

6. Irradiación parcial en cáncer de mama

PARTIAL IRRADIATION IN BREAST CANCER

Nuria Azahara Linares Mesa

Especialista en Oncología Radioterápica en el Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Maria Domínguez Rodríguez

Especialista en Oncología Radioterápica en Hospital Juan Ramón Jiménez Huelva.

Maria José Fernández Cordero

Especialista en Oncología Radioterápica en Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

RESUMEN

¿Es la irradiación parcial acelerada de la mama (APBI) una opción de tratamiento en el cáncer de mama? Se ha comprobado, que el 85% de las recidivas locales aparecen alrededor del lecho de la tumorectomía, por tanto, es posible, que no sea necesaria la irradiación de toda la mama. Además, reduce el número de sesiones que tiene que venir el paciente al hospital, mejorando con ello su calidad de vida. La ASTRO y el Grupo GEC-ESTRO, en base a la evidencia científica disponible que presentamos en este documento, han considerado que, en una población bien seleccionada de pacientes, se puede proponer la APBI adyuvante.

Palabras clave: Irradiación parcial, cáncer mama, radioterapia, braquiterapia, recomendaciones.

ABSTRACT

Is accelerated partial breast irradiation (APBI) a treatment option in breast cancer? It has been found that 85% of local recurrences occur around the tumorectomy bed, so it is possible that irradiation of the entire breast is not necessary. In addition, it reduces the number of sessions the patient has to come to the hospital, thereby improving their quality of life. The ASTRO and the GEC-ESTRO Group, based on the available scientific evidence presented in this document, have considered that adjuvant ABS may be proposed in a well-selected patient population.

Keywords: Partial irradiation, breast cancer, radiation therapy, brachytherapy, recommendations.

1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres, y el segundo más frecuente en ambos se-

xos, con una estimación de 2.08 millones de casos nuevos por año. Cincuenta mil casos en mujeres y 400 en hombres se registran cada año solo en el Reino Unido. Hay 626.679 muertes al año por cáncer de mama en todo el mundo, lo que la convierte en la causa más común de muerte por cáncer en mujeres tanto en los países desarrollados como los que están en vías de desarrollo. En España el número de casos nuevos fue de 32.825 en ambos sexos en 2018, siendo el número de fallecidos por cáncer de mama en España de 6421. (Imágenes 1-6)^{1,2}.

Aunque menos frecuente, el cáncer de mama también afecta a los hombres. Se estima que cerca de un 1% de todos los cánceres de mama son diagnosticados en hombres y, a pesar de la ausencia de grandes series de pacientes, el tratamiento y evolución de los mismos son similares a los cánceres diagnosticados en mujeres.

La mayoría de cánceres de mama se diagnostican en mujeres después de la menopausia, estando limitada su afecta-

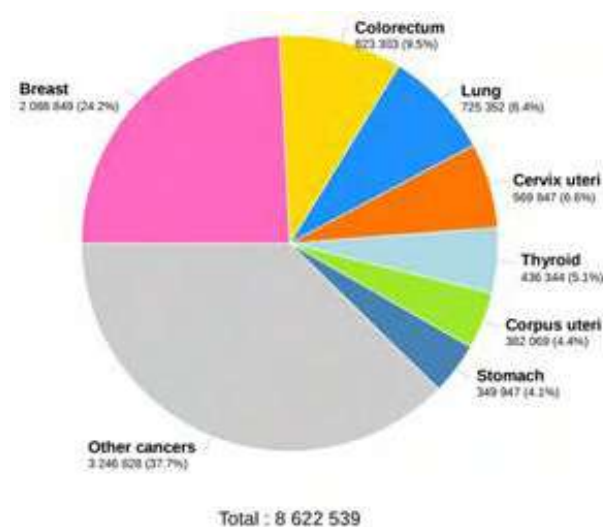


Imagen 1. Número estimado de casos nuevos en 2018, en todo el mundo, todos los cánceres, en mujeres, todas las edades. Cáncer de mama en rosa².

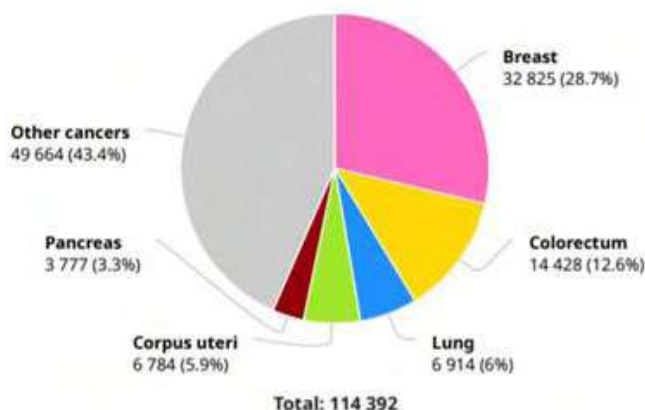


Imagen 2. Número estimado de casos nuevos en 2018, en España, todos los cánceres, en mujeres, todas las edades. Cáncer de mama en rosa².

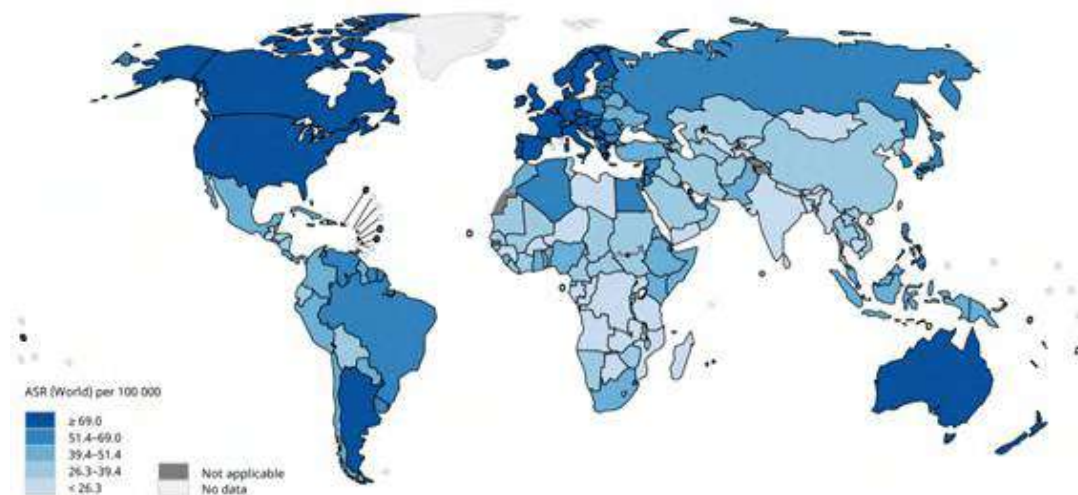


Imagen 3. Globocan 2019. Incidencia estandarizada por edad en el mundo en 2018 de cáncer de mama en mujeres y todas las edades².

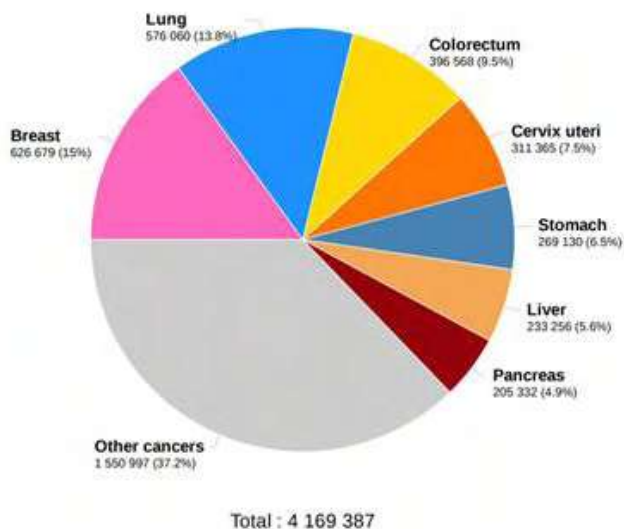


Imagen 4. Número estimado de fallecimientos en 2018, en todo el mundo, todos los cánceres, en mujeres, todas las edades. Cáncer de mama en rosa².

ción en ese momento a la mama y/o las áreas ganglionares locorregionales en más del 90% de los casos. Menos de un

5% de cánceres de mama debutan con afectación metastásica de inicio.

Aunque la OMS reconoce la existencia de más de 100 variantes de cáncer de mama, de manera global pueden agruparse en carcinomas in situ, que representan el 20-25% del total de nuevos diagnósticos, y carcinomas infiltrantes, que representan el 80% restante, correspondiendo la mayoría de ellos a carcinomas ductales infiltrantes.

Se conocen múltiples factores involucrados, en mayor o menor medida, en el desarrollo de un cáncer de mama. La mayoría de factores de riesgo para el cáncer de mama sobre los que podemos actuar provienen de una exposición mantenida a concentraciones altas de estrógenos. Otros factores de riesgo son la menarquia precoz o la menopausia tardía, la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia o con la obesidad. Evitar el sobrepeso y la obesidad manteniendo una dieta equilibrada y saludable, restringiendo el consumo excesivo de grasas o alcohol y hacer ejercicio de manera regular, sobre todo después de la menopausia, o evitar en lo posible la administración de tratamientos hormonales son actitudes que podrían contribuir a disminuir el riesgo de desarrollar un cáncer de mama³.

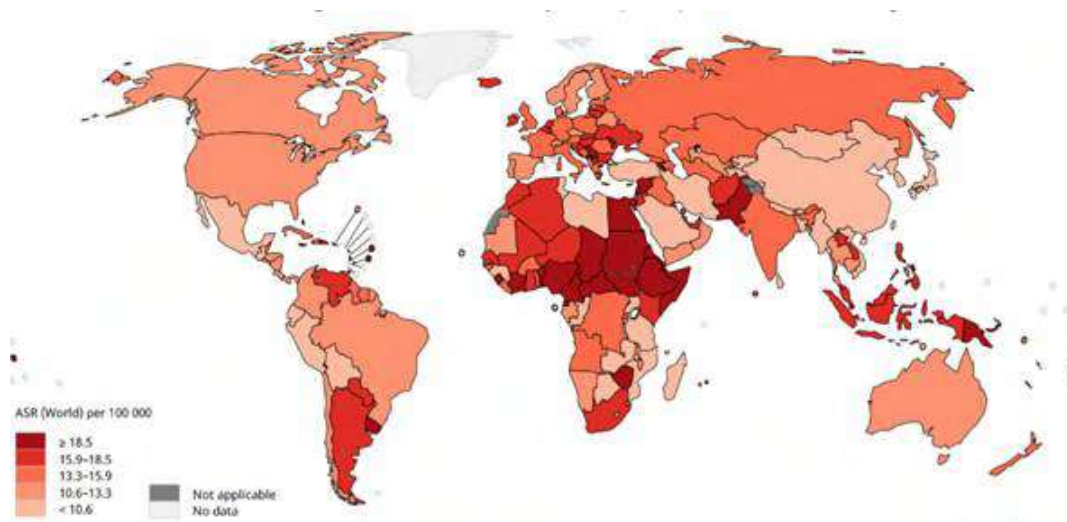


Imagen 5. Globocan 2019. Mortalidad estandarizada por edad en el mundo en 2018 de cáncer de mama. En mujeres y todas las edades².

Por otro lado, el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres jóvenes. En general, menos del 7% de todos los casos de cáncer de mama ocurren en mujeres menores de 40, y aunque puede ocurrir en cualquier mujer, una serie de factores de riesgo específicos deben considerarse en mujeres jóvenes como son la presencia de antecedentes personales de cáncer de mama o algunas enfermedades de la mama no cancerosas, antecedentes familiares de cáncer de mama, especialmente de primera generación (madre, hija o hermana), historia previa de radioterapia en el área torácica así como ser portadora de mutaciones genéticas específicas (BRCA1 o BRCA2) ^{4,5}.

Debido al extenso uso de la mamografía como medio de cribado poblacional masivo, la mayoría de los cánceres de mama en España se diagnostican antes de que aparezcan signos y síntomas evidentes del mismo. Sin embargo, no todos los cánceres de mama se encuentran a través de la mamografía.

El primer signo de sospecha ante el cáncer de mama debe venir siempre de la exploración física y de la detección de cambios y lesiones de nueva aparición que puedan orientar al diagnóstico. Sin embargo, las señales que nos puedan hacer pensar en cáncer de mama no son los mismos para todas las mujeres. Los signos más comunes que deben alertar ante la presencia de un cáncer son:

- Nuevo hallazgo de tumoraciones en mama o axila, hallazgo más frecuente en la actualidad.
- Áreas en la mama de inflamación, enrojecimiento o aumento de la temperatura.
- Cambios en la forma y/o aspecto de la mama.
- Áreas de retracción de la piel en la mama.
- Retracción e inversión del pezón
- Picor, erupciones o incluso heridas en la piel del pezón o las areolas
- Secreción por el pezón
- Dolor persistente en la mama

En la mayoría de los casos, estos cambios no son debidos a la presencia de un cáncer, pero hemos de estar alertar y descartarlo.

La exploración física, tanto por parte del médico como de la paciente (autoexploración), aunque depende del entrenamiento, tiene una sensibilidad del 40-69% y una especificidad del 88-99%. Destacar que esta baja sensibilidad hace que la autoexploración haya demostrado un abundante número de falsos positivos que conllevan estudios diagnósticos complementarios innecesarios, así como estrés en las pacientes.

