de grandes estudios bien controlados han demostrado que la mayoría de las recidivas tras cirugía conservadora de la mama ocurren en la vecindad del lecho quirúrgico<sup>32,42,63-69</sup>. Las tasas de recurrencia en localizaciones de la mama alejadas del lecho quirúrgico después de una cirugía conservadora se encuentran entre el 0,68% y 6% tasa de incidencia que no parece disminuir con la irradiación total de la mama, lo que sugiere que el principal beneficio del tratamiento radioterápico, radica en su efecto primario sobre la enfermedad microscópica residual en el lecho quirúrgico.

La APBI consiste en un tratamiento de irradiación en el que se utiliza un esquema de fraccionamiento acelerado de la dosis, esquema que se ha considerado adecuado para la esterilización de la enfermedad residual subclínica en el tejido mamario adyacente a la cavidad de tumorectomía.

Esta aproximación terapéutica reduce de forma significativa el volumen que se irradia, permitiendo de esta forma, que las fracciones de tratamiento puedan ser mayores y el tiempo de tratamiento menor, en comparación con los esquemas de seis semanas de duración de la irradiación total de la mama.

El interés que ha surgido en los últimos años con respecto a la APBI, se debe en gran medida a los problemas logísticos que surgen durante un tratamiento diario, cinco días por semanas durante seis semanas de duración, así como al beneficio que podría aportar el teórico incremento de la dosis, que puede administrarse al conformar las dosis de irradiación sobre volúmenes muy limitados.

La APBI puede ser administrada utilizando 4 técnicas, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes<sup>70</sup>. La irradiación parcial acelerada de la mama es un tratamiento que se está empleando en pacientes muy seleccionadas desde hace más de una década. Ha suscitado un gran interés debido a sus excelentes resultados oncológicos y cosméticos a medio y largo plazo.

Debido a la sencillez del concepto de irradiar una pequeña región de tejido mamario alrededor de la cavidad de lumpectomía, y la gran cantidad de pacientes que pueden resultar buenas candidatas para dicho tratamiento, no es de extrañar que hayan surgido distintas técnicas para realizarlo. No existe una técnica ideal para APBI, y cada técnica tiene sus limitaciones y ventajas<sup>70</sup>. Los tipos de aplicadores para la APBI se pueden clasificar en cuatro subgrupos: braquiterapia intersticial, balones esféricos (Mammosite®), radioterapia intraoperatoria con electrones (RIO) y RT tridimensional conformada. Los criterios para su utilización

han sido establecidos por la American Brachytherapy Society<sup>71</sup> y la American Society of Breast Surgeons<sup>72</sup>.

#### 5.1 Implantes intersticiales para braquiterapia

Se trata de implantar el lecho quirúrgico con márgenes de seguridad por medio de agujas, semillas o hilos de material radiactivo, o catéteres huecos. En caso de utilizar braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) (semillas o hilos), el propio material que se implanta es radiactivo; las semillas se quedan permanentemente y los hilos se retiran una vez transcurrido el tiempo necesario para administrar la dosis terapéutica. En caso de braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) (catéteres), se inserta una fuente radiactiva a través de los catéteres que se detiene en distintas posiciones para conformar la dosis de radiación en el lecho quirúrgico con un margen de seguridad de 2 cm aproximadamente. Las dosis administradas con las técnicas de LDR son 45-50 Gy. En caso de que la técnica utilizada sea HDR se administran entre 8 y 12 fracciones (dos veces al día) hasta administrar una dosis total entre 30-40 Gy.

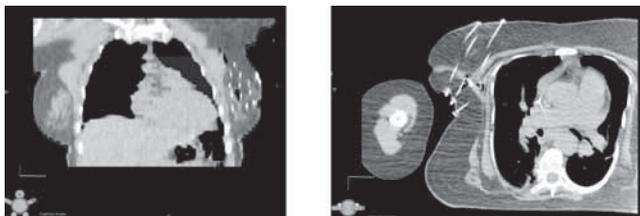
**Figura 4.** Implante con catéteres sobre una mama para Irradiación Parcial Acelerada.