Existen diferentes clasificaciones del cáncer de mama dependiendo de los criterios empleados para ello: clasificación clínica, basada en los criterios TNM, clasificación anatómopatológica, basada en el tipo de célula y su disposición arquitectural, y clasificación molecular, basada en las características propias e inherentes a cada tumor.

Respecto a la clasificación clínica basada en los criterios TNM en 2017 se publicó la 8ª edición de la AJCC ⁶ (Imagen 7).

Los cambios principales en relación a la clasificación T (Imagen 6 y tabla 1) fueron:

- El carcinoma lobulillar in situ ya no se trata como un carcinoma, siendo considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en esa mama y en la contralateral.
- Por lo tanto, ya no queda incluido en la categoría Tis. Aunque hay autores que recomienda un tratamiento similar al del carcinoma ductal in situ, no se encuentra suficiente evidencia científica para establecer unas recomendaciones claras de tratamiento y clasificarlo como pTis.
- Se miden el foco invasivo de mayor tamaño, contando áreas de
- fibrosis, si es posible de forma microscópica. No cuenta el carcinoma ductal in situ.
- Los pequeños focos satélites no deben de sumarse. No aportan volumen.
- Si hay múltiples focos de invasión se informa el número de focos, sus medidas y el de mayor tamaño es el que da pT. No se suman. Distancia entre focos > 5 mm y presencia de carcinoma ductal in situ o no asociado.
- Si son tumores bilaterales: estadio independiente.
- Todos los tumores que midan entre 1,1 y 1,4 mm, se redondean hasta 2 mm para evitar clasificar tumores que miden entre 1,1 y 1,4 mm como microinfiltrantes.
- Carcinoma microinfiltrante mide 1.0 mm o menos (pT-1mi)
- Si mide > 1 mm se clasificaría comp pT1a.
- En tumores pequeños, puede que la mayor parte de la lesión se haya ido con la biopsia (BAV). Medir sólo el foco residual podría resultar en infraestimación de la T. Se debe intentar correlacionar macroscopia-microscopia y pruebas de imagen para dar el pT más adecuado. No sumar ambos focos.
- Tumor de 16 mm en prebas de imagen BAV múltiples focos de mayor tamaño mide 4 mm. Tras la excisión el tumor residual es de 3mm. Esto lo clasificamos como pT1c y no como pT1a.
- Si no hay carcinoma inflamatorio clínico (eritema y edema de 1/3 de la piel de la mama), la presencia de trombos tumorales en los linfáticos dérmicos no es categoría pT4d.
- Sin clínica de carcinoma inflamatorio, estos tumores se categorizan en función del tamaño del tumor primario.
- cT4d, no hace falta confirmar con biopsia de piel si clínicamente lo es claro.
- cT4d, tras neoadyuvancia sigue siendo ypT4d aunque haya respuesta patológica completa.

Tabla 1. Clasificación T de 8ª edición AJCC cáncer de mama⁶.

Clasificación T	
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	No evidencia de tumor primario
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (DCIS) en el parénquima mamario subyacente.
T1	Tumor ≤20mm diámetro mayor.
T1mi	≤1mm diámetro mayor.
T1a	>1mm pero ≤5mm diámetro mayor.
T1b	>5mm pero ≤10mm diámetro mayor.
T1c	>10mm pero ≤20mm diámetro mayor.
T2	Tumor >20 mm pero ≤50 mm diámetro mayor.
T3	Tumor > 50 mm.
T4	Cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión directa de la dermis sola no califica como T4.
T4a	Extensión a la pared torácica. La invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no califica como T4.
T4b	Ulceración y/o nódulos satelitales macroscópicos ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel que no cumple con los criterios para el carcinoma inflamatorio.
T4c	T4a y T4b presentes.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

- Afectación de la piel: pT4b. Un foco satélite de la piel tiene que identificarse macroscópicamente y estar separado del tumor primario. Una extensión directa a la piel y afectación cutánea sólo microscópica sin presencia de nódulo ulceración o piel de naranja clínica no se categorizan como pT4b. Estos casos se categorizan en función de la T del tumor.

Los cambios principales en relación a la clasificación N (Imagen 7 y tabla 2) fueron:

- Nidos de tumor infiltrante en grasa axilar, sin presencia de ganglio residual se considera ganglio afecto.

- (f) Y (sn) se añade a la categoría N. (f) Indica un diagnóstico realizado por PAAF o por aguja gruesa. Se considera macrometástasis. Se aplica a la cN antes de la resección definitiva o antes del tratamiento neoadyuvante. La sospecha clínica ha sido demostrada. Por otro lado, (sn) se aplica al resultado del ganglio centinela (sentinel node). Se aplica también cuando la pN no está basada en una disección axilar (< 6 ganglios).

- Es aconsejable incluir ganglios enteros en secciones no más gruesas de 2 mm para no perder ninguna metástasis. No es necesario seriarlos ni inmunohistoquímica de rutina si no son centinelas.

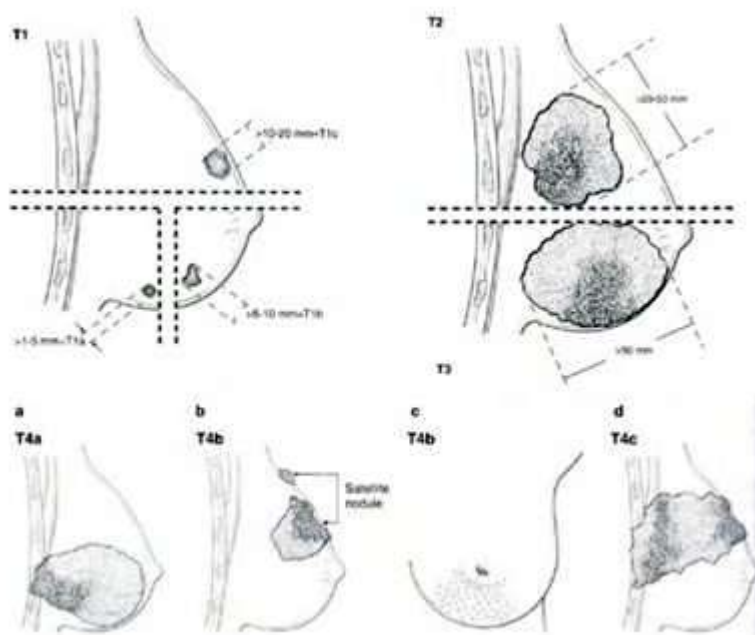


Imagen 6. Clasificación T de 8ª edición AJCC en cáncer de mama⁶.

Tabla 2. Clasificación N clínica y patológica de la 8ª edición de la AJCC en cáncer de mama⁶.

Clasificación clínica N (cN)		Clasificación patológica N (pN)		
cN0	Sin afectación ganglionar	pN0	Sin afectación ganglionar o únicamente ITC	
cN1	Metástasis ganglios ipsilaterales nivel I, II axilar	pN0(i+)	Solo ITC (grupos de células malignas no mayores a 0.2 mm) GL regionales	
cN1mi	Micrometástasis (aprox. 200 células, mayor 0.2mm, pero no más de 2mm)	pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos por PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectaron ITC	
cN2	Metástasis en GL axilares ipsilaterales nivel I, II clínicamente fijos; o en cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis de GL axilares.	pN1	Micrometástasis o 1-3 GL + y/o mamaria interna clínicamente negativo con micrometástasis o macrometástasis en BSGC.	
cN2a	Metástasis en GL axilares ipsilaterales nivel I, II fijos entre sí u a otras estructuras	pN1mi	Micrometástasis (aprox. 200 células, mayor 0.2mm, pero no más de 2mm)	
cN2b	Únicamente afecta cadena mamaria ipsilateral	pN1a	1-3 GL axilares, al menos unametástasis mayor de 2mm.	
cN3	GL infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afectación de GL axilares nivel I, II; o cadena mamaria interna ipsilateral con GL axilares nivel I, II; o GL supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso de GL mamaria interna o axilares.	pN1b	Metástasis en ganglios centinela en mamaria interna ipsilateral, excluyendo ITC	
cN3a	GL infraclaviculares ipsilaterales (nivel III)	pN1c	pN1a y pN1b juntos.	
cN3b	Mamaria interna ipsilateral con GL axilares nivel I, II	pN2	4-9 GL axilares; o mamaria interna ipsilateral positiva mediante imágenes en ausencia de metástasis en GL axilares	
cN3c	GL supraclaviculares ipsilaterales	pN2a	4-9 GL axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm).	
Clasificación M		pN2b	GL mamarios internos clínicamente detectados con o sin confirmación microscópica; con ganglios axilares patológicamente negativo	
M0	No metástasis a distancia	pN3	≥10 GL axilares; o en GL infraclaviculares (nivel III); o mamaria interna ipsilateral positiva. GL mamaria interna mediante imágenes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos en nivel I, II; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y micrometástasis o macrometástasis mediante biopsia de GL centinela en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente negativos; o en GL supraclaviculares ipsilaterales	
M1	Metástasis a distancia		pN3a	≥10 GL axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm); o GL infraclavicular (Nivel III)
			pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios mamarios internos positivos por imagen); o pN2a en presencia de pN1b
		pN3c	GL supraclaviculares ipsilaterales +.	

- Para valorar la afectación neoplásica se cuenta el foco continuo de mayor tamaño, no el área total de la afectación.
- ITC no cuentan como ganglio positivo. Micrometástasis sí.

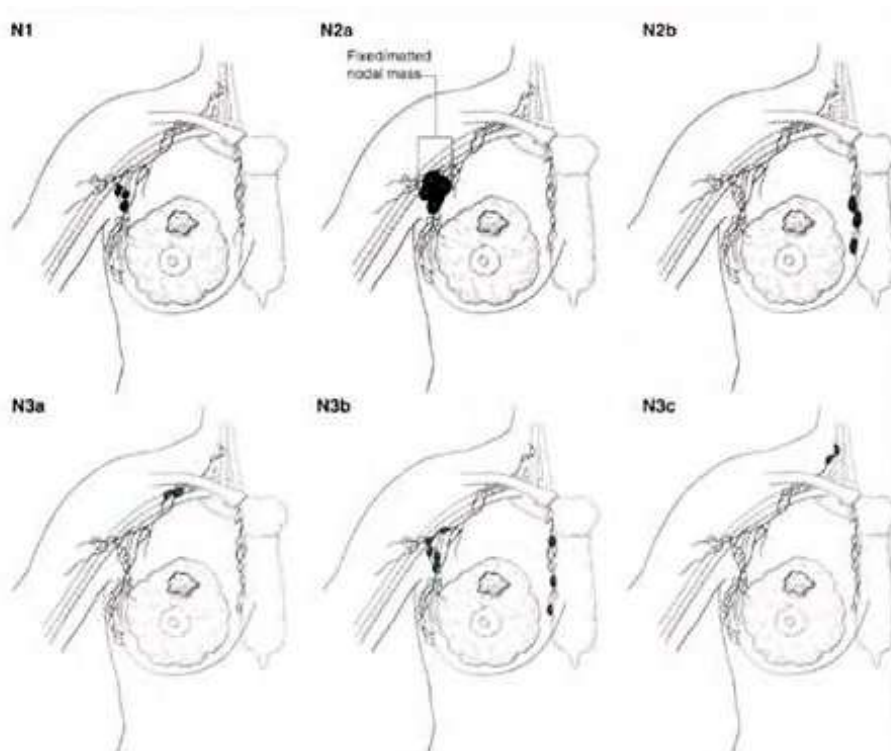
**Imagen 7.** Clasificación N de la 8ª edición de la AJCC en cáncer de mama.⁶

Tabla 3. Clasificación general por estadíos de la 8ª edición AJCC según la T, N y M⁶.

T	N	M	Estadío
T0	NI	M0	IIA
T1	NI	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	NI	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	NI	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Desde el año 2001 es posible identificar diferentes subtipos moleculares en el cáncer de mama en función de la activación y/o inactivación de distintos genes, lo que ha permitido establecer diferentes grupos con un perfil pronóstico independiente. Gracias a ello, se identificaron 4 grandes grupos. Por orden de frecuencias, en primer lugar, el subtipo luminal A (receptores de estrógenos (RE) + y/o receptores de progesterona (RP) + y HER2 negativo), Luminal B (RE + y/o RP + (generalmente débilmente + o -), HER2 negativo), HER2 (RE y RP negativos, HER 2 +) y Basal (triple negativo).

Destacar, que con la 8ª edición de la AJCC existe una clasificación pronóstica que tiene en cuenta el clásico TNM, junto con los marcadores moleculares (HER2, RE y RP) (Anexo 1).

La mamografía es la prueba de elección para el diagnóstico, tiene una sensibilidad del 71-96% y una especificidad del 94-97%. La ecografía suele emplearse en conjunto con la mamografía para el diagnóstico diferencial de lesiones sospechosas, así como para guiar la toma de biopsias tanto en la mama como en la axila, además es la técnica de elección para valorar posible afectación axilar al diagnóstico.

En las últimas décadas, la supervivencia por cáncer de mama ha experimentado un crecimiento constante hasta cifras cercanas, actualmente, al 85% de todos los nuevos casos diagnosticados. Entre los motivos de esta mejora se han invocado tanto las campañas de cribado poblacional masivo como las mejoras continuas en los tratamientos.

El tratamiento del cáncer de mama empezó siendo muy agresivo, una cirugía máxima, una quimioterapia ablativa y una irradiación de todos los volúmenes, es decir se aplicaba el máximo tratamiento tolerable. Desde hace unos años se está intentando desescalar siguiendo el mínimo tratamiento eficaz.

El cáncer de mama representa entre el 25-30% de la carga anual de trabajo de un servicio de Oncología Radioterápica. Es fundamental para el oncólogo radioterápico conocer todas las opciones y alternativas que ofrece la radioterapia para el tratamiento de los diferentes estadios del cáncer de

mama, ya que la radioterapia es un pilar básico del tratamiento del cáncer de mama.

Aproximadamente ocho de cada diez pacientes con este tipo de tumor se tratan en algún momento con radiaciones ionizantes.

Las indicaciones de radioterapia mamaria se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Tras cirugía conservadora, se debe irradiar la mama y/o el lecho tumoral. No existe ningún grupo de pacientes que no beneficie de la irradiación tras cirugía conservadora.
- Tras mastectomía en tumores T4 y con ganglios positivos⁷.
- Tras linfadenectomía en los casos de afectación de 4 o más ganglios: se deben irradiar los niveles supraclavicular y axilar III ipsilaterales, habiendo dudas en el caso de 1-3 ganglios positivos.

La radioterapia mamaria después de la cirugía conservadora de la mama está claramente establecida^{8,9}, habiendo demostrado reducir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama a la mitad y la mortalidad relacionada con el cáncer de mama en una sexta parte en pacientes con cáncer de mama temprano. evitando así la mastectomía posterior.

Clásicamente el cáncer de mama se trataba con el denominado fraccionamiento convencional, en 25 sesiones (50Gy/2Gy). Posteriormente, con el desarrollo de las nuevas técnicas, con el ensayo START A¹⁰ se estableció el hipofraccionamiento moderado como fraccionamiento estándar. Con todo ello, se consiguió reducir el número de sesiones a 15 (40Gy/2.67Gy), con la misma eficacia y sin aumentar la toxicidad, haciendo ir menos días al tratamiento a los pacientes, y con ello mejorando su calidad de vida. El hipofraccionamiento moderado es útil tanto para la irradiación de la mama en el carcinoma infiltrante como intraductal, para la irradiación de la pared torácica y para la irradiación de las áreas ganglionares incluso tras una reconstrucción.

Siguiendo con la idea de disminuir la agresividad de los tratamientos aparece el concepto de irradiación parcial de la mama. El fundamento para investigarlo se basa en informes internacionales de reducciones en la incidencia de recaídas locales y el reconocimiento de que la mayoría de las recaídas locales ipsilaterales ocurren cerca del lecho tumoral^{11,12}, por tanto, es posible que no sea necesaria la irradiación de toda la mama.

2. OBJETIVOS

- Revisión de la literatura de la irradiación parcial de la mama.
- Establecer si existen diferencias en eficacia y toxicidad entre la irradiación completa de la mama frente a la irradiación parcial.
- Establecer el subgrupo de pacientes que podría beneficiarse de este tipo de irradiación.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda de los estudios prospectivos comparativos entre la irradiación completa de la mama frente a la irradiación parcial, intentando responder a la pregunta en formato PICO: ¿En qué subgrupo de pacientes la irradiación parcial de la mama es al menos no inferior a la irradiación total en términos de eficacia y toxicidad? Se han excluido todos los estudios que no fueran ensayos fase III.

4. DESARROLLO

Como ya se ha mencionado, la irradiación total de la mama después de la tumorectomía reduce el riesgo de recurrencia local, evitando así la mastectomía posterior. Es un componente clave del tratamiento conservador de mama. La irradiación total de la mama generalmente se administra en fracciones diarias durante 3-6 semanas.

Las pautas actuales de tratamiento, discuten la irradiación parcial de mama acelerada (por sus siglas en inglés APBI), en pacientes seleccionados con bajo riesgo de recurrencia debido a la edad, tamaño pequeño, y estadio temprano.

Un desafío en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama temprano es reducir la morbilidad de la radioterapia sin comprometer su capacidad para curar el cáncer. Como ya se ha mencionado, el fundamento para investigar la radioterapia parcial de mama se basa en que según la evidencia disponible la mayoría de las recaídas locales ipsilaterales ocurren cerca de la región del lecho tumoral^{11,12}.

Con la APBI, la radiación se administra durante una semana o menos a la cavidad quirúrgica con un margen de tejido normal. Fue introducido para proporcionar tratamiento de una forma más corta y cómoda para el paciente.

Existen diferentes modalidades de tratamiento mediante las que se puede realizar la APBI. Por un lado, mediante radioterapia externa, la técnica con radioterapia tridimensional (3D) es un enfoque atractivo, ya que no es invasivo y utiliza técnicas estándar para la radioterapia de haz externo que están ampliamente disponibles en todos los centros, aunque también hay estudios en los que se utiliza radioterapia de intensidad modulada (IMRT), una forma más avanzada y de mayor precisión de radioterapia externa. Por otro lado, se puede realizar mediante braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) mediante la utilización de catéteres. Por último, un tercer método de APBI es la radioterapia intraoperatoria, mediante la utilización de dispositivos especiales capaces de administrar la radioterapia en una sola sesión.

4.1. Irradiación parcial con radioterapia externa

Los rápidos avances tecnológicos en radioterapia combinados con la localización precisa del lecho tumoral mediante clips quirúrgicos de titanio, permiten una correspondencia más precisa de la intensidad de la dosis mediante radioterapia externa. Ahora se puede lograr una coincidencia exacta usando un acelerador lineal. Se predice que este enfoque tendrá menos efectos adversos crónicos que la radioterapia de mama completa, dada la menor exposición de los órganos de riesgo, incluido el tejido mamario, la pared torá-

cica, el pulmón y el corazón, sin pérdida del control local tumoral. Actualmente, se está haciendo un seguimiento de miles de pacientes en estudios aleatorizados, pero se dispone de datos a largo plazo (5 años o más) para pocos pacientes.

En 2013 se publicó el primer ensayo fase III cuyo objetivo fue determinar si la irradiación parcial acelerada de la mama usando radioterapia externa 3D no era inferior a la irradiación total de la mama tras una cirugía conservadora de mama. Es el denominado **ensayo RAPID**, que posteriormente realizó una nueva publicación en 2015^{13,14}.

Este ensayo que entre febrero de 2006 y julio de 2011 incluyó a 2135 pacientes de bajo riesgo definidas como:

- Mayores de 40 años. Edad mediana 61 años.
- Carcinoma ductal infiltrante (82%) o in situ (18%).
- Ganglios linfáticos regionales negativos (N0).
- Estadaje T < 3 cm, siendo mayores de 1.5 cm el 39%.
- En su mayoría los receptores de estrógenos (RE) fueron positivos (+). RE negativos (-) tan solo fue del 8%.
- En su mayoría G1-2. Tan solo 17% fue G3.
- Mayoría invasión linfovascular (IVL) negativa. Fue positiva en tan solo el 6% de los pacientes.

Estos pacientes tras cirugía conservadora fueron aleatorizados a recibir radioterapia a toda la mama (1065 pacientes) mediante un fraccionamiento de 42.5Gy a 2.66Gy por sesión (16 sesiones) o 50Gy a 2Gy por sesión (25 sesiones), añadiendo si era preciso una sobreimpresión (boost) de 10Gy en 5 o 10 sesiones; frente a recibir irradiación parcial acelerada de la mama (APBI), con un fraccionamiento de 38.5Gy a 3.85Gy por sesión, haciendo un total de 10 sesiones, 2 sesiones al día.

En el brazo de APBI, el volumen diana fue el lecho tumoral contorneado por TC, incluidos los clips quirúrgicos más un margen de 1 cm dentro del tejido mamario. Posteriormente se definió como PTV (Planning Treatment Volume) realizando un nuevo margen de 1 cm.

La quimioterapia, si se usó, se completó antes de la RT.

El objetivo primario de estudio fue la recaída local y los secundarios fueron la estética y toxicidad.

Tras una mediana de seguimiento de 36 meses (3 años) hubo muy pocos eventos de recaída local para poder realizar un análisis de eficacia.

Con respecto a la cosmesis (Tabla 4), la cosmesis desfavorable a los 3 años se incrementó entre los tratados con APBI en comparación con los tratados la mama completa, tanto en la evaluada por enfermeras capacitadas (29% vs 16.5%; P < 0.001), la evaluada por los propios pacientes (25.8% vs 18.1%; P = 0.0022), como la evaluada por médicos que revisan fotografías digitales (35.1% vs 16.6%; P < 0.001).

Las toxicidades grado 3 (G3) fueron infrecuentes en ambos grupos de tratamiento (1,4% vs 0%), pero las toxicidades

Tabla 4. Proporción de pacientes con cosmesis desfavorable en ensayo RAPID¹³.

Time	WBI		APBI		APBI – WBI Difference (%)	95% CI	P
	No.	%	No.	%			
Table 2. Proportions of Patients With Adverse Cosmesis on Global Assessment* Reported by Nurses, Patients, and Physician Photograph Assessment Panels							
Nurses							
Baseline (n = 2,055)	173 of 1,020	17.0	196 of 1,035	18.9	1.9	-1.4 to 5.3	.25
3 years (n = 1,108)	89 of 539	16.5	165 of 569	29.0	12.5	7.6 to 17.3	<.001
5 years (n = 335)	22 of 164	13.4	56 of 171	32.8	19.4	10.4 to 27.9	<.001
Patients							
Baseline (n = 2,055)	222 of 1,027	21.6	245 of 1,028	23.8	2.2	-1.4 to 5.8	.25
3 years (n = 1,100)	97 of 535	18.1	146 of 565	25.8	7.7	2.8 to 12.5	.0022
5 years (n = 328)	34 of 158	21.5	55 of 170	32.4	10.9	1.2 to 20.1	.034
Physician panels							
3 years (n = 766)	61 of 367	16.6	140 of 399	35.1	18.5	12.3 to 24.4	<.001

Abbreviations: APBI, accelerated partial-breast irradiation; WBI, whole-breast irradiation.
*Global adverse cosmesis was score of fair or poor using European Organisation for Research and Treatment of Cancer Cosmetic Rating System.

de grado 1 y 2 aumentaron entre los que recibieron APBI en comparación con irradiación completa mamaria (p <0,001).

Algunas de las razones por la que los autores justifican este aumento de toxicidad fueron, por un lado, que el enfoque 3D no hubiera sido lo suficientemente conformado. Que, aunque el volumen de mama que recibió el 95% de la dosis prescrita se limitó a < 35%, podría ser un volumen demasiado grande en algunas mamas. Por otro lado, la dosis seleccionada de 38.5 Gy en 10 fracciones puede haber sido demasiado alta. Los modelos radiobiológicos y los datos clínicos de los ensayos de hipofraccionamiento indican que la apariencia mamaria es sensible a tamaños de fracciones grandes a menos que se compensen con reducciones adecuadas en la dosis total^{10, 15, 16}.

Por último, concluyen que el intervalo entre fracciones de 6 horas puede no haber sido adecuado para la reparación tejidos normales a pesar de la reducción en el volumen irradiado.

En la publicación de 2015¹⁴, establecen que, para todos los sujetos, los factores asociados con la cosmesis adversa a los 3 años fueron la edad avanzada, la ubicación del tumor central o en cuadrantes internos, la infección mamaria, el tabaquismo, el volumen del seroma, el volumen mamario y el uso de APBI.

El ensayo Rapid ha publicado recientemente como abstract sus resultados a largo plazo¹⁷, tras una mediana de seguimiento de 8.6 años, para los pacientes con APBI, las tasas acumuladas de recaída local a 5 y 8 años fueron de 2.3% y 3.0%, respectivamente. Los datos correspondientes para los pacientes con irradiación completa de la mama fueron 1.7% y 2.8%, con una Hazard Ratio (HR) de 1.27, 90%IC, 0.84 a 1.9, por lo que APBI no fue inferior para prevenir la recurrencia local.

Con respecto a la toxicidad aguda, la radiodermatitis y la hinchazón de las mamas fueron menores en pacientes tratados con APBI en comparación con radioterapia mamaria completa (≥ Grado 2, 28% frente a 45%, p <0,001). Sin embargo, la toxicidad tardía (más de 3 meses), por ejemplo, induración mamaria y telangiectasias fue mayor en pacientes tratadas con APBI (≥ Grado 2, 32% vs 13%, p <0.001 y Grado 3, 4.5% vs 1.0%, p <0.001).

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) tiene la ventaja teórica de un mayor aumento de la conformación de la dosis en comparación con las técnicas tridimensionales, con una mayor preservación del tejido sano, con esta idea se publicó en 2015 el **ensayo Florencia**¹⁸.

Es un ensayo fase III cuyo objetivo fue objetivo comparar la recurrencia local y la supervivencia de APBI utilizando la técnica de IMRT después de la cirugía conservadora de la mama a la irradiación convencional de la mama completa en pacientes de bajo riesgo.

Las características de los pacientes incluidos definidos como bajo riesgo fueron:

- >40 años.
- Cualquier histología, aunque la mayoría fueron carcinoma ductal infiltrante, siendo de un 58.8% en el grupo de irradiación completa de la mama y 56.2% en el grupo de APBI.
- Cualquier grado. G3 12.7%.
- T ≤ 2.5cm. Mayoría <2cm.
- N0 o N1 (1-3 ganglios +). N1 tan solo se incluyó un 7% de pacientes.
- IVL + del 11%. Her 2 -.
- RE + 95%. No triple negativo.