Este tipo de implante se empezó a realizar a final de los años 80, presentando inicialmente una alta tasa de complicaciones, sin embargo, recientemente varios grupos europeos y americanos han publicado sus series de pacientes previos con un seguimiento entre 2,5 años y 6,7 años<sup>73-78</sup>, en las que se demuestra una importante mejoría de los datos de estudios, tanto por sus resultados en tasas de control local, como en resultados cosméticos. Estos estudios han utilizado criterios de selección más estrictos y se ha introducido la planificación tridimensional. Las tasas de recurrencia local a 5 años varían entre 1 y 3%, y por tanto se equiparan sus resultados con los publicados con la

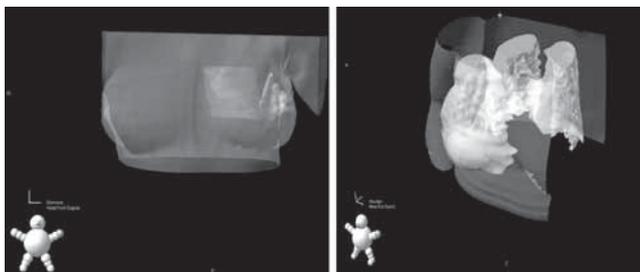
irradiación convencional. Así mismo, estos estudios han demostrado bajas tasas de infección, tasas de toxicidad tardía grado 3 y 4 de 1 a 18%, necrosis grasa entre 0 y 22% y unos resultados cosméticos excelentes en el 75-99% de las mujeres. Este procedimiento puede llevarse a cabo en el mismo acto quirúrgico de la lumpectomía o bien una vez finalizado el tratamiento de quimioterapia, si ésta última es necesaria.

**Figura 5.** Imagen axial y coronal de TAC de un implante para APBI.



En la gran mayoría de los casos se puede utilizar la braquiterapia intersticial multicatéter. Los problemas de cobertura inadecuada del volumen de tratamiento o la inhomogeneidad de la dosis, pueden minimizarse en gran medida con la experiencia, la realización del implante guiado por imagen y con la optimización de la dosis. Su uso no se ha extendido ampliamente debido a que es un procedimiento relativamente complicado, aunque con una correcta curva de aprendizaje de la técnica, las posibilidades de una correcta cobertura del volumen de tratamiento y de evitar efectos secundarios son muy altas.

**Figura 6.** Planificación en 3D de la isodosis de 3400 cGy en un tumor de cuadrante externo, tratado con cirugía conservadora y APBI.



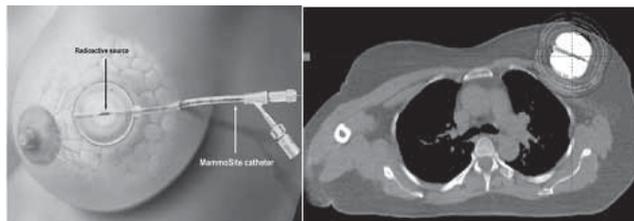
Se están llevando a cabo ensayos fase III de los grupos cooperativos RTOG 0431/NSABP B39 y del GEC/ESTRO para comparar la eficacia en cuanto a recaída local entre la irradiación de todo el volumen mamario y esta técnica, aunque serán necesarios varios años de seguimiento para obtener resultados definitivos.

### 5.2 Braquiterapia con catéteres intracavitarios (Mammosite®)

El concepto de irradiar la cavidad de tumorectomía con 2 cm de margen es el mismo que en la braquiterapia intersticial. Sin embargo el aplicador para administrar el tratamiento es distinto.

El *Mammosite*® consiste en un globo hinchable conectado a un catéter bilumen que contiene una luz para inflar el globo y otra para que pase la fuente radiactiva de alta tasa de dosis

**Figura 7.** Vista del Mammosite® unicatéter dentro del lecho tumoral, e imagen axial de la dosimetría esférica conseguida con el mismo.



(HDR). El catéter se introduce en el lecho quirúrgico y se hincha el globo para rellenar la cavidad de tumorectomía. De esta forma se consigue fijar el extremo distal del catéter en el centro del lecho quirúrgico. Posteriormente se introduce, al igual que en braquiterapia intersticial con catéteres, la fuente radiactiva a través del catéter para irradiar el volumen diana.

Debido a la simplicidad de este dispositivo, ha sido utilizado en más de 20.000 pacientes desde que fue aprobado por la FDA en el año 2002, mientras que la braquiterapia intersticial únicamente ha sido utilizada en 1.500 pacientes a lo largo de los últimos 15 años. En un estudio presentado por la American Society of Breast Surgeons únicamente se objetivó una recidiva local entre 1.237 pacientes con un seguimiento de 5 meses y unos resultados cosméticos excelentes<sup>79</sup>. Estudios de braquiterapia intersticial han demostrado un incremento de la toxicidad con un largo seguimiento<sup>73,80</sup>. Es necesario un mayor seguimiento de los estudios con *Mammosite*® para confirmar los datos presentados en cuanto a resultado cosmético. Las críticas más importantes con respecto al *Mammosite*® son los derivados de la inhomogeneidad de la dosis debidos a la dosimetría esférica que se realiza, y que al contrario que en la dosimetría con braquiterapia multicanal con catéteres ésta no es conformable.