Un total de 520 pacientes fueron aleatorizados a recibir radioterapia sobre la mama completa (260 pacientes) frente a radioterapia parcial acelerada de la mama (260 pacientes) mediante IMRT.

En fraccionamiento del brazo control (radioterapia sobre toda la mama) fue en 25 sesiones (50Gy/2Gy por sesión), seguidas de un boost de hasta 10Gy a 2Gy por sesión, 5 sesiones más.

En el brazo de la APBI, se prescribió una dosis total de 30Gy en 5 fracciones de 6Gy en dos semanas, es decir no días consecutivos. El CTV se contorneó dando un margen de 1 cm a los clips quirúrgicos, posteriormente se dio nuevamente un margen de 1 cm para establecer el PTV. El PTV se

permitió extender 4 mm en el pulmón ipsilateral y se limitó a 3 mm por debajo de la piel.

El objetivo primario fue la recaída local.

Tras una mediana de seguimiento de 5 años, la tasa de recaída local fue del 1,5% (tres casos) en el grupo APBI, (IC 95% 0.1-3), así como en el grupo de radioterapia mamaria completa (IC del 95%: 0-2.8). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos (prueba de log rank $p = 0,86$). Identificamos siete muertes en el grupo de la radioterapia completa de mama y de una en el grupo APBI ($p = 0.057$).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global a 5 años que fue del 96,6% para el grupo de radioterapia completa mamaria y del 99,4% para el grupo APBI.

Respecto a la toxicidad aguda (tabla 5), el grupo APBI mostró menor toxicidad de cualquier grado ($p = 0,0001$), al igual que toxicidad $\geq G2$ ($p = 0,0001$). No se observó toxicidad G3 en el grupo APBI. El evento observado con mayor frecuencia fue eritema en ambos brazos (cualquier grado, 19.9% en APBI y 66.5% en el brazo radioterapia mamaria completa).

En cuanto a los efectos secundarios tardíos (tabla 5), solo dos casos (0,8%) experimentaron toxicidad G2, ambos en el grupo de la radioterapia completa de mama (fibrosis cutánea). No se observó toxicidad $\geq G2$ en el grupo APBI. La fibrosis de la piel de cualquier grado fue del 4,5% en el brazo de APBI y del 11,2% en el brazo de radioterapia completa mamaria).

Posteriormente, en 2017 publicaron sus resultados en calidad de vida¹⁹. En general, 205 pacientes (105 APBI y 100 de irradiación completa mamaria) completaron todos los cues-

tionarios y, por lo tanto, se incluyeron en el análisis de calidad de vida. Se pidió a los pacientes que completaran los cuestionarios QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y los cuestionarios BR23 al principio, al final y tras 2 años de la irradiación.

No surgieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos en las puntuaciones del QLQ-C30 y BR23 previo al inicio de tratamiento. Tras la finalización del tratamiento, el estado de salud global y la mayoría de las puntuaciones de las escalas funcionales y de síntomas de QLQ-C30 mostraron diferencias significativas a favor del brazo de APBI ($p=0.0001$). Con respecto a las escalas funcionales y de síntomas BR23, la percepción de la imagen corporal, y los síntomas sobre la mama y los brazos fueron significativamente mejores en el grupo APBI. Por otro lado, a los dos años tras la finalización de la radioterapia también se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo de la APBI en la mayoría de las escalas QLQ-C30 y BR-23.

Por lo tanto, obtuvieron mejores resultados en calidad de vida en el grupo de la irradiación parcial acelerada de la mama, frente a la radioterapia mamaria completa.

En 2017 se publicó el ensayo **IMPORT LOW**²⁰. Es un ensayo fase III que ente mayo de 2007 y octubre de 2010 aleatorizó a 2018 pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo, intervenidos mediante cirugía conservadora, a recibir radioterapia sobre la mama completa con un fraccionamiento de 40Gy a 2.67Gy por sesión en 15 fracciones (674 pacientes), siendo éste el grupo control, un segundo brazo de radioterapia sobre la mama completa a 36Gy/2.4Gy por sesión, 15 sesiones (673 pacientes), y un tercer brazo de

Tabla 5. Toxicidad aguda y tardía y cosmesis en el ensayo Florencia¹⁸.

	Whole breast (n = 260)		Partial breast (n = 246)		Overall p value*
	N	%	N	%	
<i>Acute skin toxicity</i>					
None	87	33.5	197	80.1	0.0001
Yes, any Grade	173	66.5	49	19.9	
None	87	33.5	197	80.1	0.0001
Grade 1	75	28.8	44	17.9	
Grade 2	81	31.2	5	2.0	
Grade 3	17	6.5	0	0	
Grade 4	0	0	0	0	
Grade 0-1	162	62.3	241	98.0	
Grade ≥ 2	98	37.7	5	2.0	
<i>Late skin toxicity</i>					
None	231	88.8	235	95.5	0.004
Yes, any Grade	29	11.2	11	4.5	
None	231	88.8	235	95.5	0.015
Grade 1	27	10.4	11	4.5	
Grade 2	2	0.8	0	0	
Grade 3	0	0	0	0	
Grade 4	0	0	0	0	
Grade 0-1	258	99.2	246	100.0	
Grade ≥ 2	2	0.8	0	0	0.26
<i>Physician-rated cosmesis</i>					
Excellent	233	89.6	234	95.1	0.045
Good	25	9.6	12	4.9	
Fair	2	0.8	0	0	
Poor	0	0	0	0	

Bold values reached the statistical significance p -value < 0.05 .

* p -Value from Chi-square test.



Imagen 8. Contorneo TC de simulación en el grupo de irradiación parcial. CTV: clips, mínimo 15mm. PTV: 10 mm. 5mm por debajo de la piel²⁰.

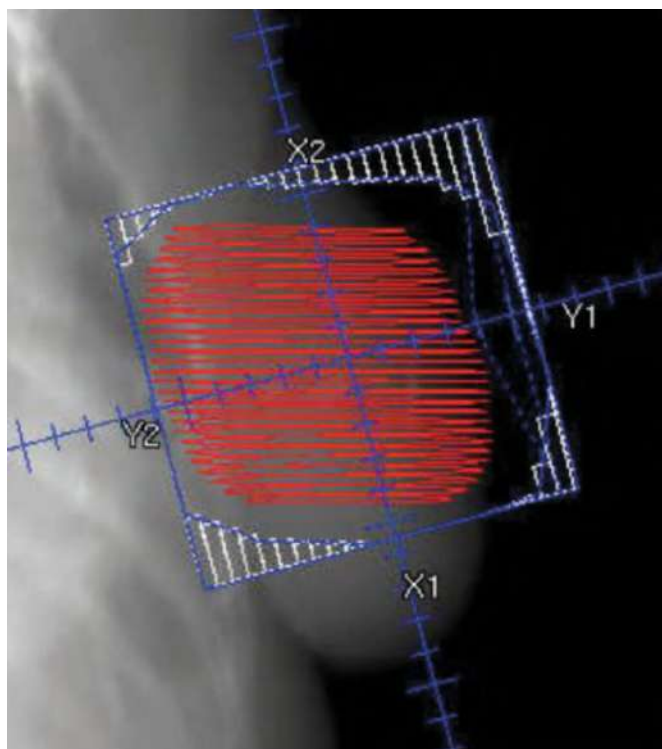


Imagen 9. Técnica de radioterapia en el grupo de irradiación parcial de la mama²⁰.

irradiación parcial de la mama no acelerada, con un fraccionamiento de 40Gy a 2.67Gy por sesión en 15 fracciones.

Las características de los pacientes fueron:

- Edad de entre 57-67 años.
- T >2cm.
- G1-2 principalmente. G3 tan solo del 9-11%.
- En su mayoría ganglios negativos (N0). N1 tan solo 2-4%.
- IVL positiva tan solo entre el 7-10%.
- RE + en el 95%.
- RP + en el 80-82%.
- Her2 negativo en el 94-95% de los pacientes.

El objetivo primario, al igual que en el resto de ensayos fue la recaída local, definido como cualquier carcinoma invasi-

vo o no invasivo en cualquier ubicación del parénquima mamario ipsilateral o la piel suprayacente. Los objetivos secundarios la ubicación recaída local, el tiempo hasta la recaída regional, e tiempo hasta la recaída a distancia, la supervivencia libre enfermedad, la supervivencia global, la toxicidad y los efectos en el tejido normal.

Tras una mediana de seguimiento de 72 meses, la incidencia acumulada de recaída local (figura 10) a 5 años fue del 1.1% (IC 95% 0.5-2.3) de pacientes en el grupo control, 0.2% (IC95% 0.02-1.2) en el grupo de irradiación completa de la mama con dosis reducida, y 0.5% (0.2-1.4) en el grupo de irradiación parcial de la mama. Por tanto, la no inferioridad en eficacia puede afirmarse tanto para la radioterapia a dosis reducida como para la radioterapia parcial de la mama.

Los efectos secundarios fueron evaluados tanto por el médico como por el propio paciente. Se han medido las escalas de EORTC QLQ-BR23.

A los 2 años, se observaron cambios leves o marcados en la apariencia mamaria en el 11% en el grupo control, del 10% en el grupo de dosis reducida y del 10% en el grupo de irradiación parcial de la mama. A los 5 años, había fotografías disponibles de 805 mujeres y, en comparación con los resultados de 2 años, la proporción de pacientes con cambios leves o marcados había aumentado en todos los grupos, siendo del 23% en el grupo control, del 22% en el grupo de dosis reducida y del 18% en el grupo de irradiación parcial. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la apariencia de la mama entre los diferentes grupos a 2 años (dosis reducida p = 0.527; irradiación parcial de mama p = 0.446) ni a 5 años (dosis reducida p=0.917; irradiación parcial de mama p= 0.165). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en toxicidad tardía entre los diferentes grupos. Los efectos adversos tardíos graves fueron poco frecuentes e incluyeron cuatro informes confirmados de fracturas costales, ocho de fibrosis pulmonar y cinco de cardiopatía isquémica.

Como conclusión, en ensayo IMPORT LOW demostró la no inferioridad de la radioterapia parcial de la mama y de dosis reducida sobre la mama completa en comparación con la radioterapia de mama completa estándar en términos de recidiva local y toxicidad.

En la tabla 6 podemos ver las características diferenciales de estos tres ensayos fase III de irradiación parcial de la mama con radioterapia externa.

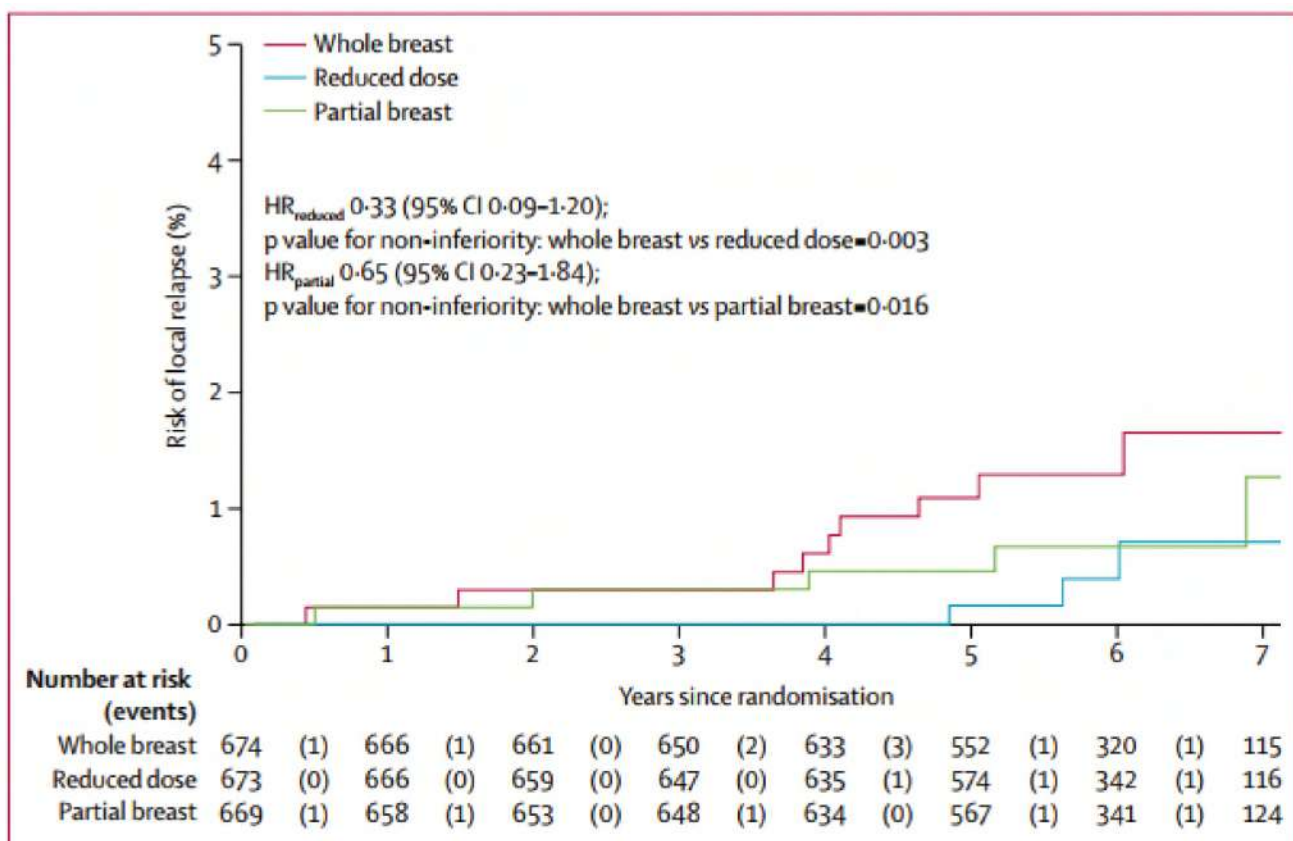


Imagen 10. Riesgo acumulado de recaída local por grupo de tratamiento²⁰.

Tabla 6. Ensayos fase III de irradiación parcial de la mama con radioterapia externa. Elaborado por autores en base los artículos^{13, 14, 18-20}.

	IMPORT LOW	RAPID	FLORENCIA
Año publicación	2017	2013, 2015, abstract 2019	2015, 2017
N	2018 pacientes	2135 pacientes	520 pacientes
Criterios inclusión	>57a, CDI<2cm, G1-3, N0-1, IVL	>40a, CDI o in situ, <=3cm, G1-G3, N0, IVL	>40a, cualquier histología <2.5cm, N0-1, G1-G3, IVL
Seguimiento (mediana)	72.2 meses (6 años)	36 meses (3 años) Abstract 2019: 8.6 años	5 años
Fraccionamiento brazo control	40Gy/2.66 (15fx) +/-boost	42.5Gy/2.66 (16fx) o 50Gy/2Gy (25 fx) +/- boost	50Gy/2 (25 fx) +/- boost
Fraccionamiento irradiación parcial	40Gy/2.66 (15fx)	APBI 3D. 38.5Gy/3.85 (10fx/5 días)	APBI IMRT. 30Gy/6 (5 fx no diarias)
Eficacia Control local	No inferior (p significativa)	No calculable eficacia por baja cantidad de recaídas. Abstract 2019: No inferior. HR 1.27 (90%IC, 0.84 a 1.9)	No inferior (p no significativa)
Toxicidad	No inferior. Mejor Irrad parcial en cambio apariencia mama p<0.0001	Tox G3 no inferior. Tox G1-G2 peor en irradiación parcial. (p significativa)	No inferior. Menor toxicidad en irrad parcial (p significativa)

En 2019 se ha publicado como abstract, a la espera de la publicación definitiva, un ensayo fase III ²¹. 4216 pacientes con cáncer de mama intervenidos mediante cirugía conservadora, con 0-3 ganglios positivos, fueron aleatorizados a recibir radioterapia sobre la mama completa con un fraccionamiento de 50Gy/2Gy, 25 sesiones, con un boost posterior sobre el lecho quirúrgico, frente a recibir irradiación parcial de la mama con un fraccionamiento de 10 fracciones de 3.4- 3.85 Gy, 2 veces al día mediante braquiterapia o radioterapia externa con planificación 3D.

Tras una mediana de seguimiento de 10 años, la irradiación parcial de la mama no cumplió con los criterios de equivalencia a la radioterapia completa de la mama en términos de recaída local. Sin embargo, la diferencia absoluta en la tasa de recaída local a 10 años fue <1% (4.8% APBI vs 4.1% mama completa). El intervalo libre de recurrencia fue estadísticamente significativamente mayor para APBI en comparación con radioterapia sobre la mama completa, pero la diferencia absoluta en la tasa del intervalo libre de recurrencia a 10 años también fue pequeña (8.1% APBI vs 6.6% radioterapia mamaria completa). La supervivencia libre de enfermedad a distancia y la supervivencia global no fueron estadísticamente diferentes para ambos grupos. Las toxicidades G3-5, aunque bajas, fueron más frecuentes en el grupo de APBI. Los grupos de pacientes fueron heterogéneos, desde cáncer de mama en estadio 0-2, y se están analizando los resultados por categorías de riesgo, a la espera de la publicación de los resultados definitivos.

4.2. Irradiación parcial con braquiterapia

Los resultados de múltiples ensayos de fase I-II mostraron que APBI usando braquiterapia intersticial con múltiples catéteres (BT) realizando una selección adecuada de pacientes y garantía de calidad presenta resultados similares a los logrados con irradiación completa de la mama convencional ²¹⁻²⁹.

En 2007 y posteriormente en 2013 el Instituto Nacional de Oncología de Hungría publicó un ensayo fase III ^{30,31} (Tabla

7) que incluyó a 258 mujeres con cáncer de mama que fueron intervenidas mediante cirugía conservadora que fueron aleatorizadas a recibir radioterapia sobre toda la mama (130 pacientes) frente a recibir braquiterapia de alta tasa de dosis (por sus siglas en inglés HDR) con múltiples catéteres (128 pacientes). Por protocolo se permitió la irradiación mediante electrones un campo limitado para pacientes que técnicamente no eran aptos para la implantación intersticial (40 pacientes; 31%).

Las características de los pacientes fueron:

- Mediana de edad 58 (rango 30-84).
- Carcinoma ductal infiltrante (80-83%)
- T ≤ 2cm.
- pN0
- No G3.
- Invasión vasculolinfática negativa.
- RE positivos en el 86-90% de los casos.

El fraccionamiento del brazo control sobre toda la mama tuvo una mediana de dosis total de 50Gy (rango 42-50Gy), 2Gy por fracción, un total de 25 fracciones. En el brazo de la irradiación parcial de la mama el fraccionamiento utilizado fue 7 fracciones de 5.2Gy. Se siguieron las pautas tradicionales del sistema de París para la planificación de la geometría del implante ³². La mediana de dosis de la irradiación parcial con electrones fue de 50Gy (rango 42-50Gy)

El objetivo primario del estudio fue la recidiva local.

Tras una mediana de seguimiento de 10.2 años, tasa actuarial fracaso local a diez años fue del 5.9% en el brazo de APBI frente al 5.1% en el brazo de irradiación completa de la mama (p = 0.77) (figura 11). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (80% vs 82%), en la supervivencia específica por cáncer (94%

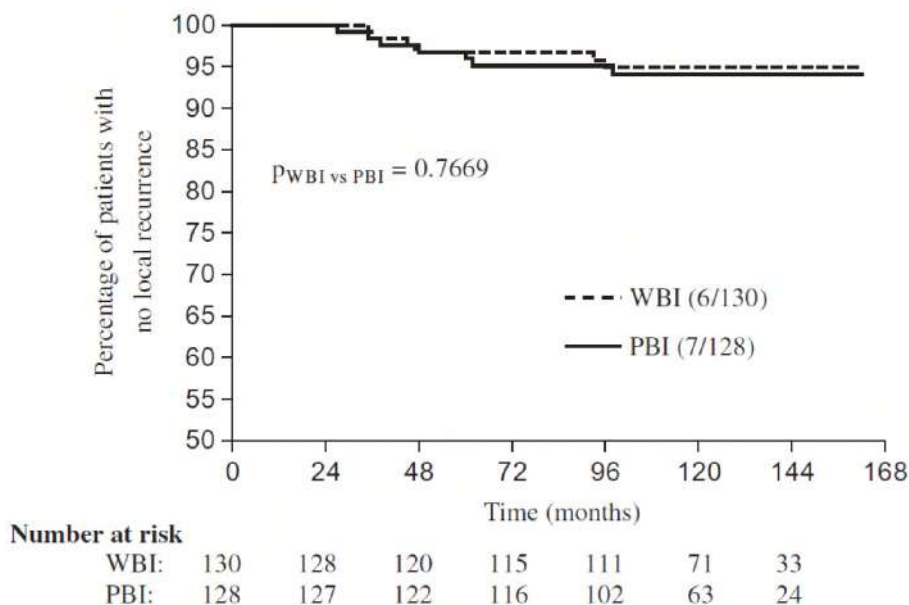


Imagen 11. Tiempo hasta la recurrencia local según estimaciones de Kaplan-Meier. Abreviaturas: WBI: irradiación completa de la mama; PBI: irradiación parcial de la mama⁸¹.

vs 92%) ni en la supervivencia libre de progresión (85% vs 84%).

Con respecto a los resultados en cosmesis, la tasa de resultados cosméticos excelentemente buenos fue del 81% en el brazo del APBI y del 63% en el brazo de la irradiación completa mamaria ($p < 0.01$). Esta tasa de cosmesis excelente-buena en el grupo de la APBI fue del 85% tras braquiterapia HDR y del 72,5% después de la irradiación con electrones ($p = 0,97$), mientras que en el grupo de la irradiación de la mama completa fue del 67% con 6-9 fotones de megavoltaje (MV) y del 48% con telecobalto ($p = 0.08$). Excluyendo de los análisis a los pacientes tratados con electrones en el grupo de APBI, y los tratados con cobalto en el grupo de irradiación de la mama completa, significativamente más pacientes tratados con APBI tuvieron un resultado cosmético excelente en comparación con los tratados la mama completa (85% vs 67%; $p < 0.01$).

Posteriormente, en 2016 y 2017 se publicaron los resultados de otro ensayo fase III multicéntrico, denominado GEC-ESTRO^{33,34} (Tabla 7).

Se aleatorizaron 1328 mujeres a recibir irradiación total de la mama ($n = 673$) frente a irradiación parcial de la mama (APBI) con braquiterapia intersticial ($n = 655$); finalmente, 1184 pacientes fueron tratadas, 551 en el grupo de irradiación total de la mama y 633 en el grupo de la APBI.

Las características de los pacientes fueron:

- Mediana de edad 62 (rango 40-92).
- Cualquier histología
- $T \leq 3$ cm.
- pN0

- G3 tan sólo 8-9%.
- Invasión vasculolinfática negativa.
- RE positivos en el 93-94% de los casos.

La radioterapia en el grupo control (irradiación completa de la mama) fue con una dosis total de 50-50.4Gy, a 1,8-2Gy (25-28fracciones diarias) +/- boost secuencial de 10Gy sobre el lecho quirúrgico. El brazo de la APBI hubo dos fraccionamientos utilizados, por un lado, una dosis total de 32Gy a 4Gy por fracción (8 fracciones) y por otro lado 30.1Gy/4.3Gy (7 fracciones) en 4 días.

Tras una mediana de seguimiento de 6.5 años, la irradiación parcial con braquiterapia no fue inferior en términos de control local, mortalidad específica por cáncer y supervivencia global.

Respecto a la toxicidad, ningún paciente tuvo toxicidad grado 4. Toxicidad G3 fue $< 1\%$ en el grupo APBI y del 2% en el grupo control ($p = 0.16$). Ningún paciente en el grupo APBI y dos ($< 1\%$) en el grupo de irradiación total de la mama desarrollaron toxicidad tardía del tejido subcutáneo G3 ($p = 0.1$). La incidencia acumulada de toxicidad cutánea tardía de G2-3 a los 5 años fue del 10.7% (IC del 95%: 8-13.4) en el grupo control frente al 6.9% (4.8-9) en el grupo de la APBI ($p = 0.020$).

La incidencia acumulada de dolor en la mama G2-3 fue del 11.9% (IC 95% 9-14.7) en el grupo control frente al 8.4% (6.1-10.6) después de la APBI ($p = 0.074$). A los 5 años de seguimiento, desde el punto de vista de los pacientes el 91% en el grupo de irradiación total versus 92% en el grupo APBI ($p = 0.62$); similar a los resultados generados por el médico ($p = 0.12$). No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento.

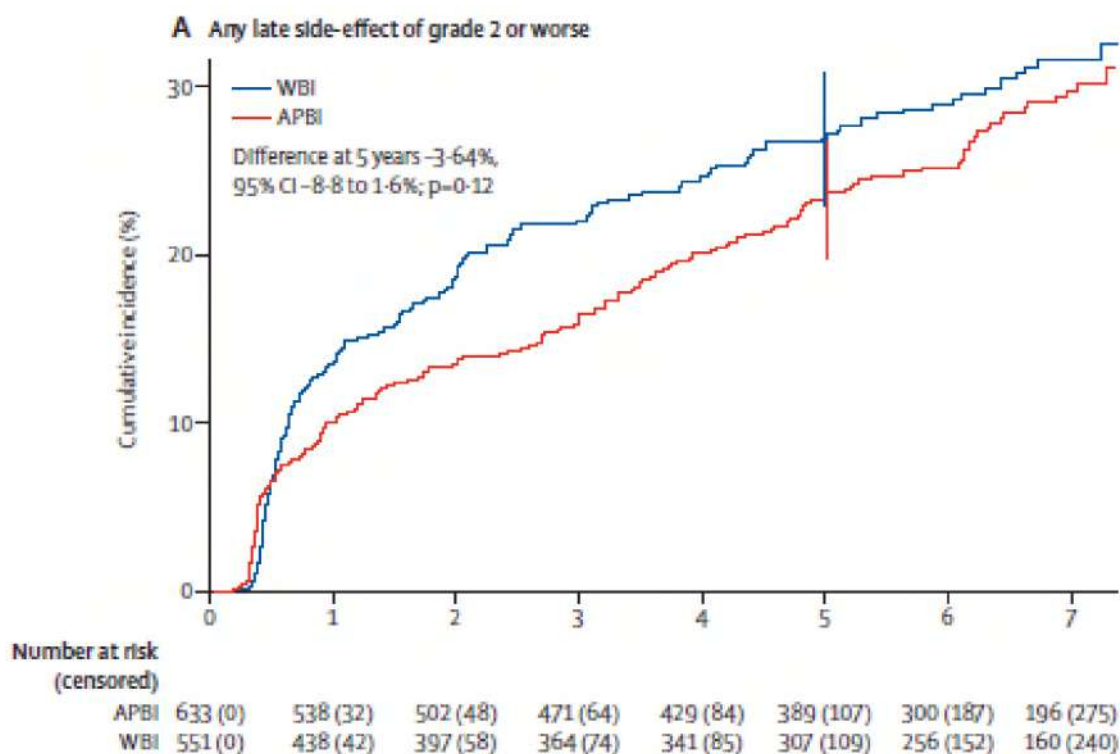


Imagen 12. Cualquier toxicidad tardía $\geq G2$ en el ensayo GEC-ESTRO³⁴.