### 5.3 Dispositivo SAVI®

Este dispositivo para APBI, es un híbrido entre la braquiterapia intersticial multicatéter y la braquiterapia intracavitaria (*Mammosite*®). Se trata de una braquiterapia intracavitaria en la que existen varios catéteres en la región del lecho tumoral.

**Figura 8.** Imagen del aplicador intracavitario multicanal: SAVI®.



La administración de la radiación a través de distintos catéteres podría solucionar bastantes de los problemas o críticas que ha suscitado la braquiterapia intracavitaria<sup>81</sup>. En primer lugar, la dosis podría conformarse mejor y en segundo lugar, se

podría minimizar las dosis a los pulmones y a la piel. Hoy en día no existen datos relevantes publicados en la literatura sobre la utilización de este dispositivo.

#### 5.4 Radioterapia intraoperatoria con electrones (RIO)

La RIO consiste en la administración de una dosis única de irradiación durante el acto quirúrgico de resección de la tumoración mamaria. Es el esquema de irradiación parcial que emplea el fraccionamiento más acelerado. Se administra mediante un acelerador lineal de electrones. Clásicamente se ha empleado para sustituir a la sobreimpresión con RT externa. Recientemente se ha estudiado su aplicación como tratamiento completo incrementando la dosis total de irradiación.

**Figura 9.** Tratamiento de radiación intraoperatoria en un acelerador de partículas convencional.



En comparación con la RT postoperatoria convencional, la RIO puede aportar ventajas en cuanto a la limitación de la dosis sobre el tejido sano y una distribución muy homogénea de la misma, además de permitir no retrasar el tratamiento radioterápico tras la resección del tumor<sup>82</sup>.

Esta técnica permite administrar una dosis correcta de irradiación sobre la base del lecho de tumorectomía, consiguiendo evitar la administración de dosis altas de irradiación a la piel. Sin embargo no cubre el tejido mamario en las tres dimensiones de la cavidad quirúrgica. Otra limitación que se ha relacionado con esta técnica, es la imposibilidad de conocer el estatus de los márgenes y las características histopatológicas hasta unos días después de haberse llevado a cabo el procedimiento radioterápico. Ensayos fases III, como el de el grupo de Milán (ELIOT: Electron Intraoperative Therapy) continúan en marcha para esclarecer el beneficio definitivo de esta técnica

#### 5.5 Radioterapia externa conformada en 3D

Formenti y col. han estudiado la irradiación conformada en tres dimensiones de la mama<sup>83</sup>. El volumen diana en la planificación utilizado en este estudio, fue el lecho tumoral con 1-2 cm de margen. En este estudio se trataron 9 pacientes con una dosis de 25-30 Gy en 5 fracciones. Con un seguimiento de 3 años, las pacientes obtuvieron un resultado cosmético excelente. Los autores concluyeron que la irradiación conformada hipofraccionada de la mama era una técnica factible, pero sin embargo eran necesarios más estudios.

Recientemente, con el avance tecnológico de la irradiación con intensidad modulada (IMRT), se ha estudiado esta técnica como un método para administrar una dosis más uniforme y conformada, tras una cirugía conservadora<sup>45;46</sup>.

**Figura 10.** Imagen de APBI con la técnica de RT con intensidad modulada (IMRT).



Baglan y col.<sup>84</sup> en el año 2003 publicaron una técnica de RT 3D conformada para tratar la cavidad de lumpectomía con 1,5 cm de margen en pacientes con estadios precoces de cáncer de mama, en los que se controlaba la respiración, debido a que el lecho tumoral puede moverse con los movimientos respiratorios. Los autores concluyeron que la técnica era factible, con mínimos efectos secundarios agudos. La Sociedad Americana de Radioterapia (ASTRO) ha puesto en marcha un estudio fase II para estudiar los factores referentes a control tumoral, efectos a largo plazo y cosmesis.

#### Futuras investigaciones

La influencia positiva del control local sobre la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de mama, no sólo tiene importantes implicaciones a la hora de decidir el enfoque terapéutico, sino también en la investigación clínica y translacional. Es fundamental identificar factores robustos predictores de recurrencia local de la enfermedad, sobre todo en pacientes con alto riesgo.