Tabla 7. Ensayos fase III de irradiación parcial de la mama con braquiterapia. Elaborado por autores en base los artículos^{30, 31, 33, 34}.

	HÚNGARO 2013	GEC-ESTRO 2017
N	258 pacientes	1184 pacientes
Criterios inclusión	30-84 años (media 59), CDI <2cm, No G3, N0	>54 años, cualquier histología <=3cm, G1-G3, N0, IVL -
Seguimiento (mediana)	10.2 años	6.5 años
Fraccionamiento brazo control	50Gy/2Gy (25fx) (42-50Gy)	50-50.4Gy/1,8-2Gy (25-28fx diarias) +/- boost 10Gy
Fraccionamiento irradiación parcial	7fx de 5.2Gy	32Gy/4Gy (8fx) o 30.1Gy/4.3Gy (7fx) en 4 días.
Eficacia Control local	No inferior. (p no significativa)	No inferior en control local, mortalidad específica por cáncer y OS
Toxicidad	No inferior. Menor toxicidad en APBI (p significativa)	No inferior. Menor toxicidad temprana en APBI (p significativa)

Los implantes con braquiterapia se pueden realizar durante la cirugía, o posteriormente realizar el implante a las semanas de haber realizado la cirugía.

En quirófano tras tumorectomía, el cirujano introduce la primera aguja (Figura 13), pudiendo hacerlo justo por debajo del tumor o atravesado el mismo, posteriormente con esa aguja como guía el oncólogo radioterápico realiza el resto del implante (Figura 14). A continuación, se realiza un TC para contornear el lecho quirúrgico y realizar la dosimetría.

4.3. Irradiación parcial con radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es la administración de radioterapia en el momento de la cirugía, definiendo con precisión el volumen objetivo de la mama. La RTIO ha ganado interés como alternativa al tratamiento con radiación externa en las últimas dos décadas^{35, 36}.

En 2013 se publicó el primer ensayo fase III que comparó la irradiación parcial con radioterapia intraoperatoria, frente



Imagen 13. Inserción de primera aguja tras la cirugía conservadora de mama. Elaborado por autores.



Imagen 14. Izquierda: colocación del resto del implante en quirófano con template. Derecha: Implante braquiterapia completo. Elaborado por autores.

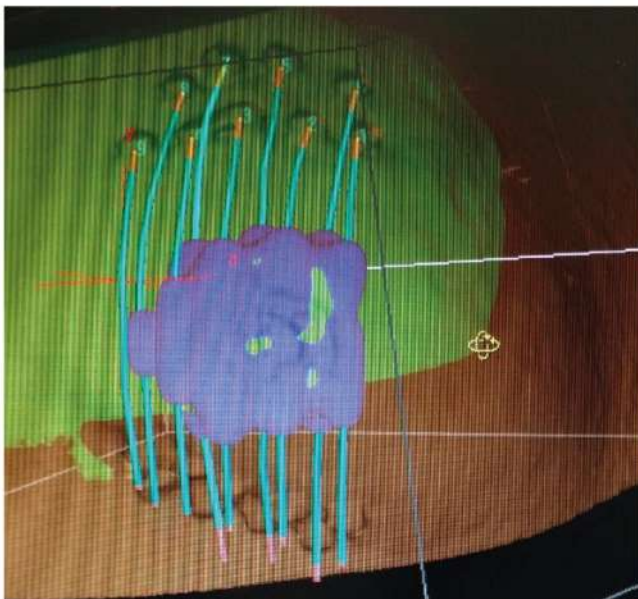
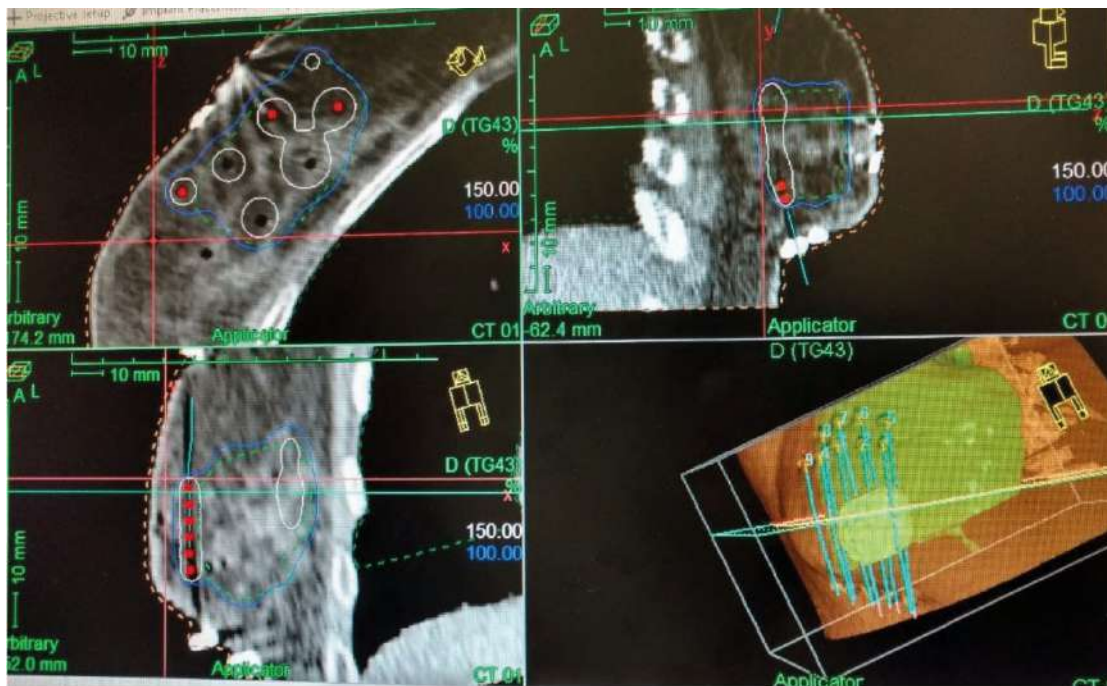


Imagen 15. Dosimetría de un implante de braquiterapia. Numeradas del 1-9 los tubos plásticos que fueron colocados a partir de las agujas. Elaborado por autores.

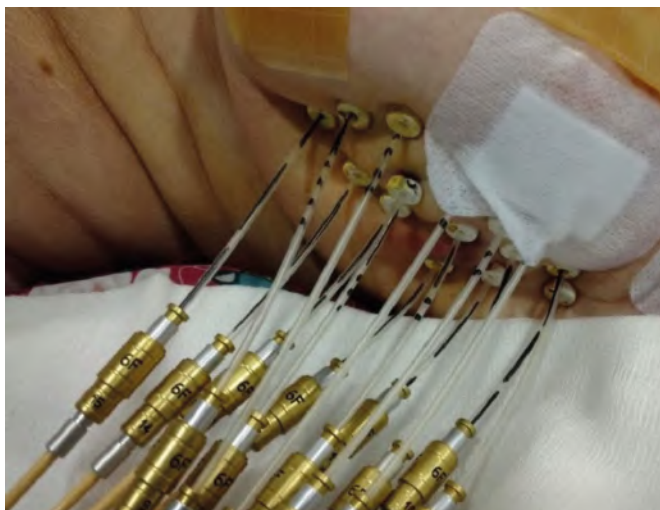


Imagen 16. Conexión de la fuente radiactiva con los tubos plásticos por donde va a entrar la radiación.

a la irradiación completa de la mama, el ensayo ELIOT³⁷. Es un ensayo fase III realizado en el Instituto Europeo de Oncología (Milán, Italia).

Incluyó 1305 pacientes con cáncer de mama con estadio temprano intervenidas mediante cirugía conservadora, las características de estas pacientes fueron:

- >40 años.
- Cualquier histología, aunque el 79-81% fueron ductal infiltrante.
- T <2.5cm
- N0 en un 73-74%, 1-3 ganglios 21%, ≥ 4 ganglios 5-6%.
- G1-G3. G3 20-23%.
- IVL negativa.
- RE positivos en el 90-91% de los casos.

El brazo control de la radioterapia sobre toda la mama fue con un fraccionamiento de 50Gy/2Gy (25fx) + boost 10Gy, en el brazo de irradiación parcial se realizó con una dosis única de 21Gy en el lecho tumoral durante la cirugía. En el grupo de pacientes de la radioterapia intraoperatoria, se analizaron las características asociadas del cáncer de mama, para per-

mitir la identificación de los pacientes que podrían beneficiarse de la posterior irradiación total de la mama si en la anatomía patológica se encontraba algún factor de riesgo.

El objetivo primario fue la recaída local, siendo la supervivencia global uno de los objetivos secundarios.

Tras una mediana de seguimiento de 5.8 años la tasa de recaída local a 5 años fue del 4.4% en el grupo de la RIO, y del 0.4% en el grupo control, HR 9.3 (IC 95% 3.3-26.3).

La supervivencia global a 5 años fue del 96.8% (IC 95% 95.3-98.3) en el grupo de radioterapia intraoperatoria y del 96.9% (95.5-98.3) en el grupo de radioterapia externa. En los pacientes con datos disponibles (464 pacientes en el grupo de la RIO y 412 en el de radioterapia externa) se observaron efectos secundarios de la piel significativamente menores en las mujeres del grupo de radioterapia intraoperatoria que en las del grupo de radioterapia externa. (p = 0.0002).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la fibrosis mamaria ni al dolor. Si hubo una mayor proporción de pacientes con fibrosis pulmonar en el grupo control.

En 2010 y posteriormente en 2014 se publicaron los resultados del TARGIT-A^{38,39}.

Es un ensayo aleatorizado fase III, multicéntrico, de no inferioridad, que entre marzo del 2000 y junio del 2012 reclutaron 3451 pacientes con cáncer de mama estadio temprano intervenidas mediante cirugía conservadora. Posteriormente fueron aleatorizadas a recibir radioterapia externa sobre la mama completa (1721 pacientes) frente a recibir radioterapia intraoperatoria en sesión única mediante el dispositivo Intrabeam (1730 pacientes) (Figura 19).

Las características de las pacientes fueron:

- ≥45 años.
- Carcinoma ductal infiltrante en el 94-95% de los casos.
- T ≤ 2cm. Un 5% fue > 2cm.
- N0 en el 82-84% de los casos.
- G3 en un 15%.
- IVL negativa en el 86-87%.

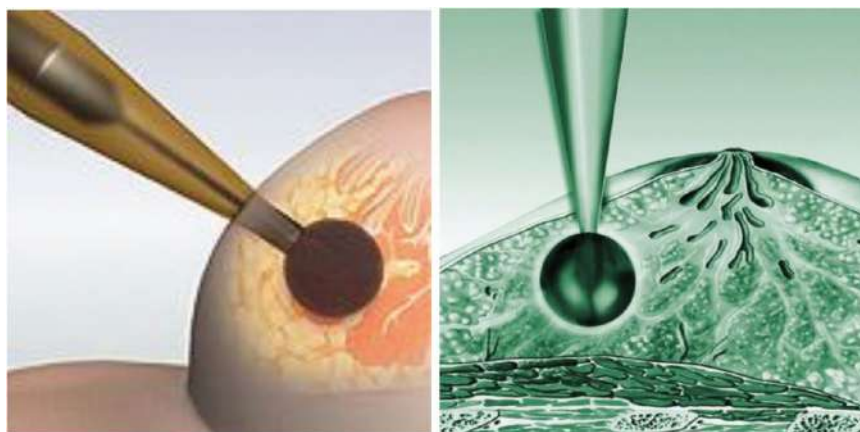


Imagen 17. Esquema aplicador radioterapia intraoperatoria.

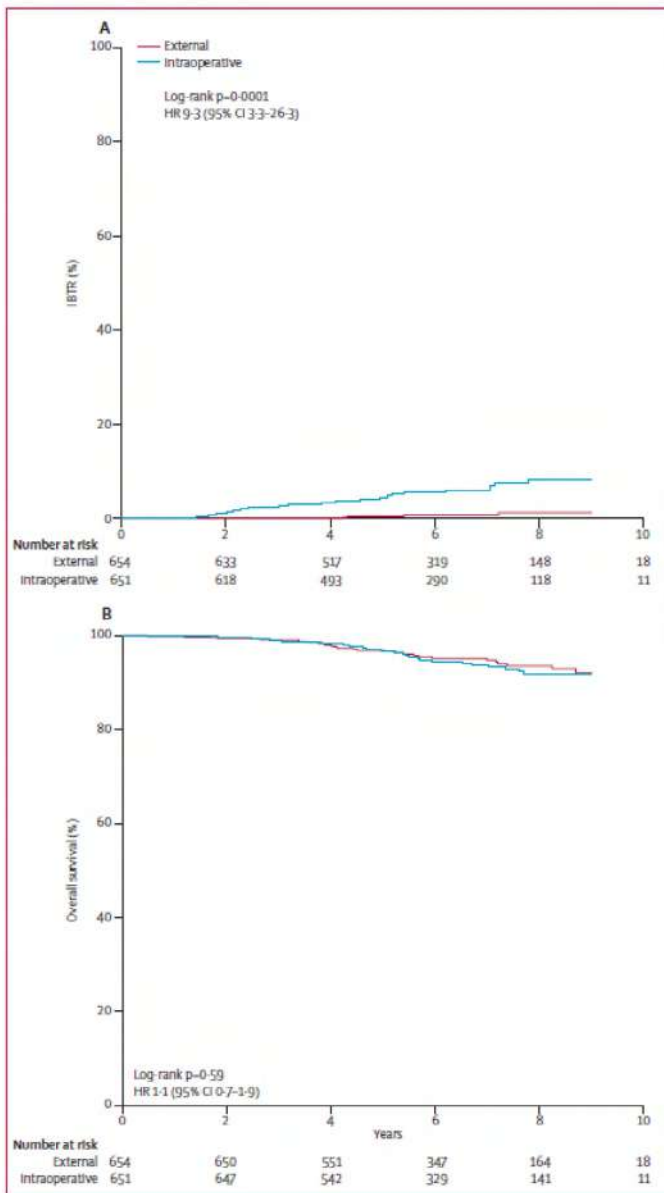


Imagen 18. Incidencia acumulada de (A) recidiva local mamaria ipsilateral y (B) supervivencia global (análisis por intención de tratar). External: Radioterapia externa. Intraoperative: RIO³⁷.

El fraccionamiento del grupo de la irradiación mamaria completa fue de 45-50.4Gy de dosis total en 25-28 fracciones. En el grupo de la RIO se administró una sesión única de 16-33Gy en la superficie del aplicador. 5-7Gy a 1 cm de profundidad.

El dispositivo Intrabeam proporciona una fuente puntual de rayos X de energía de 50kV en el centro de un aplicador esférico. El aplicador del tamaño apropiado según la tumorectomía realizada (1.5-5 cm de diámetro) se coloca en el lecho del tumor con una técnica quirúrgica meticulosa, que incluye una sutura cuidadosamente cerrada que asegura que los tejidos mamarios con riesgo de recurrencia local reciban la dosis prescrita. La piel y las estructuras más profundas están protegidas. La radiación se administra durante 20-45 minutos al lecho tumoral. La superficie del lecho tumoral típicamente recibe 20 Gy que se atenúa a 5-7 Gy a 1 cm de profundidad.

2/3 de los pacientes recibían la sesión en el acto quirúrgico y si posteriormente en la anatomía patológica definitiva de la pieza quirúrgica se encontraba algún factor de riesgo (como por ejemplo margen positivo), se procedía a radioterapia externa sobre mama completa, pero el tercio restante de pacientes, al mes de la cirugía, se abrió la cicatriz y se dio la sesión de RT con el Intrabeam.

En el 15.2% de las pacientes en el grupo de la RIO fue necesaria la irradiación posterior de la mama completa.

El objetivo primario del estudio fue la recaída local. Entre los objetivos secundarios se encontraban la supervivencia global y la toxicidad.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años y 8 meses fue necesario el riesgo a 5 años de recaída local en la mama ipsilateral fue del 3.3% (IC 95% 2.1-5.1) para la RIO frente al 1.3% (0.7-2.5) para el grupo control ($p = 0.042$). En general, la mortalidad por cáncer de mama fue muy similar entre los grupos 2.6% (1.5-4.3) para TARGIT versus 1.9% (1.1-3.2) para grupo control ($p = 0.56$). pero hubo significativamente menos muertes por otras causas en el grupo de RIO (1.4% [0.8-2.5] frente a 3.5% [2.3-5.2]; $p = 0.0086$),

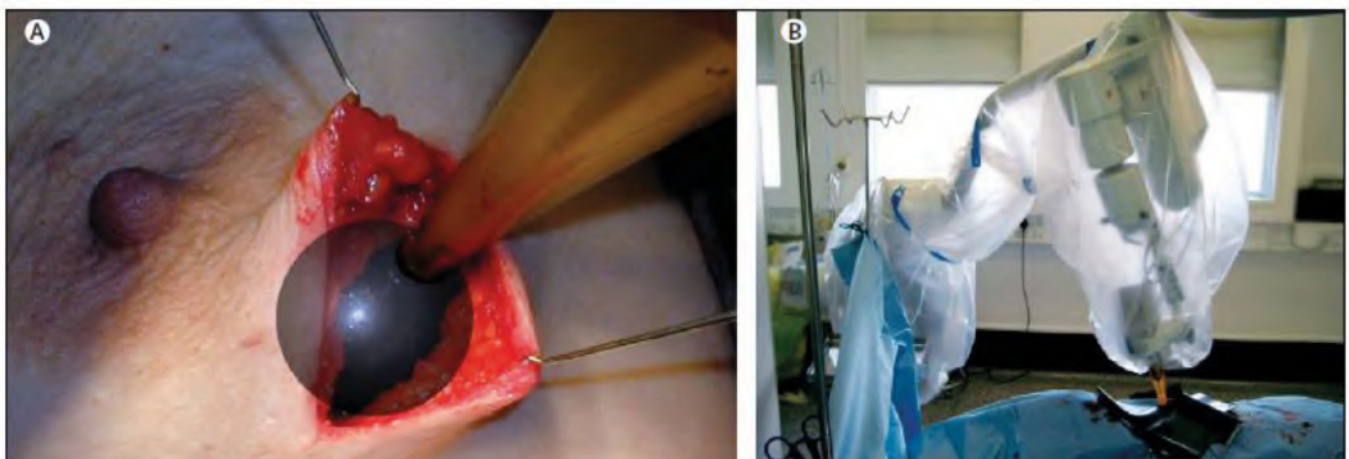


Imagen 19. Técnica de radioterapia intraoperatoria dirigida con el sistema Intrabeam. A. El aplicador se coloca en el lecho tumoral. B. La fuente de rayos X se envía al lecho tumoral mediante el uso de un soporte de soporte quirúrgico. El aplicador estéril se une con un paño estéril que se usa para cubrir el soporte durante la administración del tratamiento⁸⁸.

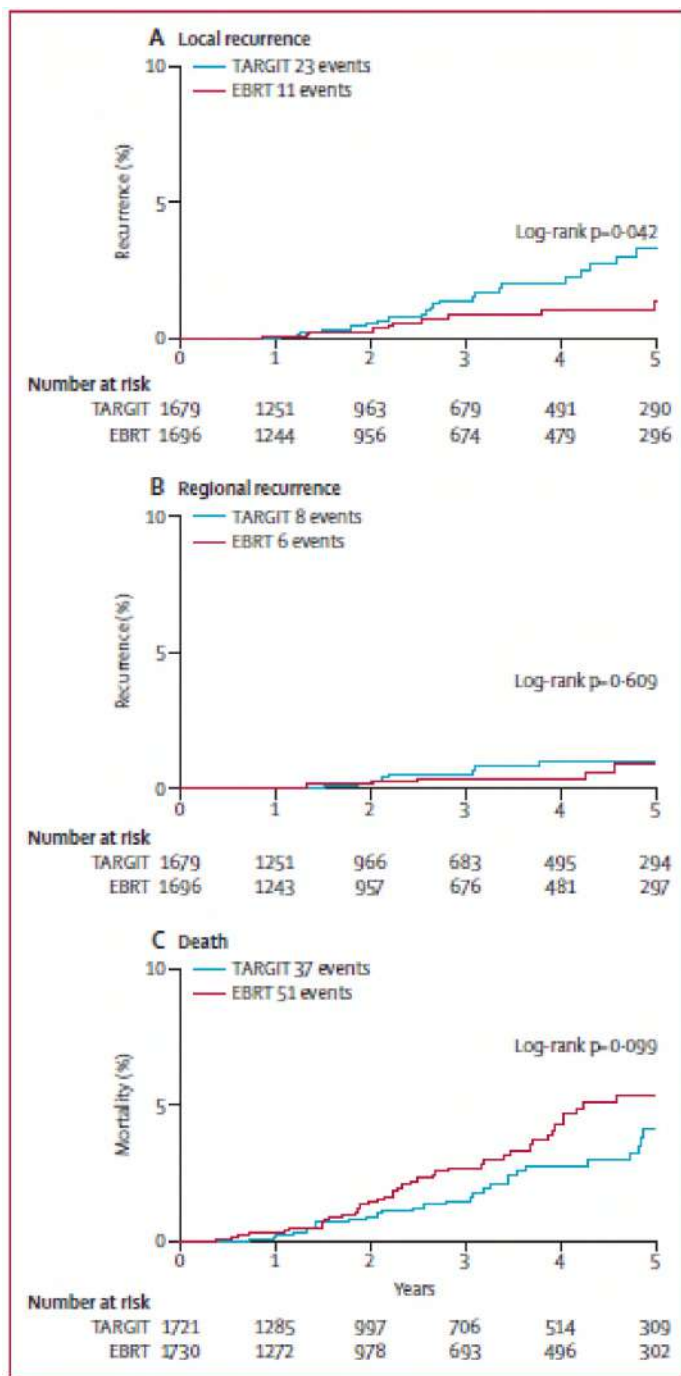


Imagen 20. Análisis de Kaplan-Meier de la recurrencia local en la mama ipsilateral (A), recurrencia regional (axilar y supraclavicular) (B) y muertes (C)³⁹.

atribuible a menos muertes por causas cardiovasculares y otros tipos de cáncer. La mortalidad global fue del 3,9% (2.7–5.8) para RIO frente a versus 5.3% (3.9–7.3) (Figura 20)

Como se puede apreciar en los resultados, hubo más recurrencia local en el grupo de la RIO, estos resultados lo achacaron a la inclusión de pacientes en los que se hizo la RIO al mes de haber realizado la cirugía una vez ya conocidos los resultados de AP, parece que, en un análisis por subgrupos, teniendo en cuenta solo las mujeres que se realizaron la RIO en el acto quirúrgico las curvas se aproximaron más.

Respecto a los resultados en toxicidad, la toxicidad G3 fue menor en el grupo de radioterapia intraoperatoria 0.5% en

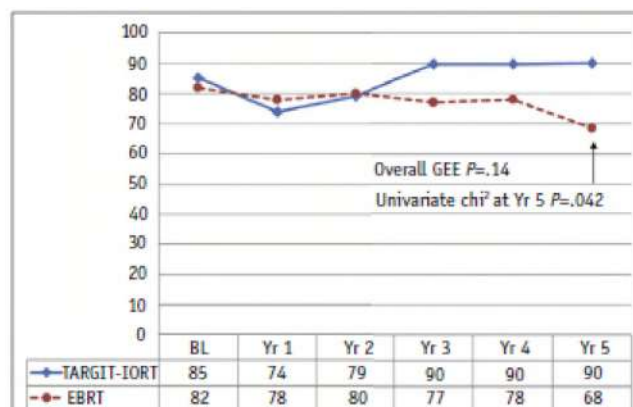


Imagen 21. Proporción de pacientes que se autoinforman de excelente cosmesis. Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa; GEE: ecuación de estimación generalizada; TARGIT-IORT: radioterapia intraoperatoria dirigida⁴⁰.

el grupo de la RIO frente a 2.1% en el grupo control. Específicamente las complicaciones relacionadas con la herida fueron muy similares entre los grupos, pero las complicaciones cutáneas G3 o 4 se redujeron significativamente con la RIO, cuatro pacientes de 1720 frente a 13 pacientes de 1731 en el grupo control, p = 0.029.

Posteriormente, en 2016 el ensayo TARGIT A publicaron sus resultados en cosmesis y calidad de vida⁴⁰.

Los pacientes completaron una evaluación estética antes de la radioterapia y anualmente a partir de entonces durante al menos 5 años. Además, completaron el cuestionario central combinado de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Módulo específico de mama, además del de la Imagen corporal. Los resultados fueron que los pacientes tratados con RIO tuvieron una cosmesis autoinformada similar, pero mejores resultados en calidad de vida relacionados con la mama frente a los pacientes tratados con radioterapia externa sobre toda la mama.

on radioterapia intraoperatoria. Siglas: CDI: carcinoma ductal infiltrante. Gy: Gray. Elaborado por autores en base los artículos³⁷⁻⁴⁰.

4.4. Recomendaciones basadas en la evidencia (GEC-ESTRO y ASTRO)

El grupo de trabajo de curiterapia, la Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncología (GEC-ESTRO)⁴¹ establecieron en 2010 unas recomendaciones basadas en la evidencia clínica disponible. Establecen tres categorías que guían la selección de pacientes para APBI (Tabla 9):

Un grupo de bajo riesgo para el cual APBI fuera del contexto de un ensayo clínico es una opción de tratamiento aceptable.

Un grupo de alto riesgo, para quienes APBI se considera contraindicado.

Un grupo de riesgo intermedio, para quienes APBI se considera aceptable solo en el contexto de ensayos clínicos prospectivos.