La expresión de determinados genes ha permitido identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollo de metástasis a distancia en estudios publicados(85;86). Recientemente, se han comunicado datos que sugieren que estudios genéticos pueden ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de recurrencia local<sup>87</sup>.

También es importante determinar si la mejoría en el control local varía en función de los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama, con la intención de intensificar el tratamiento loco-regional en pacientes de peor pronóstico, todo ello en el marco de un abordaje multidisciplinar de los pacientes.

#### Bibliografía

1. Jones JM, Ribeiro GG. Mortality patterns over 34 years of breast cancer patients in a clinical trial of post-operative radiotherapy. Clin.Radiol. 1989;40:204-8.

2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N.Engl. J. Med.* 2002;347:1233-41
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Engl. J. Med.* 2002;347:1227-32.
4. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, LeGrand C, Sylvester RJ, Tong D et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;Jul. 2000;92:1143-50.
5. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1992:19-25.
6. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 1996;14:1558-64.
7. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. 2003;98:697-702.
8. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N.Engl. J. Med.* 1995;333:1444-55.
9. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366:2087-106.
10. Wong JS, Harris JR. Postmastectomy radiation therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne C, editors. *Disease of the breast.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 785-99.
11. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1757-70.
12. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N.Engl. J. Med.* 1997;337:949-55.
13. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Anderson M et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1641-8.
14. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N.Engl. J. Med.* 1997;337:956-62.
15. Palmer MK, Ribeiro GG. Thirty-four year follow up of patients with breast cancer in clinical trial of postoperative radiotherapy. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1985;291:1088-91.
16. Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H. Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Radiother. Oncol.* 1993;26:104-10.
17. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1994;12:447-53.
18. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J. Clin. Oncol.* 2003;21:1205-13.
19. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:2817-27.
20. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 1999;17:1689-700.
21. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother. Oncol.* 2007;82:247-53.
22. Recht A, Edge SB. Evidence-based indications for postmastectomy irradiation. *Surg. Clin. North Am.* 2003;83:995-1013.
23. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:1539-69.
24. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J. Clin. Oncol.* 2006;Apr 17. 2006;24:2268-75.
25. Strom EA, Woodward WA, Katz A, Buchholz TA, Perkins GH, Jhingran A et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63:1508-13.
26. Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;46:805-14.
27. Farrus B, Vidal-Sicart S, Velasco M, Zanon G, Fernandez PL, Munoz M et al. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;60:715-21.
28. Lievens Y, Poortmans P, Van den BW. A glance on quality assurance in EORTC study 22922 evaluating techniques for internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in breast cancer. *Radiother. Oncol.* 2001;60:257-65.
29. Small W, Jr., Morrow M. Local Management of Primary Breast Cancer. *Cancer Control.* 1997;4:201-10.
30. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N.Engl. J. Med.* 2002;347:1233-41.
31. Blamey R, Chetti U, George D, Morgan D, Mitchell M. Update of the BASO II trial of primary treatment of tumours of excellent prognosis. *Eur. J. Cancer* 2004.
32. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996;88:1659-64.
33. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 2002;347:1233-41.

34. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J.Clin.Oncol.* 2002;20:4141-9.
35. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet.* 1996;348:708-13.
36. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N.Engl. J.Med.* 2004;351:963-70.
37. Houghton J, Potyka I, Tobias J, and et al. Prophylactic radiotherapy following surgery for early breast cancer: is the benefit mainly in patients with involved margins? Results from a Cancer Research Campaign trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 20-25a. 2001.
38. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004; 2004;351:971-7.
39. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:2326-33.
40. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jonsson PE, Tennvall-Nittby L et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur.J.Cancer.* 2003;39:1690-7.
41. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 1996;22:17-22.
42. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann.Oncol.* 2001;12:997-1003.
43. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N.Engl.J.Med.*2002;347:1233-41.
44. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br. J. Canc.* 2001;84:1.
45. Strom EA. Breast IMRT: new tools leading to new vision. *Int.J.Radiat. Oncol.Biol.Phys.*2002;54:1297-8.
46. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002;54:1336-44.
47. Fisher B, Redmond C. Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. J.Natl.Cancer Inst.Monogr.* 1992;7-13.
48. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J.Clin.Oncol.* 1997;15:963-8.
49. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:1378-87.
50. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den BW, Fourquet A et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881-10882 Trial. *J.Clin.Oncol.* 2007;25:3259-3265.
51. Frazier RC, Kestin LL, Kini V, Martinez AA, Chen PY, Baglan KL et al. Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Am.J.Clin. Oncol.* 2001;24:26-32.
52. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 2002;94:1143-50.
53. van de Vijver MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast: histological classification and genetic alterations. *Recent Results Cancer Res.* 1998;152:123-34.
54. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer.* 2005;103:2481-4.
55. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102.
56. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van H, I, Julien JP et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381-7.
57. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000.
58. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer.* 1999;86:429-38.
59. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J.Clin.Oncol.* 1996;14:754-63.
60. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet.* 1995;345:1154-7.
61. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am.J.Surg.* 2003;186:337-43.
62. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, Eberlein TJ, Love SM, Mayzel K et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer.* 1996;77:1094-100.
63. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int. J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989;17:719-25.
64. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol. Phys.* 1990;19:833-42.
65. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1990;18:87-93.
66. Gage I, Recht A, Gelman R, Nixon AJ, Silver B, Bornstein BA et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995;33:245-51.
67. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int.J.Radiat. Oncol.Biol.Phys.* 1999;43:25-38.

68. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000;48:1281-9.
69. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer.* 2002;95:2059-67.
70. Sarin R. Partial-breast treatment for early breast cancer: emergence of a new paradigm. *Nat.Clin.Pract.Oncol.* 2005;2:40-7.
71. Arthur DW, Vicini FA, Kuske RR, Wazer DE, Nag S. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy.* 2003;2:124-30.
72. The American Society of Breast Surgeons: consensus statement for Accelerated Partial Breast Irradiation. (Online April 30, 2003). internet. 26-12-2006.
73. Ott OJ, Hildebrandt G, Potter R, Hammer J, Lotter M, Resch A et al. Accelerated partial breast irradiation with multi-catheter brachytherapy: Local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German-Austrian multi-centre trial. *Radiother.Oncol.* 2007;82:281-6.
74. Vicini FA, Antonucci JV, Wallace M, Gilbert S, Goldstein NS, Kestin L et al. Long-term efficacy and patterns of failure after accelerated partial breast irradiation: a molecular assay-based clonality evaluation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2007;68:341-346.
75. Polgar C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. *Semin.Radiat.Oncol.* 2005;15:116-22.
76. Kuske RR, Winter K, Arthur DW, Bolton J, Rabinovitch R, White J et al. Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: toxicity analysis of RTOG 95-17. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2006;65:45-51.
77. King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiang XZ. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer. *Am.J.Surg.* 2000;180:299-304.
78. Polgar C, Major T, Fodor J, Nemeth G, Orosz Z, Sulyok Z et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2004;60:1173-81.
79. Vicini FA, Beitsch PD, Quiet CA, Keleher A, Garcia D, Snider HC et al. First analysis of patient demographics, technical reproducibility, cosmesis, and early toxicity: results of the American Society of Breast Surgeons Mammosite® breast brachytherapy trial. *Cancer.* 2005;104:1138-48.
80. Chen PY, Vicini FA, Benitez P, Kestin LL, Wallace M, Mitchell C et al. Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation: a method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early-stage breast carcinoma. *Cancer.* 2006;106:991-9.
81. Gurdalli S., Kuske R, Quiet CA. Dosimetric characteristics of SAVI: A new single-entry multicatheter breast brachytherapy device. *Brachytherapy* 2007;6(2):97.
82. Merrick HW, III, Battle JA, Padgett BJ, Dobelbower RR, Jr. IORT for early breast cancer: a report on long-term results. *Front Radiat. Ther.Oncol.* 1997;31:126-30.
83. Formenti SC, Rosenstein B, Skinner KA, Jozsef G. T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients-pilot feasibility study. *Radiology.* 2002;222:171-8.
84. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, Frazier RC, Fayad J, Kestin LL et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2003;55:302-11.
85. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:2817-26.
86. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2002;347:1999-2009.
87. Mamounas E, Tang G, Bryant J, and et al. Association Between the 21- Single Recurrence Score Assay (RS) and risk of locoregional failure in node-negative, ER-Positive Breast Cancer: Results From the NSABP B-14 and NSABP B-20. Paper presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium 28th Annual Meeting, Abstract #29. San Antonio Breast Cancer Symposium 28th Annual Meeting. 2005.

Alumni Navarrens  
Universidad de Navarra

*“En la Alumni nos falta algo... nos faltas TÚ”*

Hazte miembro-Alumni

Edificio Central. 31080 Pamplona. España. Tel. 948 425 600. Fax. 948 425 619. [alumni@unav.es](mailto:alumni@unav.es). [www.unav.es/alumni](http://www.unav.es/alumni)