Tabla 8. Ensayos fase III de irradiación parcial de la mama con radioterapia intraoperatoria. Siglas: CDI: carcinoma ductal infiltrante. Gy: Gray. Elaborado por autores en base los artículos³⁷⁻⁴⁰.

	ELIOT 2013	TARGIT A 2010-14-16
N	1305 pacientes	3451 pacientes
Criterios inclusión	>48 años, cualquier histología (mayoría CDI) <2.5cm, N0-1, G1-G3, no IVL	>50 años, CDI ≤2cm, N0, no G3, no IVL
Seguimiento (mediana)	5.8 años	3 años y 8 meses
Fraccionamiento brazo control	50Gy/2Gy (25fx) + boost 10Gy	45-50.4Gy (25-28fx)
Fraccionamiento irradiación parcial	21Gy lecho tumoral sesión única	INTRABEAM: 5-7Gy a 1cm, 16-33Gy superficie del aplicador. Sesión única.
Eficacia Control local	Inferior en control loco-regional 4.4% vs 0.4%(p significativa). No inferior OS.	> recurrencia local en RIO 3.3% vs 1.3%. Subgrupo concurrente con CIA no inferior. Mortalidad específica por cáncer no inferior. Mortal NO cáncer mama en TARGIT 1.4% vs 3.5%
Toxicidad	Menor toxicidad piel (p significativa) No inferior en fibrosis mamaria ni dolor. Mayor fibrosis pulmonar en RTE (p significativa)	Menor toxicidad TARGIT (p significativa) Mejores resultados TARGIT calidad vida

Tabla 9. Recomendaciones GEC-ESTRO sobre la selección de pacientes para la irradiación parcial acelerada de la mama. CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, CLIs: carcinoma lobulillar in situ, CDIs: carcinoma ductal in situ, GH: grado histológico.⁴¹

Características	A: bajo riesgo	B: Riesgo intermedio	C: Alto riesgo
Edad	> 50 años	>40-50años	≤40 años
Histología	CDI, mucinoso, tubular, medular y coloide	CDI, CLI, mucinoso, tubular, medular y coloide	-
CLI	No permitido	Permitido	-
Asociado CLIs	Permitido	Permitido	-
CDIs	No permitido	Permitido	-
GH	Cualquiera	Cualquiera	-
Tamaño tumor	pT1-2 (≤3cm)	pT1-2 (≤3cm)	pT2 (>3cm), pT3, pT4
Márgenes quirúrgicos	Negativo (≥2mm)	Negativo, cercano (<2mm)	Positivo
Multicentricidad	Unicéntrico	Unicéntrico	Multicéntrico
Multifocalidad	Unifocal	Multifocal (limitado 2cm alrededor de la lesión)	Multifocal (>2cm alejado de la lesión)
Componente intraductal extenso	No permitido	No permitido	Presente
IVL	No permitido	No permitido	Presente
RE, RP	Cualquiera	Cualquiera	-
Estado ganglionar	pN0	pN1mi, pN1a	≥pN2
QT neoadyuvante	No permitido	No permitido	Permitido

Por otro lado, la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) publicó por primera vez sus recomendaciones en 2009⁴², y posteriormente actualizó su declaración de consenso basado en la evidencia en el año 2017⁴³. Al igual que el grupo GEC-ESTRO establecieron tres grupos (Tabla 10):

- Pacientes adecuados para APBI si cumple todos los criterios.
- Pacientes “con precaución» para APBI si alguno de los criterios está presente.
- Pacientes “inadecuados” para APBI fuera de un ensayo clínico si alguno de los criterios está presente.

5. CONCLUSIONES

Durante la última mitad de siglo, el tratamiento del cáncer de mama ha progresado de manera constante y rápida. En el tratamiento de los cánceres de mama localizados, la mastectomía total ha dado paso gradualmente a tratamientos quirúrgicos conservadores seguidos de radioterapia adyuvante. El enfoque terapéutico conservador ahora se considera un tratamiento estándar para el cáncer de mama T1–2^{44,45}. Siendo el hipofraccionamiento moderado el tratamiento con ra-

dioterapia adyuvante estándar en la actualidad (40Gy en 15 sesiones) asociado o no a sobrepresión en el lecho tumoral.

Se ha comprobado, que el 85% de las recidivas locales, aparecen alrededor del lecho de la tumorectomía, por tanto, es posible que no sea necesaria la irradiación de toda la mama apareciendo el concepto de la irradiación parcial acelerada de la mama (APBI), que reduce el número de sesiones que tiene que venir el paciente al hospital, mejorando con ello su calidad de vida. La APBI ha demostrado ser no inferior a la radioterapia de la mama completa en un grupo seleccionado de pacientes de bajo riesgo, tanto en términos de control local, supervivencia y toxicidad, pudiendo tener mejores resultados en cosmesis en estas pacientes.

Tanto la APBI con radioterapia externa, con braquiterapia y radioterapia postoperatoria son opciones disponibles en la actualidad.

Por lo tanto, la APBI aparece como una continuidad natural en el proceso de desescalada terapéutica. La Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO) y el Grupo Europeo de Curiterapia de la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (GEC-ESTRO) han considerado

Tabla 10. Pacientes “adecuados” para APBI si todos los criterios de la primera columna están presentes, “con precaución” para APBI si alguno de los criterios presentes e inadecuados para APBI fuera de un ensayo clínico si alguno de estos criterios está presente. IVL: invasión vasculolinfática, RE: receptores de estrógenos⁴³.

FACTOR	Adecuados	Con precaución	Inadecuados
Edad	≥50 años	40-49 si resto factores son “adecuados”. ≥50 si tiene algún factor más de “con precaución”	<40
Mutación BRCA	No presente	-	Presente
Tamaño tumor	≤2cm	2.1-3 cm	>3cm
Estadio T	Tis o T1	T2	T3-4
Márgenes	Negativos, al menos 2mm	Cercanos (<2mm)	Positivo
Grado histológico	Cualquiera	-	-
IVL	No	Limitada/focal	Extensa
RE	Positivo	Negativos	-
Multicentricidad	Unicéntrico	-	Presente
Multifocalidad	Clinicamente unifocal con tamaño total ≤2cm	Clinicamente unifocal con tamaño total 2.1-3 cm	Si microscópicamente multifocal >3cm o si clínicamente multifocal
Histología	Ductal infiltrante u otros subtipos	Lobulillar infiltrante	-
Ductal in situ puro	Permitido si G1-2, ≤2.5cm y márgenes al menos ≥ 3mm	≤ 3cm	>3cm
Asociado lobulillar in situ	Permitido	-	-
Componente intraductal extenso	No permitido	≤ 3cm si el resto de factores son “adecuados”	>3cm
Estadio N	pN0	-	pN1, pN2, pN3 Cirugía ganglionar no realizada
Tratamiento neoadyuvante	No permitido	-	Permitida

que, en una población bien seleccionada, se describe como “adecuado” (ASTRO) y “bajo riesgo” (ESTRO), se puede proponer APBI adyuvante. Después de dos décadas de investigación clínica, APBI ahora se reconoce como un tratamiento adyuvante eficiente y seguro para el cáncer de mama de bajo riesgo.

6. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación por estadios pronósticos teniendo en cuenta el estadiaje molecular (HER2, receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) según la 8ª edición de la AJCC.

T	N	M	G	HER2	RE	RP	Estadio
Tis	N0	M0	1-3	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
TI	N0	M0	1	Positivo	Cualquier	Cualquier	IA
TI	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
TI	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
TI	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquier	IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positivo	Cualquier	Cualquier	IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquier	IA
T1-2	N0	M0	1-3	Negativo	Positivo	Cualquier	IA
TI	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
TI	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
TI	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
TI	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquier	IB
TI	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
TI	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquier	IB
TI	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquier	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquier	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1,2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
TI	N1	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
TI	N1	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T0-2	N2	M0	1-2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
TI	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
TI	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
TI	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
TI	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
TI	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1-2	Positivo	Negativo	Cualquier	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA

T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1-2	Positivo	Negativo	Cualquier	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T3	NI-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquier	IIB
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquier	IIB
T2	N1	M0	1	Positivo	Cualquier	Cualquier	IIB
T2	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T3	NI-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T3	NI-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIA
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIA
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIA
T3	NI-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	NI-2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIA
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
Cualquier T	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
T2	N1	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB
T2	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB

T3	N0	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB
T3	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	1	Positivo	Cualquier	Cualquier	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquier T	N3	M0	1	Positivo	Cualquier	Cualquier	IIIB
Cualquier T	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquier T	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquier T	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T2	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIC
T3	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIC
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIC
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Negativo	Cualquier	Cualquier	IIIC
Cualquier T	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquier T	N3	M0	1	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIC
Cualquier T	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquier T	N3	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIC
Cualquier T	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquier T	N3	M0	2	Negativo	Negativo	Cualquier	IIIC
Cualquier T	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquier T	N3	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquier	IIIC
Cualquier T	N3	M0	3	Negativo	Cualquier	Cualquier	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	1-3	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

7. BIBLIOGRAFÍA

- Breast cancer incidence statistics. UK: Cancer Resert UK; 2019. National Cancer Registration and Analysis Service.
- Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Globocan; 2019. International Agency for Research of Cancer.
- Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:186–194.
- Spurdle AB, Couch FJ, Parsons MT, McGuffog L, Barrowdale D, Bolla MK et al. Refined histopathological predictors of BRCA1 and BRCA2 mutation status: a large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia. *Breast Cancer Res*. 2014; 16: 3419. Published online 2014 Dec 23.
- Tryggvadottir L, Sigvaldason H, Olafsdottir GH, Jonasson JG, Jonsson T, Tulinius H, Eyfjörd JE. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920–2000. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:116–122.
- Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA et al. *Breast. En: Amin, MB. AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition. Chicago: Springer; 2017. 589–628.
- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127–35.
- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). 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.
- Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707–16.
- Barrett A, Armitage M, Bentzen SM, Chetty U, Mayles P et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 Apr 1; 9(4): 331–341.
- Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol* 2009;90: 14–22.
- Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999; 86: 84–87.
- Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT et al. Interim Cosmetic and Toxicity Results From RAPID: A Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation Using Three-Dimensional Conformal External Beam Radiation Therapy. 2013. American Society of Clinical Oncology *J Clin Oncol* 31:4038–4045
- Peterson D, Truong PT, Parpia S, Olivetto IA, Berrang T, Kim DH et al. Predictors of Adverse Cosmetic Outcome in the RAPID Trial: An Exploratory Analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2015. Vol. 91, No. 5, pp. 968–976.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362:513–520, 2010.
- Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, et al: Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: Myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1–9, 2011)6,12–15.
- Whelan T, Julian J, Levine M, Berrang T, Kim DH, Gu CS et al. Abstract GS4-03: RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). February 2019 Volume 79, Issue 4 Supplement.
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulate radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 451– 463.
- Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *European Journal of Cancer* 76 (2017) 17e26.
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 1048–60.
- Arthur DW, Winter K, Kuske RR, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:467–73.
- Hattangadi JA, Powell SN, MacDonald SM, et al. Accelerated partial breast irradiation with low-dose-rate interstitial implant brachytherapy after wide local excision. 12-Year outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:791–800.
- Johansson B, Karlsson L, Liljegren G, Hardell L, Persliden J. Pulsed dose rate brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery of T1–T2 breast cancer: first long time results from a clinical study. *Radiother Oncol* 2009;90:30–5.
- Kaufman SA, DiPetrillo TA, Price LL, Middle JB, Wazer DE. Long-term outcome and toxicity in phase I/II trial using high-dose-rate multicatheter interstitial

- brachytherapy for T1/T2 breast cancer. *Brachytherapy* 2007;6:286–92.
25. King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiamg XZ. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for Tis,1,2 breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:299–304.
 26. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010;94:274–9.)
 27. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy: 15-year results of a phase II clinical trial. *Acta Medica Marisiensis* 2011;57:717–20.)
 28. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, et al. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus wholebreast irradiation: results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 2011;100:210–4.)
 29. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R, et al. Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German–Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:17–24.)
 30. Lovey K, Fodor J, Major T, Szabó E, Orosz Z, Sulyok Z et al. Fat necrosis after partial breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy. 4-year results of a randomized trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 69, No. 3, pp. 724–731, 2007.
 31. Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 108. 2013. 197–202.
 32. Pierquin B, Dutreix A, Paine CH, et al. The Paris system in interstitial radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1978;17:33–48.
 33. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. *Radiotherapy and Oncology* 120 (2016) 119–123.
 34. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T 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; 18: 259–68.
 35. Esposito E, Anninga B, and Harris S, et al (2015) Intraoperative radiotherapy in early breast cancer *Br J Surg* 102(6) 599–610 <https://doi.org/10.1002/bjs.9781> PMID: 25787293.
 36. Esposito E and Douek M. Update on intraoperative radiotherapy: new challenges and issues. *ecancer* 2018, 12:793 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.793>.
 37. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–77.
 38. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91–102.
 39. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603–13.
 40. Corica T, Nowak AK, Saunders CM, Bulsara M, Taylor M, Vaidya JS 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 Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 96; 2016. 55–64.
 41. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J 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). *Radiotherapy and Oncology* 94; 2010. 264–273.
 42. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH et al, Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for radiation Oncology (ASTRO). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 74, No. 4, pp. 987–1001, 2009.
 43. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement.
 44. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing Total for the treatment of invasive breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233–41.
 45. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breastconserving 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.